

HANDBUCH
DER SPEZIELLEN
PATHOLOGISCHEN
ANATOMIE UND
HISTOLOGIE

ACHTER BAND
DRÜSEN MIT INNERER SEKRETION

DRÜSEN MIT INNERER SEKRETION

BEARBEITET VON

W. BERBLINGER · A. DIETRICH · G. HERXHEIMER
E. J. KRAUS · A. SCHMINCKE · H. SIEGMUND
C. WEGELIN

MIT 358 ZUM TEIL FARBIGEN
ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1926 BY SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG
URSPRÜNGLICH ERSCHIENEN BEI JULIUS SPRINGER IN BERLIN 1926
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1926

ISBN 978-3-642-47988-5 ISBN 978-3-642-47987-8 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-642-47987-8

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
A. Schilddrüse. Von Professor Dr. CARL WEGELIN-Bern	1
1. Die Entwicklung der Schilddrüse	1
I. Die Schilddrüse während des Embryonal- und Fötallebens	1
II. Die Schilddrüse zur Zeit der Geburt	9
III. Die Schilddrüse im Kindesalter	12
2. Normale Anatomie	14
3. Normale Histologie der Schilddrüse	18
a) Form und Größe der Follikel	18
b) Wölfers solide Zellhaufen	20
c) Die Epithelien	22
d) Das Kolloid	25
e) Das bindegewebige Stroma	29
f) Die Blutgefäße	30
g) Die Lymphgefäße	32
h) Die Nerven	32
i) Verlagerte Gewebe in der Schilddrüse	33
k) Der Sekretionsprozeß in der Schilddrüse	33
4. Der Ductus thyreoglossus und seine Abkömmlinge	38
5. Die Nebenschilddrüsen	43
6. Chemische Bestandteile der Schilddrüse	47
7. Physiologie der Schilddrüse	50
8. Wechselbeziehungen zwischen der Schilddrüse und anderen endokrinen Drüsen	54
1. Schilddrüse und Epithelkörperchen	54
2. Schilddrüse und Thymus	55
3. Schilddrüse und Hypophyse	56
4. Schilddrüse und Nebennieren	56
5. Schilddrüse und Pankreas	57
6. Schilddrüse und Keimdrüsen	57
9. Veränderungen der Schilddrüse unter verschiedenen physiologischen Bedingungen	62
I. Einflüsse von seiten des Nervensystems	62
II. Einfluß der Ernährung	62
10. Veränderungen der Schilddrüse durch chemische Einflüsse (inkl. Vergiftungen)	68
11. Veränderungen der Schilddrüse durch physikalische Einflüsse	71
I. Einfluß der Temperatur	71
II. Einfluß des Lichtes	72
III. Einfluß der Röntgen- und Radiumstrahlen	73
12. Mißbildungen	74
I. Totale Aplasie des Schilddrüsengewebes	74
II. Mangelhafter Deszensus der Schilddrüsenanlage mit Heterotopie von Schilddrüsengewebe im Zungengrunde	78
III. Partielle Aplasie der Schilddrüse	82
IV. Hypoplasie der Schilddrüse	82
13. Regressive Prozesse	83
I. Degenerative Veränderungen des Epithels	83
II. Atrophie	86
a) Senile Atrophie	86
b) Inanitionsatrophie	88
c) Druckatrophie	89

	Seite
III. Sklerose	89
IV. Amyloidosis	94
14. Abnorme Pigmentierung	97
15. Die Epitheldesquamation	98
16. Kreislaufstörungen	102
I. Hyperämie	102
II. Anämie	104
III. Thrombose und Embolie	105
IV. Blutungen	105
17. Lymphatische Herde in der Schilddrüse	106
18. Veränderungen der Schilddrüse bei Infektionskrankheiten	109
19. Entzündungen der Schilddrüse (Thyreoiditis)	112
I. Die akute Thyreoiditis	113
a) Thyreoiditis acuta simplex	114
b) Die herdförmige abszedierende Thyreoiditis	116
II. Die chronische Thyreoiditis	118
20. Infektiöse Granulationsgeschwülste	125
I. Die Tuberkulose der Schilddrüse	125
a) Die akute Miliartuberkulose	126
b) Die chronische Tuberkulose	128
II. Das Lymphogranulom der Schilddrüse	134
III. Die Syphilis der Schilddrüse	134
a) Die angeborene Syphilis	134
b) Die erworbene Syphilis	135
IV. Die Aktinomykose der Schilddrüse	137
21. Echinokokkus der Schilddrüse	137
22. Reparative Prozesse	139
23. Transplantation	141
24. Begriff der Struma	147
25. Die diffuse Hyperplasie	148
I. Die Struma neonati	148
a) Die einfache parenchymatöse Form	150
b) Die parenchymatös-teleangiektatische Form	152
c) Die kolloide Form	154
II. Die Struma diffusa des kindlichen und erwachsenen Alters	156
a) Struma diffusa parenchymatosa	156
b) Die Struma diffusa colloides	161
c) Stroma- und Gefäßveränderungen in diffusen Strumen	169
26. Die knotige Hyperplasie	170
27. Zysten der Schilddrüse	172
28. Geschwülste der Thyreoidea	174
I. Epitheliale Geschwülste	175
a) Gutartige epitheliale Geschwülste	175
1. Das Adenom	175
1. Vorkommen und allgemeine Morphologie der Adenome	175
2. Einteilung der Adenome	178
a) Parenchymatöse Formen	180
β) Kolloide Formen	194
3. Histogenese der Adenome	200
4. Das Stroma der Adenome	203
5. Regressive Prozesse in den Adenomen	205
6. Epithelmetaplasie in den Adenomen	227
7. Funktion der Adenome	228
8. Entzündung des Adenoms	231
a) Die akute Strumitis	232
β) Die chronische Strumitis	235
9. Tuberkulose des Adenoms	237
10. Leukämische Infiltrate in Adenomen	238
b) Bösartige epitheliale Geschwülste	229
1. Das metastasierende Adenom	241
a) Kleinzelliges metastasierendes Adenom	241
β) Großzelliges metastasierendes Adenom	252
2. Die wuchernde Struma	253
3. Das Papillom	260
4. Das Karzinom (krebsige Struma Langhans)	268
a) Das Carcinoma solidum	268

	Seite
β) Der Zylinderzellenkrebs	275
γ) Der Plattenepithelkrebs	278
5. Die Parastruma maligna	281
II. Binde-Substanz- und Gefäßgeschwülste	284
a) Gutartige Binde-Substanzgeschwülste	285
Das Fibrom	285
b) Bösartige Binde-Substanz- und Gefäßgeschwülste	285
1. Das Sarkom	285
a) Sarkome ohne Interzellulärsubstanz	286
β) Sarkome mit Interzellulärsubstanz	289
γ) Entstehung der Sarkome	292
δ) Wachstum der Sarkome	293
ε) Metastasenbildung der Sarkome	294
ζ) Verteilung der Sarkome nach Alter und Geschlecht	296
2. Das Hämangioendotheliom	297
3. Das Lymphangioendotheliom	302
III. Das Karzinosarkom	302
IV. Statistisches über Struma maligna	305
V. Struma maligna bei Tieren	308
VI. Mischgeschwülste und Teratome	308
a) Einfache Mischgeschwülste	309
b) Teratome	311
VII. Metastatische Tumoren in der Schilddrüse	314
29. Topographie der Kröpfe	316
a) Formveränderungen und Verlagerungen der Halsorgane durch Strumen	316
b) Die Struma retrovisceralis	323
c) Die Struma intrathoracica	326
d) Die Struma praethoracica	331
e) Die Struma intralaryngotrachealis	331
30. Die Nebenkröpfe	333
a) Kröpfe der Glandulae thyreoideae accessoriae superiores	334
1. Die Zungenbasisstruma	334
2. Nebenkröpfe der Zungenbeingegegend	337
b) Kröpfe der Glandulae accessoriae inferiores	337
c) Kröpfe der Glandulae accessoriae laterales	338
d) Kröpfe der Glandulae accessoriae anteriores	338
e) Kröpfe der Glandulae accessoriae posteriores	338
Karzinom in Nebenschilddrüsen	339
Störungen der Schilddrüsenfunktion	339
31. Athyreose und Hypothyreose	339
1. Haut und Schleimhäute	344
2. Skelett	346
3. Zähne	350
4. Muskulatur	350
5. Nervensystem	351
6. Sinnesorgane	353
7. Kreislauforgane	353
8. Hypophyse	354
9. Epiphyse	358
10. Epithelkörperchen	358
11. Thymus	359
12. Nebennieren	360
13. Geschlechtsorgane	361
14. Mundspeicheldrüsen	363
15. Pankreas	363
16. Leber	364
17. Peritoneum	364
18. Darm	364
19. Nieren	364
20. Blut und blutbereitende Organe	365
32. Der Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen	369
I. Die Struma basedowiana	369
II. Die Struma basedowificata	379
III. Bedeutung und Symptom der Basedowstruma	381
IV. Verhalten der übrigen Organe beim Morbus Basedowii und den Hyperthyreosen	385

	Seite
1. Epithelkörperchen	385
2. Thymus	385
3. Hypophyse	388
4. Epiphyse	389
5. Nebennieren	389
6. Geschlechtsorgane	390
7. Blutbereitende Organe	392
8. Blut	393
9. Kreislaufsorgane	395
10. Nervensystem	397
11. Skelettmuskulatur	398
12. Skelett	399
13. Haut	399
14. Sinnesorgane	400
15. Respirationsorgane	400
16. Magen und Darm	401
17. Pankreas	401
18. Leber	402
19. Nieren	402
V. Pathogenese des Morbus Basedowii	403
33. Der endemische Kropf	411
I. Histogenese und vergleichende Morphologie	411
II. Funktion der Schilddrüse beim endemischen Kropf	416
III. Verhalten der übrigen Organe beim endemischen Kropf	420
1. Epithelkörperchen	421
2. Thymus	421
3. Hypophyse	421
4. Nebennieren	422
5. Keimdrüsen	423
6. Speicheldrüsen	423
7. Lymphatischer Apparat	423
8. Blut	423
9. Kreislaufsorgane	424
10. Skelett	427
IV. Kropf und Konstitution	428
V. Beziehungen des Kropfes zu Tuberkulose und Krebs	429
VI. Epidemiologie und Epidemiologie des Kropfes	430
VII. Ätiologie des endemischen Kropfes	435
a) Exogene Faktoren	435
b) Endogene Faktoren	443
c) Zusammenfassung	446
34. Der endemische Kretinismus	447
I. Beziehungen zur Kropfendemie	447
II. Habitus der Kretinen	449
III. Schilddrüse der Kretinen	452
IV. Verhalten der übrigen Organe beim endemischen Kretinismus	458
1. Epithelkörperchen	458
2. Thymus	459
3. Hypophyse	459
4. Epiphyse	460
5. Nebennieren	460
6. Geschlechtsorgane	461
7. Harnorgane	462
8. Verdauungsorgane	463
9. Atmungsorgane	463
10. Kreislaufsorgane	463
11. Blut- und blutbereitende Organe	464
12. Nervensystem	465
13. Muskulatur	468
14. Skelett	468
15. Gelenke	475
16. Zähne	475
17. Haut und Unterhaut	476
18. Gehörorgan	476
V. Pathogenese und Ätiologie des endemischen Kretinismus	477
Literatur	487

	Seite
Die Epithelkörperchen. Von Professor Dr. GOTTHOLD HERXHEIMER-Wiesbaden	548
I. Normales Verhalten der Epithelkörperchen	551
II. Ergebnisse der Tierversuche an Epithelkörperchen	577
III. Pathologische Anatomie der Epithelkörperchen	597
IV. Zusammenhänge der Epithelkörperchen mit anderen endokrinen Drüsen aus Beziehungen ihrer Veränderungen zu Stoffwechselabartungen	639
Literatur	658
B. Die Glandula pinealis (Corpus pineale). Von Professor Dr. WALTER BERBLINGER-Jena	681
I. Entwicklung, Lage, Gestalt der Zirbeldrüse	681
II. Histologie der Glandula pinealis	684
A. Kernexkretion	688
B. Kalkkonkremente	693
III. Die sogenannte Involution der Zirbeldrüse	694
A. Zirbeldrüsengewicht	695
B. Zirbeldrüsengewicht zu Hirngewicht und Hypophysengewicht	697
IV. Physiologie der Glandula pinealis, Exstirpationsversuche	698
V. Pathologische Morphologie der Zirbeldrüse	705
A. Aplasie, Hypoplasie, Sklerose, Atrophie	705
B. Zysten	705
C. Primäre Blutungen	709
D. Thromben in Gefäßen, Sklerose der Zirbelarterien	710
E. Akute Entzündungen	711
F. Spezifische Entzündungen	711
G. Zirbel bei multipler Blutdrüsenklerose	713
H. Hypertrophien und Hyperplasien	714
I. Die Blastome der Zirbeldrüse	715
1. Makrogonitosomia praecox	716
2. Gestalt und Ausbreitungsweise der Zirbeltumoren	720
a) Bindsesubstanzgewächse	722
β) Sarkome	723
γ) Melanome	724
δ) Gliome	726
ε) „Zusammengesetzte Geschwülste“	729
ζ) Adenome und Krebse	730
η) Metastatische Geschwülste in der Zirbeldrüse	736
θ) Mischgeschwülste (Teratome)	737
VI. Klinische Beobachtungen	745
VII. Beziehungen der Glandula pinealis zu endokrinen Drüsen	749
Veränderungen der Zirbel	749
A. Nach Kastration	749
B. Während der Schwangerschaft	750
C. Nach Pankreasreduktion	750
D. Bei thyreopriven Tieren	750
VIII. Schlußbetrachtung	751
Literatur	753
C. Pathologie des Thymus. Von Professor Dr. ALEXANDER SCHMINCKE-Tübingen	760
Ethymologie	760
Entwicklungsgeschichte	760
Makroskopische Anatomie des Thymus	764
Altersinvolution des Thymus	765
Physiologie	766
Störungen der Entwicklung in Form und Lage	768
Kreislaufstörungen	771
Atrophie, Involution, Störungen des Stoffwechsels	772
Entzündungen und ihre Folgen	781
Akute Entzündung. Akute Thymitis	781
Chronische Entzündung	782
Spezifische Entzündungen	784
Tuberkulose	784
Syphilis	784

	Seite
Regeneration	788
Hyperplasie	789
Thymushyperplasie bei Kindern	790
Thymushyperplasie bei Erwachsenen	793
Veränderungen des Thymus bei Leukämie	800
Geschwülste des Thymus	802
Literatur	806
D. Die Hypophyse. Von Professor Dr. E. J. KRAUS-Prag	810
Entwicklungsgeschichte	810
Normale Anatomie	813
Normale Histologie	814
Vorderlappen	814
Die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse	819
Hinterlappen	820
Hypophysenstiel	822
Die Rachendachhypophyse	823
Entwicklungsstörungen der Hypophyse	825
Mißbildungen	825
Hypoplasie der Hypophyse	832
Regressive Veränderungen der Hypophyse	832
Senile Atrophie	832
Atrophie bei Erkrankung des Gehirns und anderen Prozessen	833
Atrophie bei Erkrankung der Schilddrüse	833
Atrophie durch Inanition	834
Druckatrophie	834
Atrophie auf vaskulärer Basis	836
Atrophie auf entzündlicher Basis	837
Atrophie auf traumatischer Basis	837
Atrophie unklarer Genese	837
Nekrose	838
Regressive Veränderungen bei Diphtherie	840
Störungen des Eiweiß- und Flüssigkeitsgehaltes	841
Hyaline Degeneration	841
Amyloidose	841
Kolloide Degeneration	842
Störungen des Fettgehaltes	844
Störungen des Glykogengehaltes	847
Störungen des Kalkgehaltes	847
Harnstoffvermehrung	848
Störungen des Pigmentstoffwechsels	848
Ikterus	850
Kreislaufstörungen der Hypophyse	850
Hyperämie	851
Hämorrhagie	852
Infarkt	852
Thrombose	855
Ödem	855
Traumatische Veränderungen der Hypophyse	855
Entzündungen der Hypophyse	856
Unspezifische Entzündungen	856
Spezifische Entzündungen	859
Tuberkulose	859
Syphilis	859
Flecktyphus	864
Hyperplastische Prozesse der Hypophyse	864
Die Hypophyse nach Keimdrüsenausfall	864
Die Hypophyse bei kastrierten Tieren	866
Hypoplasie der Hypophyse bei partiellem oder totalem Schilddrüsenausfall	867
Hyperplasie der Hypophyse bei Akromegalie und Gigantismus	867
Hyperplasie einzelner Zellformen der Hypophyse	867
Die Hypophyse bei Leukämie	868
Regeneration in der Hypophyse	869
Tumoren der Hypophyse	869
Die Adenome der Hypophyse	869

	Seite
Die Histologie der Hypophysenadenome	872
Formale Genese der Adenome	870
Topographie der Adenome	880
Die Hypophysengangsgeschwülste von ERDHEIM	880
Die Histologie der Hypophysengangsgeschwülste	887
Übrige Tumoren	887
Metastatische Tumoren	888
Tierische Parasiten der Hypophyse	890
Akromegalie	890
Pierre Mariesche Krankheit	890
Ursache der Akromegalie	895
Riesenwuchs	897
Hypophysärer Zwergwuchs	899
Nanosomia pituitaria (ERDHEIM)	899
Hypophysäre Kachexie und multiple Blutdrüsenklerose	904
Dystrophia adiposogenitalis. Hypophysäre Dystrophie	908
Die Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis	911
Die Folgen des Hypophysenausfalles beim Tier	916
Die Hypophyse bei Diabetes insipidus	918
Die Hypophyse bei Ausfall oder Verminderung der Schilddrüsenfunktion	922
Die Hypophyse bei Tieren nach Thyreoidektomie	925
Die Hypophyse bei Morbus Basedowi	927
Die Hypophyse bei Morbus Addisoni	930
Die Hypophyse bei Diabetes mellitus	930
Die Hypophyse bei Dercumscher Krankheit	933
Die Hypophyse bei Sklerodermie	934
Die Hypophyse bei Dementia praecox	934
Die Hypophyse bei Dementia paralytica	935
Tabelle der hypophysären Erkrankungen	936
Literatur	938

E. Die Nebenniere und das chromaffine System (Paraganglien, Steißdrüse, Karotisdrüse). Von Professor Dr. A. DIETRICH-Köln und Professor Dr. H. SIEGMUND-Köln

Köln	951
I. Entwicklungsgeschichte und normale Anatomie	951
a) Phylogenetische und ontogenetische Entwicklung der Nieren	951
b) Postfötale Entwicklung der Nieren	955
II. Entwicklungsstörungen	965
III. Leichenveränderungen	973
IV. Kreislaufstörungen	976
V. Wachstumsstörungen	983
Hyperplastische Prozesse an akzessorischem Rindengewebe	990
VI. Normale und pathologische Physiologie der Nebenniere	990
a) Die Funktion der Nebenniere	990
1. Bedeutung der Nebenniere als ganzes Organ	991
2. Die Bildung und Sekretion des Adrenalins	991
3. Physiologische Bedeutung des Adrenalins	994
4. Die Bedeutung der Nebennierenrinde	996
b) Störungen der Nebennierenfunktion und ihre Folgen	1000
1. Der akute Nebennierenausfall	1000
2. Der chronische Nebennierenausfall	1002
α) Die Erscheinungen der Addisonischen Krankheit	1002
β) Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Addisonkrankheit	1004
3. Folgen gesteigerter Nebennierentätigkeit	1011
c) Wechselwirkungen zwischen Nebenniere und anderen inkretorischen Organen	1014
1. Beziehungen zwischen Nebennieren, Pankreas und Leber	1014
2. Beziehungen zu Schilddrüse und Hypophyse	1015
3. Beziehungen zum Thymus und lymphatischen System	1015
4. Die Nebennieren und Geschlechtsdrüsen	1016
VII. Die Nebennieren bei infektiös-toxischen Schädigungen	1018
a) Veränderungen der Markzellen	1019
b) Veränderungen des Lipoidgehaltes der Rinde	1020
c) Veränderungen an den Rindenzellen	1021
d) Beteiligung des Kreislaufs	1023

	Seite
e) Schwerere Zerstörung der Nebennieren	1026
f) Ausgänge der infektiös-toxischen Erkrankungen	1027
g) Ursache und Bedeutung der infektiös-toxischen Schädigungen	1027
VIII. Tuberkulose der Nebenniere	1029
a) Die dissemierte, miliare oder kleinknotige Tuberkulose	1029
b) Großknotige, käsige Tuberkulose	1029
c) Die indurierende (fibröse) Tuberkulose	1030
IX. Syphilis der Nebennieren	1031
Erworbene Syphilis	1033
X. Die Geschwülste der Nebennieren	1033
a) Die homologen, von der Nebennierenrinde ausgehenden Geschwülste (Hypernephrome)	1033
1. Ausgereifte Rindengeschwülste	1033
2. Geschwülste der Nebennierenrinde mit mangelnder Gewebsreife und destruierendem Wachstum	1037
b) Die von der Marksubstanz ausgehenden Neubildungen der Nebenniere	1039
1. Unreife Geschwülste mit mangelnder Gewebsdifferenzierung	1039
2. Homologe ausreifende und ausgereifte Geschwülste des Nebennieren- marks	1044
3. Ausreifende Geschwülste der Marksubstanz mit vorzugsweiser oder ausschließlicher Entwicklung chromaffiner Zellen	1047
c) Andere im Bereich der Nebennieren beobachtete selbständige Neu- bildungen	1050
d) Metastatische Geschwülste	1055
XI. Chromaffines System (Paraganglien, Karotisdrüse, Steißdrüse)	1055
a) Die Paraganglien (Phäochromen)	1055
1. Bau und Entwicklung des chromaffinen Systems	1055
2. Pathologische Anatomie	1058
b) Die Karotisdrüse	1060
c) Die Steißdrüse (Glomus coccygeum)	1071
Literatur	1072
 Namenverzeichnis	 1090
Sachverzeichnis	1124

A. Schilddrüse.

Von

C. Wegelin-Bern.

Mit 125 Abbildungen.

1. Die Entwicklung der Schilddrüse.

Die Entwicklung der Schilddrüse darf heutzutage insofern als genügend abgeklärt bezeichnet werden, als wir über den Ausgangspunkt und das Baumaterial des Organs genau unterrichtet sind. Namentlich haben dank den embryologischen Untersuchungen der letzten Jahrzehnte auch die Beziehungen zu den Nachbarorganen (Thymus, Parathyreoidea, post- oder ultimobranchialer Körper) eine weitgehende Klärung erfahren, die für die Beurteilung pathologischer Zustände äußerst wertvoll ist. Dasselbe gilt von unseren Kenntnissen über die feineren histologischen Verhältnisse, welche das Organ von seiner ersten Anlage bis zur Geburt darbietet.

I. Die Schilddrüse während des Embryonal- und Fötallebens.

Die erste Anlage der Schilddrüse finden wir beim Menschen wie bei sämtlichen Wirbeltieren im vorderen Abschnitt der Kopfdarmhöhle. Sie ist, wie MAURER in HERTWIGS Handbuch der Entwicklungsgeschichte in überzeugender Weise dargetan hat, durchaus unpaarig und median gelegen.

Die von verschiedenen Autoren (WÖLFLE, STIEDA, BORN) beschriebene laterale und paarige Anlage der Schilddrüse ist bei den meisten Wirbeltieren ein völlig selbständiges, von der Schilddrüse unabhängiges Gebilde. Sie leitet sich sehr wahrscheinlich von den Kiementaschen ab. Die zuerst von VAN BEMMELEN bei Selachiern gefundenen und als rudimentäre Kiementaschen gedeuteten supraperikardialen Körperchen wurden später allerdings von MAURER als selbständige, von den Kiementaschen verschiedene Gebilde aufgefaßt und postbranchiale Körper genannt. Der paarige postbranchiale Körper soll sich nach MAURER stets hinter der letzten Kiementasche aus der Pharynxwand entwickeln. Andere Autoren hingegen, wie GROSCHEFF, VERDUN, GREIL, RABL halten diesen Körper für eine selbständige rudimentäre Kiementasche, die beim Menschen der fünften entsprechen soll (Abb. 1). GREIL hat deshalb die Bezeichnung „ultimobranchialer Körper“ eingeführt. Bei allen niederen Wirbeltieren bleibt dieser Körper von der medianen Anlage der Schilddrüse getrennt, nur bei den Säugetieren mit Ausnahme von Echidna kommt eine Verschmelzung zustande.

In welchem Maße der post- oder ultimobranchiale Körper bei den Säugetieren und beim Menschen am Aufbau der Schilddrüse sich beteiligt, ist noch eine strittige Frage. WÖLFLEDER und BORN gingen jedenfalls viel zu weit, wenn sie die seitlichen Lappen der Schilddrüse aus der paarigen Anlage hervorgehen ließen. Schon KASTSCHENKO wies nach, daß bei der Verschmelzung der letzteren mit der medianen Anlage nur ein sehr geringer Teil der endgültigen Schilddrüse aus der paarigen Anlage hervorgehen könne und VERDUN nimmt sogar den Standpunkt ein, daß die Schilddrüse überhaupt nur aus der medianen Anlage entstehe und der postbranchiale Körper sich zurückbilde. Allerdings scheint der postbranchiale Körper beim Menschen doch häufiger erhalten zu bleiben, als früher angenommen wurde (GETZOWA). Er liegt dann intrathyreoideal in der Gegend des oberen Epithelkörperchens und ist oft von einem Epithelkörperchen und einem Thymusmetamer aus der 5. Kiementasche begleitet. Bei der Ratte soll nach HENNEBERG ein unbestimmter Anteil der Schilddrüse vom postbranchialen Körper geliefert werden, ebenso bildet letzterer beim Schweine etwas Schilddrüsengewebe (BADERTSCHER). Dasselbe behauptet HAMMAR für den Menschen.

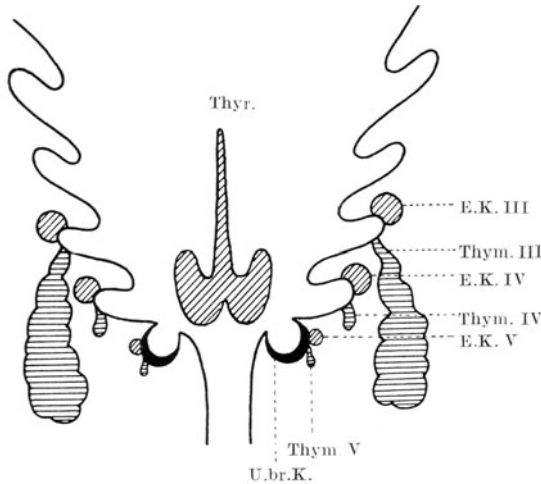


Abb. 1. Schema der branchiogenen Organe nach GETZOWA. Thyr. Thyreoidea (Schilddrüse). E.K. Epithelkörperchen (Parathyreoidea). Thym. Thymus. U.br.K. Ultimobranchialer (postbranchialer) Körper.

Histologisch hat der postbranchiale Körper drüsigen Charakter und bildet einen Ductus postbranchialis, Kanälchen, Bläschen und solide Zellhaufen (GETZOWA). Bei den Säugetieren und beim Menschen können die Lumina auch Kolloid enthalten. Neuerdings ist von SCHILDER auf Grund von menschlichem Material wieder behauptet worden, daß der postbranchiale Körper wirkliches Schilddrüsengewebe zu erzeugen vermöge und ebenso soll er nach HAMMAR, nachdem er eine trabekuläre Umwandlung erfahren hat und mit der medianen Anlage verschmolzen ist, vom Schilddrüsengewebe nur noch durch eine dichtere Lagerung der Balken zu unterscheiden sein (Embryo von 33,4 mm), doch ist ersteres nach den gründlichen Untersuchungen von GETZOWA bis jetzt keineswegs bewiesen. Wir werden bei Besprechung der Mißbildungen der Schilddrüse auf diese Frage zurückkommen.

Die kleine mediane Epithelausstülpung, aus welcher gleichzeitig mit der Anlage der 1. Kiementasche die Schilddrüse entsteht, ist in der ventralen Wand der Kopfdarmhöhle (Area mesobranchialis) zwischen der 1. und 2. Kiementasche gelegen und ist schon bei menschlichen Embryonen von 1,38–1,7 mm Länge erkennbar. Diese Ausstülpung zeigt in ihrem Grunde eine Verdickung des Epithels (Abb. 2b), welche die eigentliche Organanlage darstellt und in der Folge entweder in eine solide, birnförmige Epithelknospe oder in eine Art Schlauch mit verdicktem Ende, oder endlich, wenn auch selten, in zwei nebeneinander liegende Schläuche übergeht (NORRIS). Zunächst ist sie in der Gabel des Truncus arteriosus gelagert, später jedoch, wenn das Herz kaudalwärts rückt, wird diese Lagebeziehung aufgegeben, sie erklärt aber das gelegentliche Vorkommen von Nebenschilddrüsen am Aortenbogen, das bei Hunden ziemlich häufig sein soll (WÖLFLEDER).

Die weitere Entwicklung geht nun nach den Untersuchungen von NORRIS in ziemlich wechselnder Weise vor sich, indem sich die stielartige Verbindung mit dem Pharynxepithel verlängert, wobei der Stiel solid oder hohl ist oder auch an seinem Ende in zwei Lappen ausläuft (Abb. 2c–i). Hierauf erfolgt die völlige Trennung vom Pharynxepithel, welche aber offenbar zu verschiedenen Zeiten eintritt, z. B. war sie schon bei einem Embryo von 3,9 mm vollzogen, während bei

einem andern von 7 mm die Schilddrüsenanlage noch mit dem Pharynx verbunden war. Auch SOULIÉ und VERDUN fanden bei einem Embryo von 6 mm Länge die schon deutlich zweilappige, solide Anlage noch durch einen dünnen Stiel mit dem Pharynx zusammenhängend, während bei 8 mm die völlige Abschnürung bereits erfolgt war. Der Stiel kann nahe an der Drüse oder nahe am Pharynx oder an diesen beiden Stellen oder endlich in der Mitte getrennt werden, woraus sich die sehr variablen Verhältnisse des Ductus thyreoglossus erklären lassen (Abb. 2 j—q).

Nach deutlicher Ausprägung der beiden Lappen entstehen nun bei Embryonen von etwa 7 mm Länge in der soliden Epithelmasse eine Anzahl von voll-

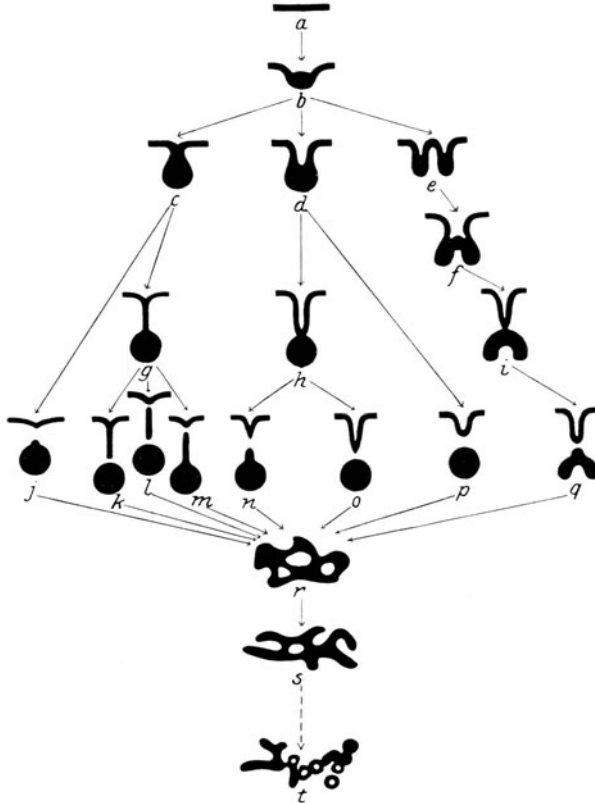


Abb. 2. Schema der Schilddrüsenentwicklung nach NORRIS. (Americ. journ. of anat. Vol. 24.) Variationen im Verhalten der Schilddrüsenanlage zum Ductus thyreoglossus.

kommen geschlossenen Hohlräumen (Abb. 2 r), die zuerst sehr klein sind, dann aber rasch wachsen und näher aneinander rücken, ohne daß ein Inhalt in ihnen erkennbar wäre (NORRIS). Diese Hohlräume öffnen sich nach außen und es wächst das umgebende Gefäßbindegewebe in sie hinein. Von nun an setzt sich die Drüse aus schmalen, gefensterten, epithelialen Platten zusammen (Abb. 2 s), welche aus zwei Zellen in der Dicke bestehen. Diese Platten wachsen durch Knospung weiter aus, wodurch besonders die oberen Pole der Schilddrüsenlappen gebildet werden (Embryonen von 15,5 mm).

Wichtig ist also, daß beim Menschen die Schilddrüse nicht als Bläschen, sondern als eine solide, zweilappige Zellmasse gebildet wird, die nach der Abschnürung vom Pharynxepithel in der von NORRIS geschilderten Weise dünne,

gefensterte, untereinander zusammenhängende Platten entstehen läßt. Da diese Platten der Längsachse des Körpers parallel verlaufen, so erscheinen sie auf Querschnitten der Halsregion als ein Netzwerk von Strängen, wie dies von KÜRSTEINER, VERDUN, GROSSER, HAMMAR beschrieben worden ist. Das von NORRIS angewandte Plattenmodellierverfahren zwingt uns jedoch, die körperliche Vorstellung von zylindrischen Strängen zugunsten der gefensterten Platten aufzugeben (Abb. 3a und b).

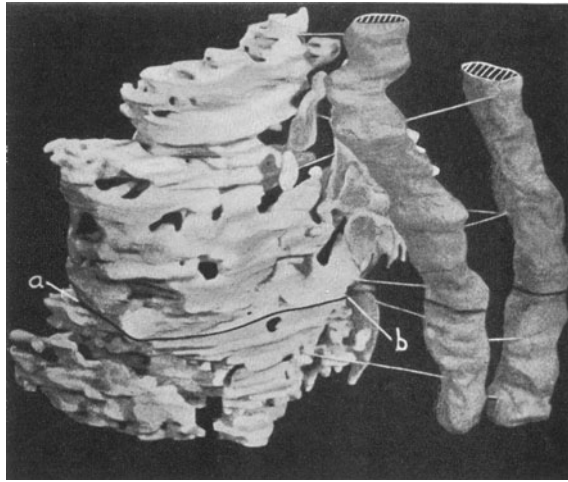


Abb. 3a. Schematische Darstellung der embryonalen Schilddrüse. (Embryo von 22 mm Länge.) (Nach NORRIS: *Americ. journ. of anat.* Vol. 20.) Rekonstruktion nach dem Plattenmodellierverfahren. Linker Schilddrüsenlappen von vorn und von der Seite gescher. Gefensterte Epithelplatten. Rechts die Karotiden.

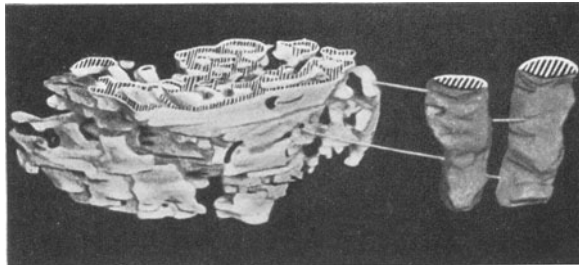


Abb. 3b. Querschnitt durch das oben abgebildete Modell der embryonalen Schilddrüse in der Ebene a b. Die Epithelplatten erscheinen auf dem Querschnitt als solide Stränge. (Nach NORRIS: *Americ. journ. of anat.* Vol. 20.)

Die Bildung der Follikel in den soliden Zellmassen soll nun nach der Ansicht von W. MÜLLER, PRENANT, BROMAN u. a. in der Weise vor sich gehen, daß zunächst Schläuche auftreten, welche sich nachher in einzelne Follikel abteilen. Andere Autoren wie TOURNEUX und VERDUN, GROSSER lassen die Follikel direkt in den „soliden Strängen“ (Abb. 4) entstehen. Diese letztere Anschauung ist nun durch die eingehenden Studien von NORRIS und LIVINI an einem großen Material völlig bestätigt worden und ich selbst kann ihr auf Grund von eigenen Untersuchungen an Embryonen von 22, 25 und 32 mm nur beipflichten. Ein tubuläres Vorstadium ist nicht vorhanden.

Die erste Bildung von Follikeln (primäre Follikel) erfolgt bei Embryonen von 24 mm Länge (NORRIS) oder 27 mm (LIVINI). In den Zellplatten bilden sich kleine vorspringende Verdickungen, in welchen zunächst eine Umordnung der Epithelien stattfindet. Letztere stellen sich mit ihrer Längsachse im Kreise auf, werden höher und vermehren sich zugleich, was durch die große Zahl von Mitosen bewiesen wird. Dann erscheint im Zentrum durch Auseinanderweichen der Zellen ein feines, scharf begrenztes Lumen, das zunächst keinen Inhalt erkennen läßt, nachher aber eine blasse, körnige Substanz enthält. Auch HAMMAR sah bei Embryonen von 27—29 mm das erste Sekret und zugleich eine eosinophile Granulation der Epithelien.

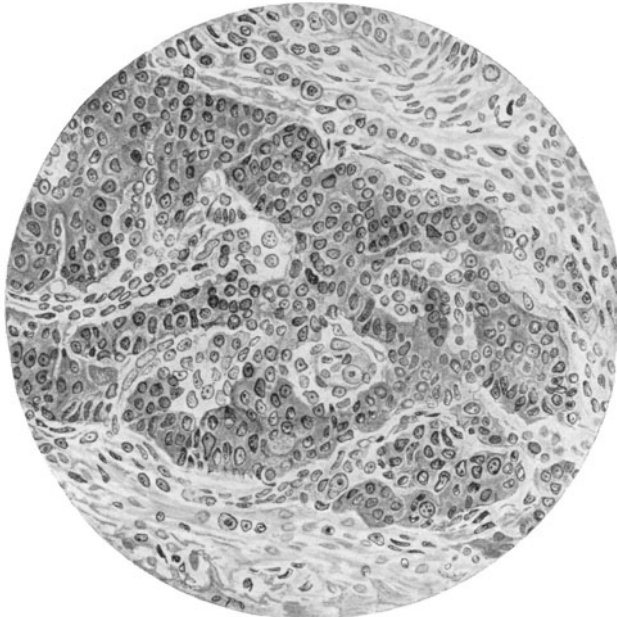


Abb. 4. Querschnitt durch die Schilddrüse eines Embryo von 22 mm Länge. Solide Epithelstränge in einem zellreichen Stroma. (Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

Die ersten Follikel treten stets in den peripheren Teilen der Schilddrüse auf, wo sie auch am größten werden. Dann aber nimmt ihre Zahl auf Kosten der soliden Zellplatten fortwährend zu. Letztere sind beim Embryo von 65 mm bereits in lauter Primärfollikel oder solide Zellhaufen zerfallen (NORRIS), welche dann allmählich durch etwas breitere Bindegewebszüge deutlich in einzelne Läppchen abgeteilt werden (KÜRSTEINER). Die Lumenbildung schreitet fort und bei Föten von etwa 160 mm Länge überwiegen die kleinen, hohlen Follikel bei weitem die soliden Haufen. Typisches Kolloid in den Lumina ist von NORRIS zuerst bei einer Länge von 60 mm gesehen worden, von LIVINI bei 62 mm, doch kann es auch erst viel später auftreten.

Die weitere Bildung von Bläschen erfolgt nun aber nicht bloß durch das Auftreten von Lumina in bisher soliden Zellhaufen, sondern auch von dem Epithel der primären Follikel aus. Letzteres kann solide Sprossen treiben, welche nachträglich eine Lichtung erhalten, oder es bilden sich von den Primärfollikeln aus hohle Ausstülpungen, welche sich abschnüren, oder es kann sich auch der Primärfollikel durch Einschnürung in zwei annähernd gleiche Hälften teilen

(Abb. 5). Diese Bildung sekundärer Follikel (NORRIS) beginnt schon bei einer Länge von 56 mm und hält bis zum 4. Monat in lebhafter Weise an. Von da an vergrößert sich das Organ sowohl durch das Wachstum der einzelnen Follikel, wie durch Bildung neuer Follikel. Zu erwähnen ist noch, daß sich manchmal in den hinteren und unteren Teilen der Seitenlappen weite Hohlräume mit abgeplattetem Epithel und körnigem Inhalt finden (KÜRSTEINER, NORRIS), über deren Abstammung noch keine Klarheit herrscht.

Nach WÖLFLEER vollzieht sich die Follikelbildung so, daß das Lumen entweder an der Stelle eines geblähten Kernes auftritt oder in einem soliden Epithelhaufen die zentral gelegenen Epithelien zu einer einheitlichen Masse verschmelzen und allmählich zugrunde gehen, während die peripher gelegenen Zellen sich im Kreise anordnen.

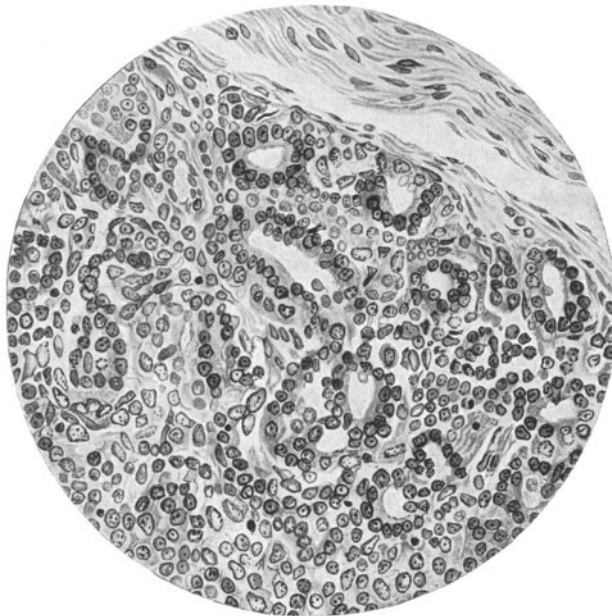


Abb. 5. Querschnitt durch die Schilddrüse eines Embryo von 9 cm Länge. Bläschen und kurze Schläuche. Bildung sekundärer Follikel durch Sprossung. (Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

Zu dieser von WÖLFLEER gegebenen Darstellung ist zu bemerken, daß die Bildung eines Lumens an Stelle eines einzelnen Epithelkernes ausgeschlossen erscheint. Vielmehr erfolgt die Follikelbildung aus den soliden Zellsträngen in der embryonalen Schilddrüse so, daß in den Zellen zunächst die Kerne eine andere Stellung einnehmen, indem sie mehr in den peripher gelegenen Teil der Zelle rücken. Ein solcher Epithelstrang oder Epithelhaufen zeigt demnach ein helles, protoplasmatisches Zentrum, um welches sich ein Ring von basal gelegenen Kernen gruppiert. Erst dann erscheint ein eigentliches Lumen in Form einer ganz kleinen, hellen Öffnung inmitten der zentralen Protoplasmamasse. Dieses Lumen gewinnt allmählich immer mehr an Ausdehnung, indem durch fortschreitende Vermehrung der Epithelien die Innenfläche des Bläschens sich vergrößert und die Follikelwand durch die nunmehr einsetzende Kolloidsekretion in eine gewisse Spannung versetzt wird, so daß sich die Epithelien mehr und mehr abplatteten.

Diese Art der Follikelbildung, welche von WÖLFLEER zwar auch erwähnt, aber mehr als Ausnahmefall behandelt wird, scheint mir in der embryonalen Schilddrüse die Regel zu sein und sie findet, wie ich gleich hier anführen möchte, bis zu einem gewissen Grad ihr Analogon in manchen epithelialen Geschwülsten der Schilddrüse. Ob daneben noch die nach WÖLFLEER häufigere Art der Follikelbildung durch Untergang der zentral gelegenen Epithelien eines Zellhaufens vorkommt, erscheint mir für die menschliche Schilddrüse höchst zweifelhaft, wenigstens habe ich in embryonalen Schilddrüsen nie Bilder gesehen,

welche für diese Art der Follikelbildung sprechen würden. In den embryonalen Follikeln kommen allerdings hie und da abgestoßene Epithelien vor, aber daß die zentral gelegenen Epithelien eines Zellhaufens insgesamt Zeichen der Degeneration oder Nekrose zeigen würden, habe ich ebensowenig wie LIVINI beobachten können.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die menschliche Schilddrüse während der ersten Hälfte des intrauterinen Lebens sich als eine solide Epithelmasse anlegt, aus der ein System von gefensterten, dünnen Platten entsteht, welche unter sich verbunden sind. In diesen Platten geht dann durch Umordnung und Auseinanderweichen der Epithelien die Bildung der ersten Drüsenbläschen vor sich. Weitere entstehen teils aus den Resten der soliden Platten, teils als sekundäre Follikel durch Aussprossen oder Teilung der primären Follikel.

In der zweiten Hälfte des intrauterinen Lebens macht das Wachstum der Schilddrüse weitere Fortschritte, indem sich aus den soliden Haufen und Strängen des Epithels immer mehr Bläschen bilden, neben welchen auch gestreckte Schläuche vorkommen. GOLD und ORATOR behaupten zwar, daß Schläuche in der normalen Entwicklung der Schilddrüse nicht vorkommen, ich habe aber solche nicht bloß in Berner Schilddrüsen, sondern auch in Drüsen von Föten aus Berlin (37 und 38 cm) bald spärlicher, bald reichlicher gefunden. Das Epithel der Bläschen und Schläuche liefert durch Sprossung nach außen weitere Epithelhäufchen, welche oft ohne scharfe Abgrenzung in den Interstitien liegen. Nachdem einmal durch breitere Bindegewebssepten eine Einteilung in Läppchen erfolgt ist, scheint jedes Läppchen für sich weiter zu wachsen. Manchmal kann man, wie es schon von LANGHANS und ZIELINSKA beschrieben worden ist, im Zentrum eines Läppchens einen verzweigten Schlauch oder ein ausgebuchtetes Bläschen wahrnehmen, den sog. Zentralkanal. KLOSE hat neuerdings auf diesen Zentralkanal besonderes Gewicht gelegt, indem er von ihm die ganze Neubildung von Bläschen in der Peripherie der Läppchen ausgehen läßt. Doch muß ich bestreiten, daß der Zentralkanal eine regelmäßige Bildung ist und als einzige Matrix für die Neubildung von Epithelien in Betracht kommt. Vielmehr sieht man recht oft in demselben Läppchen mehrere ungefähr gleichgroße Bläschen und Schläuche, welche alle deutliche Zeichen der Sprossung aufweisen.

Mit der lebhafteren Bildung von Bläschen mehrt sich auch die sekretorische Tätigkeit der fötalen Schilddrüse. Ich habe bei Föten von 25—40 cm Länge mehrmals schon ziemlich beträchtliche Mengen von Kolloid in den größeren Bläschen gesehen. Allerdings scheint dieses Kolloid noch sehr dünnflüssig zu sein, denn es färbt sich nur schwach mit Eosin, ist manchmal feinkörnig und läßt sich durch die eindringenden Fixationsmittel sehr leicht verschieben. Auf alle Fälle beweist das Vorkommen von Kolloid, daß die fötale Schilddrüse keineswegs immer funktionslos und eine ruhende Drüse (KLOSE) ist. Vielmehr wird sie bis zu einem gewissen Grade, soweit das mütterliche Sekret nicht ausreicht, auch innersekretorische Aufgaben erfüllen können.

In diesen Stadien ist nicht selten die periphere Zone der Schilddrüse von der zentralen deutlich verschieden. Während nämlich am Rande schon deutliche, kolloidhaltige Bläschen mit kubischem oder zylindrischem Epithel vorhanden sind, weisen die zentralen Teile eine mehr kompakte Zellmasse mit spärlichem Stroma auf (ELKES). HESSELBERG konnte diese Beobachtung bestätigen. Ich selbst habe bei einem Fötus (37 cm) aus Berlin in der Peripherie kolloidhaltige Bläschen von 100—150 μ gesehen, während die zentral gelegenen meist nur 50 μ im Durchmesser hielten. Bei einem Berner Fötus von 38 cm Länge waren die peripherischen Bläschen etwas kleiner (durchschnittlich 75 μ).

Über eigentümliche Erscheinungen an Schilddrüsen aus den letzten Monaten der Schwangerschaft berichten MÉROZ und HESSELBERG. MÉROZ

untersuchte 6 Föten (Frühgeburten) im Alter von 7—9 Monaten, HESSELBERG 11 Föten von 32—45 cm Länge. Die Resultate beider Autorinnen stimmen völlig miteinander überein. Nur in einer kleinen Zahl von Fällen fand sich ein Bild, das sich an die vorhin beschriebenen Stadien anschließt, nämlich kolloidhaltige, runde und ovale Bläschen mit dazwischenliegenden soliden Zellhaufen und -strängen und spärlichen Gefäßen. Die große Mehrzahl der Schilddrüsen zeigte Abstoßung des Epithels, wobei sich die Epithelien ungeordnet im Lumen der Bläschen vorfanden. Die Zellen zeichneten sich meist durch dunkle Kerne und fetziges Protoplasma aus und Kolloid fehlte ganz oder war nur in einzelnen Follikeln in Spuren vorhanden. In 4 Fällen fand HESSELBERG keine Bläschen, sondern nur solide Haufen und Stränge von ungeordneten Zellen, welche durch stark erweiterte Kapillaren auseinandergedrängt waren. In einem Fall bildeten die stark ausgebuchteten Kapillaren sogar lakunäre Räume, in welchen die Epithelhaufen als Inseln lagen.

Wir werden später sehen, daß die eben beschriebenen Veränderungen des histologischen Bildes sich in der Schilddrüse des Neugeborenen in derselben Weise finden. Daß der Geburtsakt diese Veränderungen hervorbringt (MÉROZ), halte ich für höchst unwahrscheinlich, da ich wiederholt bei Föten, welche durch Kaiserschnitt an der Lebenden zur Welt gebracht oder an der Leiche direkt aus dem Uterus entnommen wurden, hochgradige Desquamation und Kolloidarmut sah. HESSELBERG meint, daß Krankheiten der Mutter diese Veränderungen hervorrufen können und ihre Ansicht wird scheinbar gestützt durch Beobachtungen von ROGER und GARNIER, welche bei drei Föten, deren Mütter an Pocken oder Erysipel gestorben waren, starke Abschuppung feststellten. Ferner sah GARNIER bei einer Frühgeburt im 8. Monat mit placentarer Pneumokokkeninfektion eine starke Epitheldesquamation mit Kolloidschwund und Kerndegeneration, während 3 andere Föten aus dem 6. bis 8. Monat das gewohnte Bild der kolloidhaltigen Bläschen darboten. Nach meiner Ansicht beruhen jedoch diese histologischen Veränderungen zum allergrößten Teil auf postmortalen Autolyse (siehe S. 11).

Über die Entwicklung des Stromas und Gefäßsystems der menschlichen Schilddrüse besitzen wir nur spärliche Angaben. Nach HAMMAR findet sich ein die Organanlage perforierendes Gefäß zum ersten Male bei einem 11,7 mm langen Embryo. Hierauf treten bei der trabekulären Aufteilung des Organs weite, sinusoide Gefäße mit rein endothelialer Wand von allen Seiten zwischen die Balken ein. Die arteriellen Hauptstämme treten erst viel später auf. Nach KÜRSTEINER kommen in der ungegliederten Zellmasse bei Embryonen von 16—35 mm Länge kleine, dunkle Kerne vor, welche wahrscheinlich eindringenden Gefäßen oder Bindegewebszellen angehören. Ich selbst konnte bei einem Embryo von 22 mm schon deutliche Stromabalken von ungefähr gleicher Breite wie die epithelialen Zellstränge erkennen. Sie enthielten fast überall enge, zentral gelegene Gefäße mit großen Endothelzellen; locker gelagerte Zellen und einzelne feinste Fäserchen begleiteten die Gefäße. Bei einem Embryo von 32 mm waren die Stromabalken schmaler als die Epithelstränge.

Mit dem Auftreten des lobulären Baus lassen sich in den interlobulären Septen bereits Arterien und Venen unterscheiden, welche sich innerhalb der Läppchen in ein Kapillarnetz auflösen (Föten von 8—32 cm). Die Kapillaren sind fast durchwegs eng und erweitern sich nur selten zu lakunenartigen Bluträumen. Das Endothel ist platt. Zwischen Kapillarwand und Epithel finden wir jetzt spärliche feine, mit Säurefuchsin färbbare Kollagenfibrillen, sowie Gitterfasern, welche die Kapillaren umspinnen. Elastische Fasern werden nach VÉRON zuerst in der Kapsel, dann in den interlobulären Septen und schließlich auch perivaskulär gefunden.

Die Beteiligung der Schilddrüse an der Erythropoese, wobei sich die Epithelien in Blutzellen umwandeln sollen (ARON), habe ich bei menschlichen Embryonen nicht bestätigt gefunden. Höchstens sieht man einzelne Erythroblasten in der Nähe des Gefäßendothels.

WÖLFLEER läßt in seiner sehr eingehenden Darstellung der Entwicklung der Schilddrüse die soliden Epithelmassen, welche um die Mitte der Fötalzeit in primäre Drüsenzylinder oder primäre Drüsenkugeln abgeteilt sind, eine durchgreifende Änderung durch die einwachsenden Gefäße erfahren. Zartwandige, kavernöse Bluträume mit ampullenförmigen Erweiterungen zerklüften die epithelialen Zylinder und teilen sie in kleine Haufen ab. Dies ist das Stadium der lakunären Vaskularisation. Allmählich vollzieht sich nun eine Einengung des weiten Gefäßgebietes. Hand in Hand mit der mehr parallelen Anordnung der Gefäße geht die Bildung solider sekundärer Epithelzylinder. Schließlich bilden sich die endgültigen Kapillarnetze aus, welche die Epithelzylinder in kugelige Haufen aufspalten. Gegen Ende des Fötallebens tritt dann endlich ein zentrales Lumen in den Epithelhaufen auf, so daß also erst jetzt eigentliche Bläschen entstehen.

Diese Darstellung WÖLFLEERS hat, soweit sie die menschliche Schilddrüse betrifft, von anderer Seite keine Bestätigung gefunden. Jedenfalls darf gesagt werden, daß die lakunäre Vaskularisation WÖLFLEERS beim Menschen durchaus keine regelmäßige und normale Erscheinung ist. HESSELBERG hat nur in einem Fall bei einem älteren Fötus Bilder gesehen, die der lakunären Vaskularisation einigermaßen entsprechen. Auch gibt WÖLFLEER leider nicht an, in welchem Stadium die Lakunen, die er hauptsächlich bei Tieren studiert hat, beim Menschen auftreten sollen. Da er auch seine Ansichten hauptsächlich an injizierten tierischen Schilddrüsen gewonnen hat, so ist es wohl möglich, daß eine ungeheure Erweiterung der Kapillaren, wie wir sie bei hochgradiger Stauung sehen, ihm die Bilder der lakunären Vaskularisation vorgetäuscht hat. Beim Menschen scheint die lakunäre Erweiterung der Kapillaren viel eher eine pathologische Veränderung zu sein, hervorgerufen durch hochgradige Hyperämie. Entschieden nicht richtig ist es, wenn WÖLFLEER die Entstehung der ersten eigentlichen Drüsenbläschen auf das Ende der Fötalperiode verlegt und wenn er dem Wachstum der Kapillaren einen allein ausschlaggebenden Einfluß auf die Formation des Epithels zuschreibt. Vielmehr ist die fortschreitende Aussprossung der Epithelstränge und ihre Umwandlung in Schläuche und Bläschen in allen Stadien der normalen Entwicklung als der primäre Vorgang zu betrachten, wie wir das auch bei der Entwicklung anderer drüsiger Organe beobachten können. Dem Epithel kommt die führende Rolle zu und unter normalen Umständen wird sich die Form und Ausdehnung der Kapillaren im wesentlichen nach den Epithelformationen richten.

Vergleichend-Anatomisches. Die Schilddrüse findet sich als eigenes Organ in der ganzen Wirbeltierreihe angelegt und zeigt auch überall feste Lagebeziehungen zu den Kiemenspalten. Bei Amphioxus besteht die Drüse aus einer breiten, offenen Rinne der ventralen Pharynxwand, deren Zellen teils Flimmerhaare tragen, teils Schleim absondern. Diese Epithelrinne ist in Analogie mit der Hypobranchialrinne im Endostyl der Tunikaten zu setzen und besitzt auch ganz ähnliche Epithelbildungen wie jenes Organ (MARINE). Die bei Ammonoetes gegabelte drüsige Anlage des Endostyls liefert bei der Umwandlung des Ammonoetes in Petromyzon ein ganz anders gebautes Organ: Es geht die offene Verbindung mit der Kopfdarmhöhle verloren und es treten hier zum ersten Male geschlossene, mit kolloider Substanz gefüllte Bläschen auf. Bei allen übrigen Wirbeltieren schnürt sich das sehr frühzeitig, schon vor dem Durchbruch der ersten Kiemenspalte ausgestülpte Epithelhäufchen sofort von der Kopfdarmhöhle ab, und die weitere Entwicklung vollzieht sich ganz ähnlich wie beim Menschen (NORRIS). Bei Knochenfischen bilden sich durch Sprossung des Epithels zahlreiche kolloidhaltige Bläschen, welche in Gruppen den Kiemerarterienstamm umgeben. Bei Amphibien teilt sich die solide mediane Anlage zum ersten Male in zwei Teile, so daß ein paariges Organ entsteht. Bei Reptilien (*Lacerta*) sind zwei Lappen vorhanden, welche aber in der Medianlinie zusammenhängen, während bei Vögeln und manchen Säugetieren (z. B. Hund, Katze) die beiden Lappen wieder völlig getrennt werden.

II. Die Schilddrüse zur Zeit der Geburt.

ELKES hat zuerst auf Veränderungen aufmerksam gemacht, welche sich in der Schilddrüse des Neugeborenen außerordentlich häufig vorfinden. Die ausgebildeten Follikel sind verschwunden und Kolloid ist höchst selten nachweisbar. An Stelle der Bläschen sind solide Zellhaufen und zylindrische Stränge ohne deutliches Lumen getreten. ELKES konnte unter 16 Schilddrüsen von Neugeborenen nur in einem einzigen Fall gut ausgebildete, kolloidhaltige Follikel

an der ganzen Peripherie der Schilddrüse wahrnehmen, sonst war nur in der Peripherie einzelner Präparate „beginnende Follikelbildung“ festzustellen. ZIELINSKA, welche die soliden Zellhaufen bei Neugeborenen schon vor ELKES gesehen hatte, fand etwas häufiger (in 3 von 13 Fällen) gut entwickelte, zum Teil kolloidhaltige Follikel beim Neugeborenen. Nach ihrer Schilderung liegen aber in den meisten Schilddrüsen die Epithelien in Haufen locker durcheinander und erwecken den Eindruck von Follikeln mit sehr starker Desquamation. Kolloid fehlt vollständig. Im Gefäßsystem besteht nach ELKES eine starke Hyperämie mit außerordentlicher Erweiterung der Kapillaren.

Die Befunde von ELKES sind in neuester Zeit von MÉROZ und HESSELBERG bestätigt und auf eine breitere Grundlage gestellt worden. MÉROZ fand bei 16 Neugeborenen nur zwei normale Schilddrüsen, alle übrigen zeigten nur Zellhaufen mit starker Desquamation und ohne Kolloid und dazwischen sehr stark erweiterte Kapillaren.

HESSELBERG fand in Drüsen von Kindern aus den ersten drei Lebenswochen (besonders in der 1. Woche) in der großen Mehrzahl der Fälle folgendes Bild: Alveolen von der gewöhnlichen Größe der Follikel (Durchmesser 60—100 μ), aber ausgefüllt mit abgestoßenen isolierten Epithelien oder kurzen Zellbändern. Das Protoplasma der Zellen ist meistens zerfetzt, der Kern pyknotisch. Die Zahl der Zellen erscheint häufig vermehrt. Oft sind die Zellen auch zu Klumpen von stark granuliertem Protoplasma mit 4—10 pyknotischen, zackigen Kernen verschmolzen. Zwischen den Zellen kommen hier und da rote Blutkörperchen vor. Kolloid fehlt regelmäßig.

Die Kapillaren sind meistens mäßig injiziert, doch fand HESSELBERG bei einer kleineren Gruppe von Drüsen sehr starke Hyperämie, wobei namentlich die von ZEISS beschriebenen subepithelialen Erweiterungen der Kapillaren oft sehr stark ausgesprochen sind. Sie springen sehr stark ins Lumen der Alveolen vor, die mit abgestoßenem Epithel ausgefüllt sind, und engen die Alveolen stark ein, so daß diese zwischen den Blutgefäßen unregelmäßige Felder bilden.

Was nun die Ursachen dieser eigentümlichen Veränderung des histologischen Bildes anbelangt, so ist die Desquamation keineswegs nur auf die Todesursache bei den betreffenden Neugeborenen zurückzuführen. Infektionskrankheiten und andere pathologische Zustände (siehe später) vermögen freilich Desquamation hervorzurufen, ihr fast regelmäßiges Vorkommen bei Neugeborenen und namentlich auch bei solchen, welche durch Geburtstraumen zugrunde gingen, ist aber dadurch nicht ausreichend erklärt. ELKES setzt daher die Änderung des histologischen Bildes zur Zeit der Geburt mit chemischen Veränderungen im Stoffwechsel dieser Zeitperiode in Verbindung. Er nimmt einerseits eine vermehrte Sekretion mit Ausfuhr des Kolloids und andererseits eine gewisse Schädigung des Epithels an.

Auch MÉROZ, die den Zustand der Schilddrüse zur Zeit der Geburt als eine physio-pathologische Eigentümlichkeit bezeichnet, stellt sich auf den Standpunkt, daß die Veränderungen der Schilddrüse am ehesten ihre Entstehung einem veränderten Chemosismus im Körper des Neugeborenen verdanken. Sie nimmt aber an, daß in manchen Fällen schon vor oder während der Geburt diese Stoffwechseländerung eintritt, während ELKES sie in die Zeit nach der Geburt verlegte.

Gegen diese Anschauung erhebt HESSELBERG den Einwand, daß bei Tieren, bei denen die Geburt verhältnismäßig leicht vonstatten geht, die Desquamation fehlt. Deshalb liege der Gedanke nahe, daß die Enge des Geburtskanals durch Druck die Schilddrüse schädigen könne. In diesem Sinne spreche auch die Tatsache, daß die Desquamation bei kleinen Schilddrüsen viel seltener auftritt als bei großen und daß sich unversehrte Bläschen am häufigsten am unteren Pol und an der Konkavität vorfinden (also an denjenigen Stellen, welche am besten

gegen den Druck geschützt sind). Neben dem Druck mißt HESSELBERG freilich auch der Stauung, die während der Geburt besteht, eine Bedeutung für die Entstehung der Desquamation bei. Die Blutüberfüllung des Fötus, wie sie während der Geburt besteht, dürfte wohl zum großen Teil für die Hyperämie und Desquamation in der Schilddrüse verantwortlich sein.

Gegenüber all diesen Erklärungsversuchen hat nun VOGEL den Einwand erhoben, daß die Desquamation des Epithels kadaveröser Natur sein könnte und auf der beim Neugeborenen sehr rasch einsetzenden Autolyse beruhe. Einen sicheren Beweis für seine Behauptung hat zwar VOGEL nicht beigebracht, aber immerhin ist sie nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, da wir ja wissen, daß postmortale Einflüsse das histologische Bild der Schilddrüse nicht wenig verändern können. Dank der Freundlichkeit des Direktors der hiesigen Frauenklinik, Herrn Prof. GUGGISBERG, und seiner Assistenten konnte ich nun bei drei Neugeborenen und einem 19 Tage alten Kind die ganz frisch fixierte Schilddrüse untersuchen. Der eine Lappen wurde sofort nach dem Tode in Formalin eingelegt, während der andere Lappen noch längere Zeit (37, 40, 63 Stunden) in der Leiche verblieb. Die frisch fixierten Drüsenlappen der Neugeborenen zeigten nun gar keine Desquamation, während diese nach 40 und 63 Stunden stark ausgesprochen und mit Kernpyknose und Auflockerung des Protoplasmas verbunden war. In der Drüse des 19tägigen Kindes waren allerdings nach 37 Stunden noch gut erhaltene Bläschen mit nur geringer Desquamation vorhanden, hingegen waren die Kerne etwas geschrumpft und das Kolloid, das in dem frisch fixierten Lappen die Bläschen ziemlich reichlich ausfüllte, war fast ganz geschwunden.

In einer weiteren Drüse, die von einem während der Geburt abgestorbenen Kinde stammte, war in der sofort nach der Geburt fixierten Schilddrüsenhälfte die Desquamation schon recht erheblich. Doch waren an einigen Stellen noch kolloidhaltige Follikel zu sehen. In der anderen, nach 53 Stunden eingelegten Hälfte war die Bläschenstruktur beinahe unkenntlich geworden, da das Epithel vollständig abgestoßen, das Kolloid verschwunden und die Kerne ausnahmslos stark verkleinert und pyknotisch waren.

Danach muß ich nun allerdings den postmortalen, autolytischen Prozessen den Hauptanteil an den von ELKES, MÉROZ und HESSELBERG beschriebenen Veränderungen zumessen, und es dürften alle höheren Grade der Desquamation, welche mit Zerfetzung des Protoplasmas und hochgradiger Kernpyknose einhergehen, ein Produkt der Autolyse sein. Immerhin wird diese um so leichter und früher zustande kommen, je weniger Kolloid in der Schilddrüse vorhanden ist und je mehr die Epithelien schon prä mortal durch Toxine, abnorme Stoffwechselprodukte, Blutstauung oder mechanische Einflüsse geschädigt sind. Dies zeigt der oben beschriebene Fall von dem 19tägigen Kind, bei welchem die Autolyse auch nach 37 Stunden nur verhältnismäßig geringe Veränderungen hervorgerufen hat. Ferner ist die strumöse Schilddrüse für die Desquamation besonders disponiert, was sich schon aus der größeren Häufigkeit der Desquamation bei vergrößerten Schilddrüsen ergibt (HESSELBERG).

Auf alle Fälle wird die Desquamation vom Ende der ersten Lebenswoche an bedeutend seltener beobachtet als zur Zeit der Geburt. Das histologische Bild zeichnet sich in dieser Zeit durch kolloidhaltige runde Bläschen und zylindrische Schläuche aus, wobei nicht selten in den scharf umgrenzten Läppchen ein oder zwei größere Bläschen oder lange, verzweigte Schläuche von einer scheinbar undifferenzierten Epithelmasse umgeben sind (ZIELINSKA). Letztere sind aber nur ungeordnete Epithelhaufen, welche wahrscheinlich durch Abschnürung aus den größeren Bläschen oder Schläuchen gebildet werden und schon durch feine Stromasepten getrennt sind.

In der Schilddrüse von Neugeborenen und Kindern aus den ersten Lebenswochen trifft man nicht selten Haufen von sehr dichtgestellten, zusammengeballten Kernen, welche in einer gemeinsamen Protoplasmamasse liegen und deshalb den Eindruck eines Synzytiums machen. Diese Kernhaufen, welche schon früher von DE COULON in Kretinenschilddrüsen und von COLLMANN in der Schilddrüse eines chondrodistrophischen Kindes gesehen wurden, hat ELKES öfters bei Neugeborenen beobachtet. Er beschreibt eine weitere Umwandlung dieser Kernhaufen in einheitliche, dicke Kernklumpen, in deren Peripherie hier und da noch die Konturen der Einzelkerne zu erkennen sind. Meist liegen diese Kernmassen innerhalb der Drüsenläppchen zwischen den soliden Epithelhaufen, doch sind sie hier und da auch ins interlobuläre Bindegewebe eingeschlossen. Seither sind die gleichen Kernklumpen von HESSELBERG, KLOEPEL und VOGEL gesehen und beschrieben worden.

Während ELKES ihr Auftreten mit einer Schädigung durch luetisches Gift oder andere toxische Stoffe in Zusammenhang brachte und HESSELBERG das Geburtstrauma verantwortlich machte, hat VOGEL in neuerer Zeit bewiesen, daß es sich hier um Kunstprodukte handelt, die erst durch Quetschung oder Druck bei der Präparation entstehen. Auf alle Fälle haben die Kernhaufen mit Lymphozytenherden nichts zu tun, und es ist deshalb irreführend, wenn KLOEPEL von lymphozytären Gebilden spricht.

Die von MÉROZ beschriebenen riesenhaften Epithelien mit großen, chromatinreichen Kernen habe ich öfters gesehen, sie sind aber nach meinen Erfahrungen eine Begleiterscheinung der Struma congenita.

III. Die Schilddrüse im Kindesalter.

Während des Kindesalters stimmt das histologische Bild der Schilddrüse schon in manchen wesentlichen Zügen mit der Schilddrüse des Erwachsenen überein, doch steht die Drüse noch im Zeichen des lebhaften Wachstums. Nach den genauen und ausführlichen Schilderungen von ISENSCHMID besitzen im Alter von 1 Jahr zahlreiche Follikel schon einen Durchmesser von etwas über 100 μ , mit 3 Jahren liegen die größten Durchmesser, welche bei zahlreichen Follikeln zu finden sind, zwischen 120 und 150 μ , im 5. und 6. Jahr erreichen sie nicht selten 200 μ und im Alter von 12—15 Jahren sind Follikel von über 250 μ in großer Zahl vorhanden.

Das Epithel der Follikel kann in der kindlichen Schilddrüse alle Formen zeigen, wobei auch hier kein Parallelismus zwischen Epithelform und Füllungsgrad der Follikel vorkommt. Die Höhe des Epithels nimmt mit dem Alter allmählich ab. Das Kolloid ist meistens dünnflüssig, schwach glänzend und tritt selten in seiner festeren, manchmal basophilen Form auf. Rote Blutkörperchen sind im Innern der Follikel ziemlich häufig anzutreffen und scheinen sich an der Bildung des Kolloids zu beteiligen.

Der starken Gewichtszunahme (von durchschnittlich 2,4 g am Ende des 1. Lebensjahres bis zu 10,5 g im 14. Lebensjahr) entsprechen histologisch lebhaftes Wucherungserscheinungen, welche zu einer Neubildung von Follikeln führen. Daß die Vergrößerung der Schilddrüse ausschließlich durch Zunahme des Follikel-inhalts zustande komme (BIONDI), ist eine irrige Annahme.

Nach ISENSCHMIDS Untersuchungen, mit denen meine eigenen Beobachtungen völlig übereinstimmen, kommt Follikelneubildung durch zwei verschiedene Vorgänge zustande, durch Sprossung und durch Teilung von älteren Follikeln.

Die Sprossung, welche auch von L. R. MÜLLER kurz beschrieben wird, vollzieht sich auf folgende Weise: An irgendeiner Stelle eines Follikels bildet sich nach außen zu eine kleine Zellknospe, welche als solider Epithelzapfen ins angrenzende Stroma hineinragt. In dieser Knospe kann sich schon frühzeitig ein kleines Lumen bilden, indem sich die Zellen radspeichenförmig anordnen, wie wir es schon bei der embryonalen Schilddrüse geschildert haben. Dieses kleine Bläschen oder die noch solide Knospe schnürt sich nun allmählich vom Epithel des Mutterbläschens ab und es schieben sich Kapillaren und feine Bindegewebsfasern in die Spalte zwischen Mutter- und Tochterbläschen. Aber auch hier ist die Wucherung des Epithels als der primäre Vorgang zu betrachten, was daraus hervorgeht, daß manchmal schon größere, gut ausgebildete Bläschen ohne trennende Scheidewand neben dem Mutterbläschen liegen. In den soliden Knospen, welche sich schon in einem früheren Stadium vom Mutterbläschen abgeschnürt haben, erfolgt die Bildung des Lumens etwas später,

aber auf dieselbe Weise wie in den Knospen, welche noch mit dem Mutterbläschen in Verbindung stehen.

Nach HEIDENHAIN sind freilich die Knospen nicht die Zeichen einer Neubildung, sondern embryonale Überbleibsel infolge unvollständiger Trennung der Follikel, wobei zeitlebens kleinere Bläschen mit größeren im Zusammenhang bleiben sollen. Es ist aber bei dieser Anschauung schwer verständlich, wieso gerade die Knospenzellen die Eigenschaften der jugendlichen neugebildeten Zellen (Basophilie des Protoplasmas und dunkle Kerne) besitzen. Auch ist die Zahl der Sprossen in der kindlichen Schilddrüse so groß, daß ihre Herkunft aus der embryonalen Periode kaum verständlich ist.

Die zweite Art der Follikelneubildung, die Teilung, kommt nach meinen Beobachtungen etwas seltener vor als die Sprossung. Sie ist auch von WÖFLER beschrieben und soll nach seiner Angabe beim Hund ziemlich häufig sein. Die Teilung der Follikel geschieht durch Leisten oder Falten, welche in der Regel von zwei entgegengesetzten Seiten eines Follikels ins Lumen vorspringen und sich entgegenwachsen. Sie sind von hohem Zylinderepithel überzogen und besitzen eine bindegewebige Achse mit zahlreichen Kapillaren. Schließlich berühren sich die beiden Leisten an der Spitze und verwachsen miteinander.

Daß diese Art der Follikelneubildung nicht etwa durch Verschmelzung zweier benachbarter Follikel vorgetäuscht wird, beweist am besten die Tatsache, daß bei letzterem Vorgang das Epithel an der Spitze der vorspringenden Leisten stark abgeplattet ist, während es bei der Teilung hoch zylindrische Gestalt besitzt.

Eine andere Art der Follikelneubildung hat ISENSCHMID nicht nachweisen können, insbesondere lehnt er die von WÖFLER behauptete Follikelneubildung aus embryonalen massiven Zellgruppen ab. Er fand massive Zellhaufen auch in den jüngsten Drüsen nur selten, und zwar vorzugsweise an Stellen, welche starke Sprossung aufwiesen. Er faßt deshalb die soliden Zellgruppen als Abkömmlinge der hohlen Follikel auf.

Die kindliche Schilddrüse ist auch reich an Zylinderepithelschläuchen, welche sich oft verästeln und durch die dichte Lagerung ihrer chromatinreichen Kerne auffallen. Aus ihnen können sich ebenfalls Bläschen entwickeln, teils durch Sprossung des Epithels nach außen, teils durch Abteilung des Lumens, indem sich gegenüberliegende Epithelien aneinander legen. Hier und da tritt inmitten eines Läppchens ein größeres Bläschen oder ein verzweigter Schlauch stärker hervor, was zur Annahme eines Zentralkanals geführt hat. KRÄMER hält solche Schläuche für Überreste von Ausführungsgängen. Von hier aus kann stärkere Epithelsprossung stattfinden. Jedoch möchte ich gegenüber KLOSE, der diese Zentralkanäle gleichsam als Wachstumszentren auffaßt, betonen, daß sie durchaus nicht immer vorkommen und daß sich sehr oft die Sprossung auf mehrere annähernd gleich große Bläschen oder Schläuche verteilt.

Das Stroma der Schilddrüse nimmt bei der Vergrößerung und Vermehrung der Bläschen mit zunehmendem Alter einen verhältnismäßig geringeren Raum ein. Die Septen werden schmaler und die Läppchenzeichnung kann sogar weniger deutlich werden. Auch ist das Kapillarnetz im späteren Kindesalter nicht mehr so dicht und so gut gefüllt, wie in den ersten Lebensjahren. Dies und die Vergrößerung der Follikel trägt dazu bei, der Schilddrüse in den späteren Jahren ein mehr poröses Aussehen zu verleihen, das an die Stelle der mehr kompakten Struktur der Säuglingsdrüse tritt.

Durch Einwachsen von größeren Gefäßen und breiteren Bindegewebssepten werden Hand in Hand mit der Neubildung von Follikeln auch die Läppchen allmählich geteilt, so daß ihre Zahl sich beträchtlich vermehrt.

Was die Lymphgefäße anbetrifft, so sind sie nach den Angaben von L. R. MÜLLER und von ISENSCHMID meistens mit kolloidartigen Massen angefüllt. Namentlich nach Vollendung des 1. Lebensjahres scheint dieser Befund fast ständig zu sein und MÜLLER sieht hierin und in der Hyperämie eine Stütze für die Anschauung, daß die Schilddrüse ihre Hauptaufgabe im kindlichen Lebensalter zu erfüllen hat. Bei zwei rhachitischen Kindern erhob MÉROZ den eigentümlichen Befund, daß das Kolloid ausschließlich in den Lymphgefäßen abgelagert war, während es in den Follikeln völlig fehlte.

Zum Schluß sei noch kurz die von ISENSCHMID festgestellte Tatsache erwähnt, daß im frühen jugendlichen Alter eine Disposition zur Desquamation besteht, indem die Desquamation auch bei gleicher Todesursache in jüngeren Drüsen viel häufiger vorkommt als in älteren. Es scheint das Epithel in jüngeren Drüsen durch eine besondere Empfindlichkeit ausgezeichnet zu sein.

2. Normale Anatomie.

Die menschliche Schilddrüse ist ein bilateral symmetrisches Organ, das aus zwei seitlichen Lappen und einem median gelegenen Verbindungsstück, dem Isthmus, besteht. Nicht konstant ist der Lobus pyramidalis, der sich vom Isthmus nach oben erstreckt und Zeugnis von der unpaaren Anlage der Schilddrüse ablegt.

Die beiden seitlichen Lappen schmiegen sich dem Knorpelskelett des Kehlkopfs und der Trachea meistens so dicht an, daß ihre mediale Fläche etwas konkav erscheint. Die laterale und vordere Fläche ist gewölbt und geht allmählich in den Isthmus über. Zwischen medialer und lateraler Fläche besteht hinten meistens eine deutliche, manchmal sogar scharfe Kante, während vorne oberhalb des Isthmus die Kante meistens abgestumpft erscheint. Beide Lappen lassen einen oberen und unteren Pol erkennen. Der rechte Lappen ist meistens etwas größer als der linke (HENLE, WEIBGEN, HUECK), was schon beim Neugeborenen deutlich hervortritt (DEMME). Beim Erwachsenen ist der rechte Lappen um etwa $\frac{1}{5}$ schwerer als der linke (WEIBGEN).

Die Maße der Seitenlappen sind bei der nicht kropfigen Schilddrüse des Erwachsenen: Höhe 4—5 cm, Breite 2—3 cm, Dicke $1\frac{1}{2}$ —2 cm. Gesamtbreite der Schilddrüse 6—7 cm.

Der Isthmus, welcher bei der normalen Schilddrüse vor dem 2. und 3. Trachealknorpel gelegen ist (GEGENBAUR), ist dem unteren Pol der Seitenlappen genähert. Manchmal verbindet er auch die unteren Pole direkt miteinander, so daß die ganze Schilddrüse eine ausgesprochene Hufeisenform erhält. Die Masse des Isthmus ist sehr verschieden, sie kann namentlich bei älteren Leuten sehr gering sein, doch geben manche Forscher auch an, daß sie bei Kindern im Verhältnis zum Erwachsenen geringer sei, was ich aber nicht bestätigen kann. Nur selten fehlt der Isthmus von der Geburt an ganz (Gl. thy. bipartita [GRUBER]), wir haben dann ein völlig paariges Organ, das der Schilddrüse gewisser Säuger (Hund, Katze) entspricht. EHLERS fand Mangel des Isthmus 6mal unter 300 Leichen, OSEKI bei Japanern in 8,3%. Es handelt sich bei diesen Fällen um eine übermäßige Reduktion thyreogenen Gewebes (siehe Entwicklungsgeschichte). Auch eine Abschnürung des Isthmus von beiden Seitenlappen kommt vor (Gl. thy. tripartita [GRUBER]).

Der Lobus oder Processus pyramidalis, von MERKEL auch als Mittelappen bezeichnet, ist nach den genauen Untersuchungen von ZUCKERKANDL und STRECKEISEN bei etwa $\frac{4}{5}$ aller Individuen, nach WENGLOWSKI in 67%, vorhanden, also weit häufiger, als früher angenommen wurde. EHLERS fand freilich in einer kropffreien Gegend (Kiel) den Processus pyramidalis nur bei 37% aller Leichen, er glaubt, daß die hohen Zahlen der anderen Autoren durch die Kropfendemie bedingt seien, wobei sich die Schilddrüsenanlage vergrößere. Der Processus pyramidalis erstreckt sich gewöhnlich vom oberen Rande des Isthmus nach oben, ist jedoch in Form und Größe sehr variabel. In seiner stärksten Ausbildung reicht er bis zum Körper des Zungenbeins, wobei er sich nach oben allmählich verjüngt. Meistens liegt er nicht ganz median. GRUBER fand ihn unter 40 Leichen 21mal auf der linken Seite, 10mal auf der rechten Seite und nur 9mal in der

Medianlinie. Ähnliche Verhältnisse fand WEIBGEN. Ziemlich oft geht der Lobus pyramidalis nicht vom Isthmus, sondern von den Seitenlappen ab (WEIBGEN, STRECKEISEN), ferner ist in einzelnen Fällen das Vorkommen zweier Lobi pyramidales beobachtet worden. Dieses Verhalten findet seine Erklärung in der Gabelung der Schilddrüsenanlage, die schon in den allerersten Stadien der Entwicklung ausgesprochen sein kann.

Die Konsistenz der Schilddrüse ist im Vergleich mit den großen drüsigen Organen, z. B. Leber und Niere, eher als derb zu bezeichnen, hingegen entspricht sie ungefähr der Konsistenz der Speicheldrüsen. Die verhältnismäßig feste Konsistenz der Schilddrüse ist auf ihren reichlichen Gehalt an Stroma zurückzuführen.

Die Oberfläche, die von einer bindegewebigen Kapsel bedeckt ist, zeigt mitunter eine ganz glatte Beschaffenheit, öfters jedoch ist der lappige Bau des Innern an der Oberfläche durch flache Höckerchen angedeutet. Verhältnismäßig oft springen an der hinteren Kante der Seitenlappen kleine Drüsenläppchen stärker vor, so daß sie als mehr oder minder selbständige Gebilde erscheinen und bei oberflächlicher Betrachtung mit dem oberen Epithelkörperchen verwechselt werden können. Meistens lassen sie sich aber vom Epithelkörperchen leicht durch ihre stärkere Durchsichtigkeit unterscheiden.

Die Schnittfläche des Organs zeigt stets einen feinkörnigen Bau. Die Körner stellen die Läppchen des Drüsengewebes dar, während zwischen ihnen die interlobulären Septen als feine Furchen erkennbar sind. Der Durchmesser der Läppchen beträgt in der normalen Schilddrüse des Erwachsenen $\frac{1}{2}$ —1 mm, doch läßt sich eine genaue Größe nur schwer angeben, da die Läppchen nicht allseitig vom Bindegewebe umgeben sind. Kleinere und größere Gruppen von Läppchen werden durch breitere Bindegewebszüge zusammengefaßt, welche von der Kapsel aus ins Innere der Drüsen eindringen und sich dort allmählich verlieren. Die Farbe der Läppchen ist an der frischen Schilddrüse, wie man sie bei Operationsmaterial zu Gesicht bekommt, meistens graurot, bei Leichenmaterial jedoch öfters gelbbraunlich, weil hier infolge des geringeren Blutgehaltes die Eigenfarbe des Gewebes mehr zur Geltung kommt. Die Läppchen sind stark durchscheinend, oft geradezu mit Sagokörnern zu vergleichen. Bei Neugeborenen und Kindern ist die Durchsichtigkeit geringer als bei Erwachsenen.

Das Gewicht der normalen Schilddrüse wird sehr verschieden angegeben. Nach VIERORDT wiegt die Schilddrüse des Erwachsenen 33,8 g, die des Neugeborenen 4,85 g. ORTH gibt für den Erwachsenen 30—60 g, MARCHANT 22—24 g, GUIART 25 g, WEIBGEN für das Alter zwischen 21 und 30 Jahren 37,2 g an. Es ist jedoch anzunehmen, daß bei den früheren Gewichtsbestimmungen zu wenig auf die Gewichtszunahme geachtet wurde, welche die Schilddrüse in Kropfländern erfährt. Z. B. gilt dies für die Werte von WEIBGEN, die in München berechnet wurden. Neuere Wägungen an einem Material aus sicher kropffreier Gegend, z. B. Kiel, Rostock (HUECK), Florenz (CASTALDI) haben ergeben, daß das durchschnittliche Gewicht der normalen Schilddrüse des Erwachsenen 20—25 g beträgt, was also den Angaben von MARCHANT und GUIART entsprechen würde. DUSTIN und ZUNZ fanden bei jungen, gesunden, im Kriege gefallenen Männern meistens Gewichte von 18—30 g, öfters auch unter 18 g, seltener Streuungen nach oben bis zu 45 g. In Japan ist das durchschnittliche Gewicht bei Männern zwischen 26 und 42 Jahren 17,5 g und bei Frauen zwischen 20 und 33 Jahren 15,3 g (HORISAWA). Diese im Vergleich mit den europäischen Schilddrüsen kleinen Werte erklären sich wohl aus der geringeren Körpergröße der japanischen Bevölkerung. Beim Neugeborenen beträgt das Gewicht etwa 2 g (nach TOURDES 1,5—2 g, ebenso nach PERRANDO, nach TESTUT 2—3 g). Aus Kieler Material habe ich für die verschiedenen Lebensalter folgende Zahlen berechnet:

1.—10. Tag	1,9 g	11.—15. Jahr	11,2 g
1/2 Jahr	1,55 „	16.—20. „	22,0 „
1 „	2,4 „	21.—30. „	23,5 „
2 Jahre	3,73 „	31.—40. „	24,0 „
3 „	6,1 „	41.—50. „	25,3 „
4 „	6,12 „	51.—60. „	19,0 „
5 „	8,6 „	61.—70. „	20,0 „
6.—10. Jahr	7,4 „	71.—80. „	21,2 „

Diese Zahlen stimmen ziemlich genau mit denjenigen überein, welche HUECK für Rostock angibt.

Die an verschiedenen Orten (Kiel, München, Bern) vorgenommenen systematischen Wägungen haben übereinstimmend ergeben, daß die Schilddrüse nach der Geburt bis zum 1. halben Lebensjahr eine Gewichtsabnahme erfährt, um dann während des Kindesalters allmählich wieder an Gewicht zuzunehmen. Das relativ hohe Gewicht bei der Geburt erklärt sich am besten aus der starken Hyperämie, welche die Schilddrüse des Neugeborenen meistens aufweist. Übrigens haben schon HUSCHKE und WEIBGEN darauf aufmerksam gemacht, daß das Schilddrüsengewicht im Verhältnis zum Körpergewicht beim Neugeborenen am größten ist, nachher nimmt es sehr bedeutend ab. Die Verhältniszahl beträgt nach HUSCHKE beim Neugeborenen 1:423, beim Erwachsenen 1:1800. Auch der von CASTALDI im Verhältnis zur Körperlänge berechnete Index sinkt nach der Geburt stark ab.

Eine bedeutende Steigerung des Gewichts erfährt die Schilddrüse zur Zeit der Geschlechtsreife, was aus obiger Tabelle deutlich ersichtlich ist. Vom 15. bis 20. Jahr verdoppelt die Schilddrüse ihr Gewicht, was wohl mit dem allgemein gesteigerten Körperwachstum und der starken funktionellen Beanspruchung der Drüse in dieser Periode zusammenhängen dürfte. Vom 20. bis 50. Jahr erhält sich das Gewicht ziemlich konstant. Nach dem 50. Lebensjahr findet allmählich wieder eine Abnahme des Gewichtes statt, welche ohne scharfe Grenze zur senilen Atrophie hinüberleitet.

Ob in der Norm ein Größen- und Gewichtsunterschied zwischen den beiden Geschlechtern besteht, ist noch nicht sicher festgestellt. Ältere Untersucher (QUAIN-HOFMANN, HENLE) geben an, die Schilddrüse des Weibes sei etwas größer als die des Mannes, während WEIBGEN aus einer Zahl von 149 Drüsen gerade das umgekehrte Verhältnis berechnet (34,2 g beim Manne, 29,3 g beim Weibe), ebenso HUECK (25,1 g und 21,3 g). Ich selbst habe bei einem Material von 166 Kieler Drüsen folgende Zahlen gefunden:

	Männlich	Weiblich
1.—10. Jahr	2,72 g	3,05 g
10.—20. „	16,8 „	30,1 „
20.—50. „	24,0 „	25,1 „
50.—90. „	20,43 „	20,9 „

Außer im 2. Lebensjahrzehnt sind also nur ganz geringe Unterschiede vorhanden, wobei aber stets die Gewichte beim weiblichen Geschlecht etwas höher sind als beim männlichen. Zur Zeit der Pubertät scheint allerdings der Unterschied größer zu sein, doch bestand das Material aus dem 2. Jahrzehnt nur aus 13 Drüsen, so daß die Zahlen keinen Anspruch auf große Genauigkeit erheben können. Immerhin sprechen unsere Zahlen einigermaßen dafür, daß die Schilddrüse beim Weibe eine etwas stärkere Ausbildung erfährt als beim Manne.

Was die Beziehungen der Schilddrüse zur Umgebung anbelangt, so ist sie durch ein medianes und zwei seitliche Bänder an Kehlkopf und Lufttröhre befestigt. Ersteres setzt sich an der Rückfläche des Isthmus und Processus pyramidalis

an, während letztere zur hinteren Kante der Seitenlappen ziehen. Zu erwähnen ist noch der *Musculus gland. thyreoideae*, welcher vom Zungenbein oder Schildknorpel entspringt und sich in der Schilddrüsenkapsel inseriert. Er ist jedoch sehr variabel.

Mit Blutgefäßen ist die Schilddrüse sehr reichlich versorgt. Neben der *Arteria thyreoidea superior* und *inferior* kommt in seltenen Fällen die vom Aortenbogen oder von den großen Ästen der Aorta entspringende *Arteria thyreoidea ima* in Betracht, welche von unten an die Schilddrüse herantritt. Die *Arteria thyreoidea superior* verbreitet sich hauptsächlich auf der Vorderfläche, die *Arteria thyreoidea inferior* mehr auf der Rückfläche der Schilddrüse. Nicht selten treten größere Arterienäste von der einen zur anderen Seite über, insbesondere verläuft konstant ein arterielles Gefäß am oberen Rande des Isthmus (STRECKEISEN). Der *Processus pyramidalis* wird nach EHLERS von einer *Arteria propria* versorgt, welche aus der gleichseitigen *Arteria thyreoidea superior* entspringt.

Zwischen den Gebieten der einzelnen Arterien bestehen Anastomosen; denn es gelingt, wie ich mich selbst überzeugt habe, verhältnismäßig leicht, von einer oder zwei Arterien aus das ganze Gefäßnetz samt den übrigen Arterien der Schilddrüse zu füllen. Anatomisch bestehen also keine Endarterien, wie HYRTL noch annahm, und auch funktionell scheinen die Anastomosen in den meisten Fällen zu genügen, da die Unterbindung einzelner Arterien für das Organ keine weiteren Folgen hat. Die Anastomosen sind keineswegs nur intralaryngeal, wie dies von JÄGER-LUROTH behauptet wurde, sondern sie liegen in und auf der Drüse selbst. Über die Art der Anastomosen bestanden freilich lange Zeit Meinungsverschiedenheiten, indem von manchen Autoren arterielle Anastomosen, von anderen dagegen nur Verbindungen zwischen den Kapillargebieten angenommen wurden. Die sorgfältigen Injektionen von LANDSTRÖM haben jedoch mit voller Sicherheit gezeigt, daß arterielle Anastomosen sowohl zwischen den Arterien derselben als auch zwischen den Arterien beider Lappen bestehen. Von den letzteren Anastomosen ist der Ast am oberen Rande des Isthmus am konstantesten.

Die zahlreichen und weiten Venen der Schilddrüse sammeln sich an der Oberfläche zu größeren Stämmen, welche als *Venae thyr. superiores* nach der *Vena facialis communis*, als *Vena thyr. mediae* nach der *Vena jugularis int.* und als *Venae thyr. inferiores* nach den *Venae anonymae* das Blut ableiten. Diese Venen sind jedoch in Zahl und Anordnung sehr wechselnd. Die kleineren oberflächlichen Venen sind nach Art eines Netzwerkes angeordnet.

Die größeren Lymphgefäße bilden an der Oberfläche der Schilddrüse ein engmaschiges Netz, aus welchem sich einige größere Ästchen loslösen. BOÉCHAT hat gefunden, daß vom oberen Rand des Isthmus ein oder zwei Gefäße zu einem Lymphknoten verlaufen, welcher vor oder über dem *M. cricothyreoideus* liegt. Andere Stämmchen gehen von der Spitze der Seitenlappen zu Lymphknoten, welche in der Nähe der Karotis gelegen sind. Bis zu 7 Lymphgefäße verlaufen vom untern Pol der Seitenlappen zu Lymphknoten vor der Trachea. Nach BARTELS sind die tiefen zervikalen, die präalaryngealen, prätrachealen, paratrachealen und mittelbar auch die obersten mediastinalen Lymphknoten als regionäre Lymphknoten der Schilddrüse aufzufassen, wobei sich bei den Abfließbahnen ein oberes und ein unteres Lymphgebiet unterscheiden läßt. Lymphgefäßverbindungen zwischen *Thyreoidea* und *Thymus* kommen nach BOÉCHAT nicht vor.

Die Nerven der Schilddrüse entstammen teils dem sympathischen, teils dem parasymphatischen autonomen System. Aus dem letzteren entspringt der *Nervus laryngeus inf.*, der mit einem von LINDEMANN beschriebenen Ast die Schilddrüse versorgt. Ein anderer Nervenzweig kommt aus dem *Nervus laryngeus sup.*, und nach OSSOKIN versorgen auch die *Nn. pharyngei sup.* und *inf.* die Schilddrüse. Doch sollen nach CANNON und MAC KEEN, welche den Aktionsstrom in der Drüse nach Nervenreizung prüften, alle diese aus Vagusästen

entspringenden Fasern sympathischer Natur sein. Was die sympathischen Fasern anlangt, so wird ihr Ursprung teils in das Ganglion cervicale supremum (v. CYON), teils in das Ganglion cervicale infimum verlegt (WIENER). Nach BRIAU gehen die meisten Fasern beim Menschen vom mittleren Zervikalganglion ab. v. CYON hat beim Hunde auch Verbindungen zwischen den Schilddrüsenerven und einer Depressorwurzel beschrieben.

Nach BRÄUCKER liegt in der Schilddrüse ein ziemlich engmaschiges, zartes Nervengeflecht, in welches Fasern aus den drei Zervikalganglien, zum Teil durch Vermittlung der Nervi cardiaci, eintreten. Außerdem gehen Äste aus dem Plexus der Schilddrüsenarterien, dem Plexus caroticus und dem Plexus der Vena jugularis interna, ferner Äste des Nervus laryngeus superior, des Nervus recurrens, der Nervi cardiaci, des Vagus und des Plexus pharyngeus und endlich auch selbständige Vagus- und Sympathikusfasern in das genannte Geflecht. BRÄUCKER meint, daß außer dem Vagus und Sympathikus auch der Glosso-pharyngeus die Schilddrüse innervieren könne, da derselbe sich an der Bildung des Plexus caroticus communis und der Plexus pharyngei beteiligt. Immerhin sind direkte Fasern des N. glossopharyngeus zur Schilddrüse bis jetzt noch nicht festgestellt worden.

3. Normale Histologie der Schilddrüse.

Das histologische Bild der Schilddrüse ist auch unter normalen Umständen nicht leicht zu umgrenzen und festzulegen. Die Variationsbreite der Strukturverhältnisse ist bei der Schilddrüse so groß, daß die Auswahl eines bestimmten Typus, der als normal gelten soll, stets mehr oder minder willkürlich geschehen wird. Die Ursache dieses wechselnden Verhaltens der Schilddrüsenstruktur ist wohl in der eigentümlichen Stellung zu suchen, welche die Thyreoidea als Drüse ohne Ausführungsgang im Körper einnimmt. Sie hat zwar gegenüber anderen endokrinen Drüsen (Parathyreoidea, Nebenniere, Hypophyse usw.) in ihrer Struktur noch eine weitgehende Ähnlichkeit mit einer nach außen sezernierenden Drüse von alveolärem Typus bewahrt, aber gerade die Möglichkeit, einen Teil des Sekrets in vorgebildeten Räumen aufzustapeln, schafft einen weiten Spielraum für wechselnde histologische Bilder. Denn je nach dem Sekretbedarf des Organismus und je nach der Stärke des Sekretionsreizes wird das Sekret bald spärlich, bald reichlich in der Drüse angesammelt sein. Von der Menge des in den Alveolen befindlichen, als Kolloid bezeichneten Sekrets ist nun aber das histologische Bild der Schilddrüse in hohem Grade abhängig, indem das abgelagerte Kolloid seinerseits wieder die Größe und Form der Hohlräume und der sezernierenden Epithelien beeinflusst.

Von den verschiedenen Faktoren, welche unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen das histologische Bild in dieser oder jener Richtung verändern, soll später die Rede sein.

a) Form und Größe der Follikel.

In den Läppchen haben wir als wichtigste Formation des sezernierenden Parenchyms die Follikel oder Bläschen. Sie stellen vollkommen abgeschlossene, mit Epithel ausgekleidete Hohlräume dar, deren Form und Größe beträchtlich variiert.

Was die Form betrifft, so glaubten VIRCHOW und BOÉCHAT, daß die Follikel vielfach untereinander zusammenhängen und verästelte Fortsätze besitzen. Doch kann nach den Untersuchungen von STREIFF, der mittels des

Plattenmodellierverfahrens arbeitete, als feststehend betrachtet werden, daß die meisten Follikel einfache, rundliche, längsovale oder polyedrische Hohlräume darstellen. Daneben kommen freilich auch schlauchartige Gebilde nach dem Typus der tubulösen Drüsen vor, doch sind auch diese vollkommen abgeschlossen. Ferner weisen manche Bläschen seitliche Ausbuchtungen auf oder es hängen zwei oder drei gleich große Follikel durch enge Öffnungen zusammen. Die Entstehung dieser komplizierteren Bildungen kann man sich durch Verschmelzung benachbarter Follikel oder durch Teilung größerer Follikel denken (siehe später).

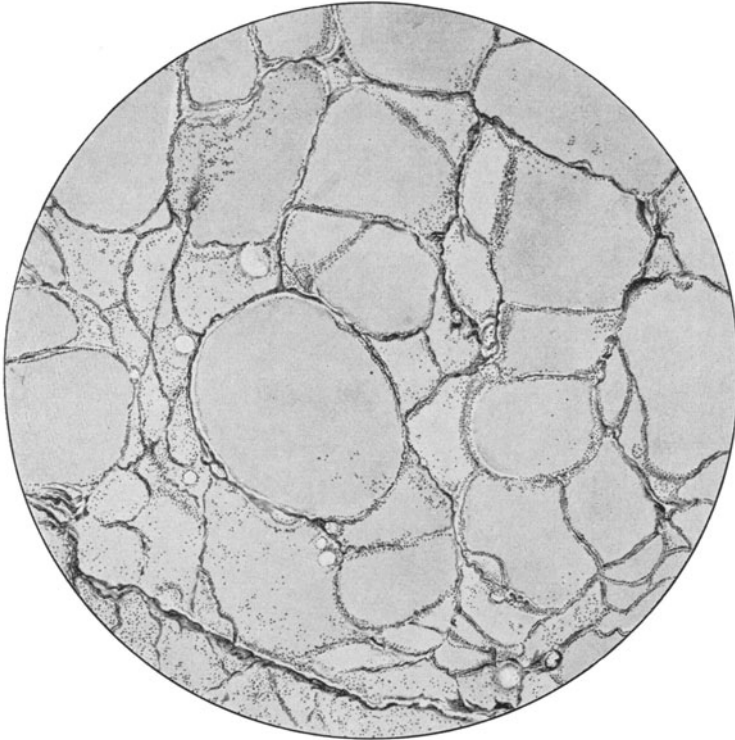


Abb. 6. Normale Schilddrüse eines 18jährigen, an eitriger Peritonitis gestorbenen Mädchens aus Kiel. Gewicht 18 g. Große, kolloidhaltige Follikel. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.) (Nach SANDERSON: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 6. 1911.)

Die Größe der Follikel schwankt innerhalb sehr beträchtlicher Grenzen. Genauere Maße lassen sich natürlich nur für die Follikel mit annähernd rundlicher Gestalt angeben. Im allgemeinen besitzen die Follikel einen Durchmesser von 35—500 μ . In Drüsen aus Kiel (kropffreie Gegend) fand SANDERSON meist einen Durchmesser von $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ mm (Abb. 6), doch können einzelne Follikel einen Durchmesser von $\frac{1}{2}$ —1 mm erreichen. Das letztere ist, wie DE QUERVAIN und SANDERSON gezeigt haben, in kropffreien Gegenden und bei Schilddrüsen mit ganz normalem Gewicht durchaus keine allzu große Seltenheit. In ein und derselben Schilddrüse ist das Größenverhältnis zwischen den Follikeln sehr wechselnd. Oft besitzen die meisten Follikel annähernd dieselbe Größe, so daß das histologische Bild ein sehr gleichmäßiges ist; in anderen Fällen hingegen sind zwischen großen Bläschen kleine, leere Bläschen in größerer Zahl eingeschaltet.

Neuerdings hat BÜCHNER versucht, für die Tieflandschilddrüse eine Lebenskurve aufzustellen. Zur Zeit der Pubertät erfolgt eine diffuse Erweiterung der Follikel mit Ausbildung von Wucherungspolstern, dann soll um die Lebensmitte (5. Jahrzehnt) ein Übergang zur kleinfollikulären Form stattfinden, während später wieder gemischte und großfollikuläre Formen auftreten. Doch ist die Zahl von BÜCHNERS Fällen zu gering, um diese Befunde zu verallgemeinern und außerdem dürfte die Herkunft des Materials (Mainz) nicht einwandfrei sein, da in den benachbarten Gebieten endemischer Kropf vorkommt.

b) WÖFLERS solide Zellhaufen.

WÖFLER gibt an, daß neben den Follikeln bis ins spätere Alter interazinös gelegene Zellhaufen gefunden werden, welche in Form von einzelligen Reihen oder ganz losen Gruppen auftreten. Sie sollen mit den Drüsenbläschen nicht

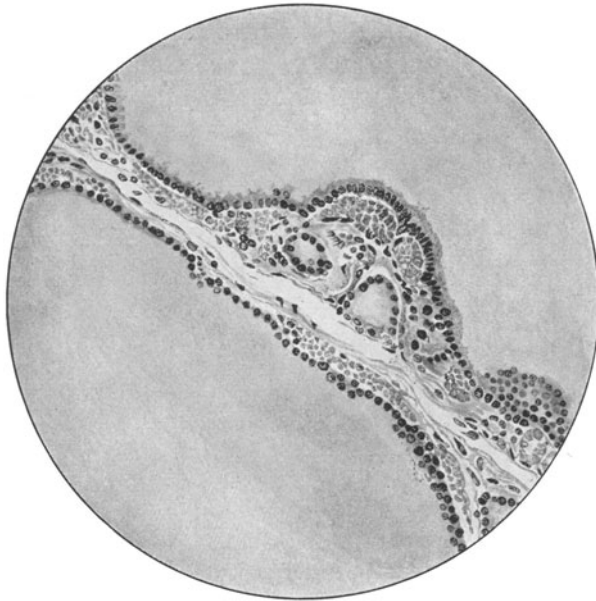


Abb. 7a. Polsterförmige Epithelwucherung in der Schilddrüse eines 19-jährigen Mädchens aus Bern. An der Oberfläche Zylinderepithel. Mehrere neugebildete, zum Teil schon abgeschnürte Drüsenbläschen. Stark gefüllte Kapillaren. (Leitz Obj. 7, Ok. 1.) (Nach SANDERSON: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 6.)

im Zusammenhang stehen. WÖFLER faßt sie als embryonale Drüsenzellen auf, welche bei der Organisation der Drüsenmassen zu hohlen Schläuchen und Blasen nicht verwendet wurden. Auch v. EBNER gibt an, daß die Schilddrüse des Erwachsenen noch in vielen Läppchen solide Stränge und Nester von Epithelzellen enthält. GUTKNECHT hingegen hat in der reifen Schilddrüse keine soliden Zellstränge mehr gesehen, HUECK ganz selten.

Daß solide Zellmassen namentlich in kindlichen Schilddrüsen nicht selten vorkommen, ist wohl allgemein anerkannt. Schwieriger aber dürfte es sein, ihre embryonale Natur zu beweisen. Denn für diese gibt es keine sicheren morphologischen Merkmale. Es ist zwar richtig, daß solide Zellhaufen und Stränge die vorwiegende Erscheinungsform der embryonalen Schilddrüse in den ersten Monaten darstellen, aber andererseits sei daran erinnert, daß ihre Bildung

auch in postembryonaler Zeit erfolgen kann, sei es nun durch Aussprossung von Follikelepithelien oder durch Umwandlung bereits entfalteter Bläschen in solide Zellmassen. Namentlich dem ersteren Vorgang kommt der Hauptanteil an der Entstehung der soliden Zellmassen zu und ISENSCHMID ist sogar geneigt anzunehmen, daß die soliden Zellmassen der kindlichen Schilddrüse immer Abkömmlinge der hohlen Follikel sind. Auch die Zellhaufen, welche hier und da in der Schilddrüse des Erwachsenen auftreten, sind wohl zum größten Teil auf Sprossungsvorgänge (SANDERSON) zurückzuführen, die nach HUECK auch beim Erwachsenen nicht ganz zum Stillstand kommen. Sie finden sich in polsterförmigen Verdickungen der Follikelwand, welche mit Zylinderepithel bedeckt und stark vaskularisiert sind. Das oberflächliche Epithel, dessen Kerne sich durch ihren starken Chromatingehalt auszeichnen, treibt kleine, solide

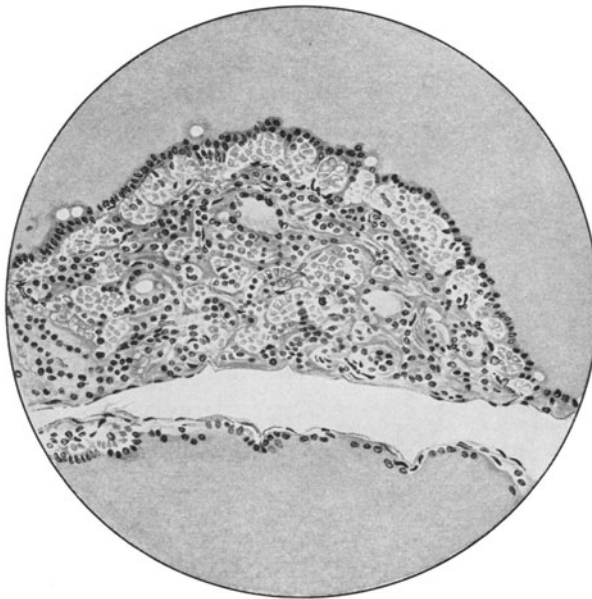


Abb. 7b. Polsterförmige Epithelwucherung in der Schilddrüse eines 23jährigen Mannes aus Kiel. (Leitz Obj. 7, Ok. I.) (Nach SANDERSON; Zeitschr. f. Pathol. Bd. 6.)

Sprossen in das darunterliegende Stroma, wonach letztere sich abschnüren und in kleine Bläschen umwandeln (SANDERSON, Abb. 7a und b).

Außerdem unterscheidet WÖFLER bei der normalen Schilddrüse zwei Schichten, nämlich eine Kortikalis und eine Medullarsubstanz. Erstere besteht aus konzentrisch angeordneten, meist soliden Strängen und Haufen, welche durch ebenfalls konzentrisch verlaufende Gefäße versorgt werden. Die Medullarschicht hingegen setzt sich größtenteils aus hohlen Schläuchen und Blasen zusammen, welche ebenso wie die Gefäße und Bindegewebssepten mehr in radiärer Richtung verlaufen. Zwischen den beiden Schichten finden sich meistens breitere Bindegewebszüge. Die Kortikalis, welche nach WÖFLER dem jüngsten Material entspricht, soll in der Regel während des ganzen Lebens erhalten bleiben und stets eine weniger vollkommene Entwicklung der Drüsenelemente zeigen als die Medullarschicht. Diese Einteilung von WÖFLER kann aber keine allgemeine Gültigkeit beanspruchen. PODACK gibt an, daß die Sonderung in zwei Schichten oft völlig fehlt, und ich selbst habe nur selten einen deutlichen Unterschied zwischen den peripheren und zentralen Teilen der Schilddrüse gesehen. Zu demselben Ergebnis kamen HESSELBERG und ELKES. Diese beiden Autoren haben sogar in den äußeren Schichten eine bessere Ausbildung der Bläschen gesehen als in den inneren.

c) Die Epithelien.

Die Epithelien der Follikel sind in Form und Größe sehr wechselnd. Im allgemeinen gilt die Anschauung, daß die Epithelzellen der jugendlichen Schilddrüse zylindrische Form besitzen und mindestens doppelt so hoch als breit sind (v. EBNER). Damit stimmen allerdings meine eigenen Erfahrungen und diejenigen anderer Autoren (ISENSCHMID, SANDERSON) nicht ganz überein, denn man findet in jugendlichen Schilddrüsen vorwiegend kubisches oder niedrig zylindrisches Epithel, dessen Höhe nur das $1\frac{1}{2}$ fache der Breite beträgt. Beim erwachsenen Menschen wiegt jedenfalls die kubische Form vor, doch treten hier, besonders in kolloidreichen Follikeln, auch platte Epithelien auf, deren Breite ungefähr das Doppelte der Höhe beträgt und hier und da geht die Abplattung so weit, daß die betreffenden Zellen endothelähnliche Beschaffenheit annehmen. Als Durchschnitsmaß für die Höhe der Epithelien kann ich 8—9 μ angeben. Übrigens werden oft in derselben Drüse und manchmal sogar in demselben Follikel Epithelien von sehr verschiedener Höhe angetroffen.

Das Verhältnis zwischen Epithelhöhe und Größe der Follikel ist kein konstantes. Im allgemeinen besitzen freilich die großen, kolloidreichen Follikel ein niedrigeres Epithel als die kleinen Follikel. Doch gibt es oft genug Ausnahmen von dieser Regel, indem einerseits in großen Follikeln verhältnismäßig hohes zylindrisches Epithel und andererseits in kleinen Follikeln kubisches oder plattes Epithel angetroffen wird. Diese Unterschiede sind wohl durch das verschiedene Verhältnis des Epithelwachstums zur Kolloidspeicherung bedingt. Findet nämlich bei zunehmender Kolloidanhäufung keine Vermehrung der Epithelien statt, so muß es schon nach kurzer Zeit zu einer Abplattung der Epithelien kommen; hält hingegen die Vermehrung der Epithelien mit der Kolloidablagerung im Lumen gleichen Schritt, so kann das Epithel seine zylindrische Gestalt beibehalten. Natürlich spielt bei diesen Verhältnissen auch die Raschheit der Kolloidsekretion und der Kolloidresorption eine große Rolle.

Über den feineren Bau der Schilddrüsenepithelien ist folgendes zu sagen:

Die Kerne sind meistens von rundlicher Gestalt und besitzen einen Durchmesser von 5—6 μ . Ihre Struktur ist an Sublimatpräparaten am schönsten zu erkennen. Sie erscheinen dann deutlich bläschenförmig und zeigen am Rand eine feine Membran. Das Chromatin durchzieht das Innere des Kerns in Form eines sehr feinen Netzes, das an den Knotenpunkten leichte Verdickungen aufweist. Die Lage der Kerne innerhalb der Zellen richtet sich hauptsächlich nach der Form der Zellen, in zylindrischen Zellen liegen die Kerne basal, in kubischen und platten hingegen meist in der Mitte des Höhendurchmessers. Auch läßt sich sagen, daß die Kerne innerhalb eines Follikels fast immer in derselben Höhe liegen, eine Zweizeiligkeit des Epithels wird fast nie beobachtet. Auch sind nennenswerte Größenunterschiede zwischen den Kernen eines Follikels selten. Sehr große Kerne mit einem Durchmesser von über 10 μ kommen in größerer Zahl in normalen Schilddrüsen nicht vor. Mitosen werden nach E. SCHMID nur bei jugendlichen Individuen gefunden.

Als weiteren Bestandteil der Epithelzelle hat K. W. ZIMMERMANN zwischen Kern und freier Oberfläche zwei Zentralkörperchen gesehen. Das eine berührt die Mitte der freien Fläche. In einem Falle ragte von dem einen Zentralkörper aus eine feine Zentralgeißel frei ins Lumen hinein. Es handelt sich um dieselben Gebilde, die ZIMMERMANN auch für andere Epithelien als Zentralgeißelapparat beschrieben hat. ZIMMERMANN meint, die Geißel könnte als eine Art von Sinnesorgan der Zelle funktionieren.

Nach TRAINA besitzen die Schilddrüsenepithelien auch einen Bürstenbesatz ähnlich dem der Nierenepithelien. Besonders deutlich ist er bei der Ratte und Schildkröte zu sehen.

Das Protoplasma der Follikelepithelien soll nach DA COSTA Mitochondrien enthalten, ferner haben O. SCHULTZE bei der Maus und MAVAS beim Kaninchen Chondriokonten nachgewiesen. Sicher ist, daß das Follikel-

epithel beim Menschen wie der Zelleib anderer Drüsenepithelien reich an Granula ist, die sich nach der ALTMANN-SCHRIDDESCHEN Methode färben lassen. Diese Granula hat in neuerer Zeit LOBENHOFFER beschrieben, doch sind sie wahrscheinlich identisch mit den schon von GALEOTTI und BOZZI gesehenen fuchsinophilen Granula. Ich selbst kann die LOBENHOFFERSCHEN Angaben für die normale Schilddrüse bestätigen. Die Granula sind stark azidophil; doch finden sie sich nicht in allen Follikelepithelien, indem die kleineren Zellen oft eine körnige Struktur vermissen lassen. Als Vorstufe der Granula beschreibt LOBENHOFFER eine zarte azidophile Zone an der Peripherie der Zellen. Die Granula kommen in den verschiedensten Lebensaltern, sowie schon in der Fötalperiode vor. Da LOBENHOFFER auch im Follikelinhalt einen schmalen Saum roter Granula beobachtet hat, glaubt er, daß sie als Sekret in das Follikellumen austreten und dort zur Bildung des Kolloids beitragen.

Im frischen Präparat erscheint das Protoplasma der Follikelepithelien von mehr oder minder zahlreichen, stark lichtbrechenden Körnchen durchsetzt. Diese Körnchen sind rundlich oder polyedrisch und zeigen im durchfallenden Licht einen grüngelben Farbenton. Sie haben einen bevorzugten Sitz in dem dem Lumen zugekehrten Teil der Zelle und bestehen nach den Untersuchungen von L. R. MÜLLER, LANGENDORFF, ISCOVESCO und namentlich von ERDHEIM, HÄBERLI und ARNDT aus einer Fettsubstanz, da sie sich mit Sudan III, Scharlach R und Osmiumsäure färben und in Ätheralkohol gelöst werden. Das extrahierte Fett enthält Ölsäure, hat eine tiefbraune Farbe und salbenartige Konsistenz. Die Menge der Körnchen ist nach ERDHEIM in erster Linie vom Lebensalter abhängig. Bei Föten sollen sie fehlen und bei Neugeborenen nur in der Hälfte aller Fälle vorhanden sein, erst vom ersten Lebensmonat an sollen sie regelmäßig auftreten. Diese Angaben ERDHEIMS konnten allerdings von meinem Schüler HÄBERLI nicht bestätigt werden, denn letzterer fand schon bei älteren Föten die Körnchen in den Epithelien. Von der Geburt an nimmt ihre Größe und Zahl bis ins Greisenalter regelmäßig zu, wobei die feinen Körnchen zu größeren Tropfen zusammenfließen, welche schließlich den Zellkern an Größe übertreffen.

Die Menge der Fetttropfchen ist nach den Untersuchungen von HÄBERLI vom Ernährungszustand und von Krankheiten anderer Organe ziemlich unabhängig, das Lebensalter ist für das Auftreten des Fettes in allererster Linie bestimmend. Einzig Blutstauung scheint die Menge des Fettes deutlich zu steigern, was aber von ARNDT bestritten wird. Namentlich möchte ich gegenüber LOEPER und ESMONET betonen, daß auch die Schilddrüse von gesunden Individuen Fetttropfchen enthält. LOEPER und ESMONET geben nämlich an, daß sie in der Schilddrüse eines Hingerichteten und ebenso in den Schilddrüsen von plötzlich Verstorbenen keine oder nur ganz vereinzelte Fetttropfchen gefunden haben. Ich habe aber in der Schilddrüse eines 19jährigen gesunden Selbstmörders, der 10 Minuten nach einer Schußverletzung des Schädels starb, ziemlich reichlich Fettkörnchen gesehen, ebenso in den Schilddrüsen von Individuen, welche mehrere Stunden nach einem tödlichen Unfall starben.

Ihrer chemischen Natur nach sind die Körnchen in der Regel keine einheitlichen Substanzen. Während HÄBERLI annimmt, daß sie wenigstens bei jüngeren Individuen hauptsächlich aus Neutralfetten bestehen, findet ARNDT in der Mehrzahl der Fälle Lipide im engeren Sinne (wahrscheinlich Phosphatide) und viel seltener Gemische dieser Lipide mit Neutralfetten oder Fettsäuren oder beiden zugleich. Nur ausnahmsweise sind Neutralfette für sich allein vorhanden. Doppeltbrechende Tropfen, welche hauptsächlich aus Cholesterinestern bestehen, fand KARWICKA in 8 von 20 Schilddrüsen, und zwar fast ausschließlich in den Epithelien, nur selten im Lumen der Follikel. Nach meinen

Erfahrungen sind sie jedenfalls nicht häufig. ARNDT hat sie nie in den Epithelien, hingegen hier und da im Interstitium und im Kolloid gesehen.

Was die Bedeutung der Fettkörnchen betrifft, so handelt es sich nach ARNDT um eine physiologische Lipoidsteatose. Die Vermutung von ERDHEIM, daß das Auftreten der Körnchen mit der inneren Sekretion der Schilddrüse zusammenhänge, erscheint jedenfalls morphologisch nicht im mindesten gestützt.

Die gleichen Granula, welche Lipide zu speichern vermögen, können auch ein gelbes Pigment enthalten, welches namentlich bei älteren Leuten sichtbar wird und nach Extraktion des Fettes zurückbleibt (CLERC). Das Pigment ist den fetthaltigen Abnutzungspigmenten oder Lipofuszinen anderer Körperzellen gleichzusetzen und stellt demnach wahrscheinlich eine Schlacke des Zellstoffwechsels dar. Es wird mit dem Alter reichlicher und verdankt wohl seine Mischung mit Fett der Bindung an die gleichen Granula. Seine Entstehung ist freilich unabhängig vom Fettgehalt der Epithelien, denn es stammt nicht von Lipoiden, sondern von Eiweißkörpern ab (proteinogenes Pigment nach LUBARSCH).

Regelmäßig sind in den Schilddrüsenepithelien feine Körner vorhanden, welche eine positive Oxydasereaktion (Indophenolblausynthese) geben (WEGELIN, GRAEFF, HÄBERLI). Allerdings ist diese Reaktion ähnlich wie in den meisten Epithelien (mit Ausnahme derjenigen der Tränen- und Speicheldrüsen) nur an frischem oder ganz kurz in Formol fixiertem Material erhältlich, so daß also das oxydierende Ferment zu den labilen zu rechnen ist. Die Farbstoffkörnchen sind bei Kindern spärlich und sehr klein, hauptsächlich um den Kern herum gelagert, bei Erwachsenen hingegen reichlicher, von verschiedener Größe und mehr diffus im Zelleib verteilt (HÄBERLI). Oft treten feinste Oxydasekörner zunächst an den Fettkörnern auf, später nehmen auch letztere den Farbstoff auf. Danach ist es also wahrscheinlich, daß besonders die feinsten Granula das Oxydaseferment enthalten, während die größeren fetthaltigen allmählich das Indophenolblau, welches Affinität zu Fettsubstanzen besitzt, speichern.

Das Vorkommen von Lipoid-, Pigment- und Oxydasekörnern in den normalen Follikel-epithelien und ihre örtliche Übereinstimmung mit den ALTMANNschen Granula machen es im hohen Grade wahrscheinlich, daß letztere als allgemein verbreiteter Stoffwechselapparat der Zelle (J. ARNOLD) auch inmunde sind, Fett, Pigment und Oxydaseferment anzuhäufen, wobei freilich durch Vergrößerung und Zusammenfließen der Fetttröpfchen die ursprüngliche Substanz des Granulums verschwinden kann. Daß die ALTMANNschen Granula auch bei pathologischen Ablagerungen in den Epithelien eine Rolle spielen, werden wir später sehen.

Glykogen scheint in den Epithelien der normalen Schilddrüsen zu fehlen, wenigstens haben GIERKE und ARNDT es stets vermißt und RAMBERG hat unter 44 Drüsen aus verschiedenen Lebensaltern nur eine glykogenhaltig gefunden. Diese stammte von einem 5 Tage alten, an Asphyxie gestorbenen Kinde und zeigte hochgradige Desquamation. Das Glykogen, das größtenteils in den Zellkernen enthalten war, ist wohl in diesem Falle nur infolge eines degenerativen Prozesses in den Epithelien abgelagert worden. In ähnlicher Weise erklärt sich auch, daß KIESELBACH in den Epithelien transplanterter Schilddrüsenstücke Glykogen fand, und zwar in unmittelbarer Nähe von glykogenhaltigen Leukozyten. Interessant ist immerhin, daß in diesem Fall das Glykogen zum Teil in Form von feinen Körnern auftrat, welche um den Kern herumlagen. KIESELBACH vermutet wohl mit Recht, daß hier eine Bindung des Glykogens an die Granula (Plasmosomen) der Epithelien stattgefunden hat.

In Präparaten, welche in Sublimat, Alkohol oder MÜLLERScher Flüssigkeit fixiert worden sind, zeigt das Protoplasma der Follikel-epithelien meistens eine feine Netz- oder Wabenstruktur, während es bei Formolfixation mehr homogen erscheint. Die Maschen des Protoplasmanetzes, welche mit feinen, rundlichen Vakuolen verglichen werden können, bergen sehr wahrscheinlich in frischem Zustand die durch Alkohol und Äther extrahierbaren Lipoidgranula.

Aus der dem Lumen zugekehrten Seite des Epithels hat ZIMMERMANN ein regelmäßiges Kittleistennetz mit meist sechseckigen Maschen nach-

gewiesen. Ich habe diese Kittleisten in ALTMANN-Präparaten ebenfalls sehr deutlich gesehen. An den Netzen mit weiten Maschen soll der Kitt an den Knotenpunkten fehlen, weshalb ZIMMERMANN ein Auseinanderweichen der Zellen behufs Durchlassen des Sekrets vermutet.

LANGENDORFF un erscheidet bei Tieren (Kalb, Hund) Hauptzellen und Kolloidzellen. Erstere entsprechen in ihrer Struktur im wesentlichen der eben gegebenen Beschreibung. Die Kolloidzellen hingegen sind sehr schmal, seitlich oft eingebuchtet und gleichsam zwischen den Hauptzellen eingeklemmt. Ihr Protoplasma ist homogen und glänzend und zeichnet sich durch seine starke Färbbarkeit aus, welche derjenigen des Kolloids ähnlich ist. Auch die Kerne sind oft sehr dunkel gefärbt und sehen wie zusammengedrückt aus. Diese Zellen gelangen nur bei Fixation in Osmiumsäure schön zur Darstellung. LANGENDORFF vermutet, daß sie durch kolloide Umwandlung der Hauptzellen entstehen, da er alle möglichen Zwischenstufen zwischen den beiden Zellformen beobachtet hat. HÜRTHLE hält bei seinen Beschreibungen der Hundeschilddrüse ebenfalls Haupt- und Kolloidzellen auseinander und glaubt, daß letztere sich wieder in Hauptzellen umwandeln können. Beim Kaninchen konnte WANNER die LANGENDORFFSchen Befunde bestätigen. Beim Menschen scheint jedoch nach der Angabe der meisten Untersucher die Beschaffenheit der Epithelien eine einheitlichere zu sein, wenn auch in jeder Schilddrüse hier und da etwas schmalere Zellen mit dunklem Kern zwischen den übrigen vorkommen.

d) Das Kolloid.

Als Inhalt der Follikel finden wir beim erwachsenen Menschen fast ausnahmslos das Kolloid. Diese Substanz zeigt folgende physikalische Eigenschaften: Sie ist in frischem Zustand homogen, durchsichtig und etwas stärker lichtbrechend als Wasser. Ihre Konsistenz ist wechselnd, bald dünnflüssig, bald sirupähnlich oder auch fest, so daß der Vergleich mit gekochten Sagokörnern als sehr treffend bezeichnet werden kann.

LÜBCKE hat gezeigt, daß das dünnflüssige Kolloid völlig glanzlos ist und erst durch Kochen oder durch Einwirkung von Fixationsmitteln glänzend wird. Im fixierten Präparat bildet das Lichtbrechungsvermögen des Kolloids einen Gradmesser für seine Konsistenz. Dünnflüssiges Kolloid erscheint hier schwach glänzend, häufig feinkörnig; festes Kolloid hingegen besitzt einen starken Glanz (GUTKNECHT). Wir können annehmen, daß das frisch sezernierte Kolloid nur einen geringen Glanz zeigt, denn wir treffen häufig an der Peripherie des Follikelraumes nur schwach glänzendes Kolloid, während das Zentrum von stark glänzendem Kolloid eingenommen wird. Aber den umgekehrten Schluß zu ziehen, sind wir, wie ich glaube, doch nicht berechtigt. Nicht alles schwach glänzende Kolloid braucht frisch abge sondert zu sein. Vielmehr ist es denkbar, daß das Kolloid auch längere Zeit in dünnflüssigem Zustand im Innern der Follikel verbleibt. Von dem stark glänzenden Kolloid hingegen dürfen wir wohl mit Sicherheit annehmen, daß es älteres Sekret darstellt, das durch Eindickung des dünnflüssigen Kolloids entstanden ist. Allerdings wissen wir über die Bedingungen, unter welchen die Eindickung stattfindet, vorläufig so gut wie nichts. Jedenfalls kann dieselbe bei der sehr geringen Löslichkeit des Kolloids in Wasser nur zum Teil durch eine einfache Wasserresorption erklärt werden.

Von den chemischen Eigenschaften des Kolloids ist zunächst die eben berührte Frage der Löslichkeit zu erwähnen. Früher galt es in Wasser als völlig unlöslich, doch scheint dies nach neueren Untersuchungen von LÜBCKE und DE QUERVAIN nicht der Fall zu sein. Diese Forscher haben gezeigt, daß wenigstens das dünnflüssige Kolloid von Wasser ausgewaschen wird, während das eingedickte Kolloid auch bei längerer Einwirkung von Wasser keine oder nur eine geringe Verflüssigung erleidet. Übrigens hat schon VIRCHOW auf das Vorkommen von wasserlöslichen Proteiden im Kolloid hingewiesen. In verdünnter Essigsäure und Salzsäure quillt das Kolloid stark auf, während es von konzentrierten Mineralsäuren und Metallsalzen, z. B. Sublimat, gefällt wird. Von

Alkalien wird es allmählich zur Lösung gebracht. Spontane Gerinnung ist nach LÜBCKE sehr selten. In der Hitze gerinnt es stets und mikrochemisch gibt es nach LANGENDORFF sämtliche Reaktionen der Eiweißkörper. Es muß daher angenommen werden, daß das Kolloid nur aus Eiweiß besteht oder wenigstens größere Mengen von Eiweißkörpern enthält. Von seinem Jodgehalt soll weiter unten die Rede sein.

Im fixierten Objekt verhält sich das Kolloid je nach der Art des Fixationsmittels sehr verschieden. Bei Anwendung von Formol und Osmiumsäure füllt es die Follikel meistens vollkommen aus und liegt dem Epithel dicht an oder ist höchstens durch eine schmale Spalte von ihm getrennt. Doch kann man auch bei Formolfixation manchmal helle Randvakuolen sehen, welche vielleicht durch eben abgesondertes, noch nicht färbbares Sekret bedingt sind. Bei Fixation in Alkohol oder Sublimat hingegen schrumpft das Kolloid infolge der Koagulation sehr stark und zeigt dann am Rande die sogenannten Retraktionsfiguren, d. h. es erscheint mit spitzen Zacken versehen, welche die Verbindung zwischen Epithel und der zentralen Kolloidmasse bilden. Ebenso sind an solchen Präparaten häufig auch rundliche Vakuolen im Innern der Kolloidmassen zu sehen, was ebenfalls als Schrumpfungerscheinung zu deuten ist. Im übrigen erscheint das Kolloid in den Follikeln meist als eine vollkommen homogene, mehr oder minder glänzende Masse, in der nur selten einzelne abgelöste Epithelien angetroffen werden. Ist das Kolloid sehr dünnflüssig, so kann es auch in Form eines Netzes ausfallen. Manchmal bildet es auch eine feinkörnige Masse oder es erfüllt in Form von größeren Kügelchen den ganzen Follikelraum.

Gegenüber Farbstoffen zeigt das Kolloid ein ziemlich wechselndes Verhalten. Mit Eosin ist es meistens leicht färbbar. Im allgemeinen geht die Färbbarkeit mit Eosin der Konsistenz und dem Glanz parallel. Nicht selten treffen wir in der Peripherie eines Follikellumens blaßrotes Kolloid, welches einen dunkelroten, glänzenden Kolloidkern einschließt. Bei Formolfixation ist die Färbbarkeit mit Eosin entsprechend der geringeren Schrumpfung durchschnittlich geringer als bei Alkohol- und Sublimatfixation.

Bei VAN GIESON-Färbung erscheint das Kolloid gelblich bis bräunlich, jedoch niemals rot. Es läßt sich somit leicht vom konjunktivalen Hyalin, d. h. von homogenen Substanzen kollagener Natur, unterscheiden (ERNST). Gegenüber Anilinfarbstoffen zeigt das Kolloid gemäß seiner Konzentration eine mehr oder minder starke Affinität.

Eine häufige Erscheinung ist die Basophilie des Kolloids. Das Kolloid färbt sich dann mit Hämatoxylin blau. Diese blaue Färbung ist in ihrer Stärke recht verschieden, manchmal ist das blaue Kolloid sehr blaß, dem helleosinroten Kolloid vergleichbar, hier und da auch körnig, in anderen Fällen äußerst dunkel, fast an Kalk erinnernd. Am häufigsten ist dieses blau gefärbte Kolloid nur in einem beschränkten Teil des Follikelraums anzutreffen, seltener füllt es den ganzen Follikel aus. Im ersteren Falle ist es von eosinrotem Kolloid umgeben, das entweder nur einen schmalen Saum um die blaue Masse bildet oder das blaue Kolloid als zentral oder exzentrisch gelegene runde oder ovale Scholle einschließt. Die Grenze zwischen rotem und blauem Kolloid ist manchmal sehr scharf, manchmal aber auch völlig verwaschen, so daß die rote Farbe über Violett allmählich in Blau übergeht. In manchen Follikeln findet man auch Kolloid, das überall einen violetten Farbenton zeigt. Erwähnen will ich noch, daß basophiles Kolloid oft schon im jugendlichen Alter gefunden wird und daß sein Auftreten nicht von regionären Faktoren abhängig ist. Wenigstens ist es nach Untersuchungen von ISENSCHMID sowohl in den Schilddrüsen von Kropfländern (Kanton Bern) als in solchen aus kropffreien Gegenden (Kiel) anzutreffen.

Über die Bedeutung des basophilen Kolloids kann ich mich nur mit Zurückhaltung aussprechen. DE QUERVAIN und ISENSCHMID haben die Ansicht geäußert, daß das blaue Kolloid konzentrierter als das eosinrote sei, da es weder Vakuolen noch abgestoßene Zellen enthält und oft eine deutliche Schichtung und eigene, von der Gestalt des Follikels unabhängige Umrisse zeigt. Dies trifft für die meisten Fälle zu, aber hier und da sieht man doch ganz blaßblau gefärbtes, wenig glänzendes Kolloid, so daß der Unterschied in der Konzentration für den Farbenunterschied doch nicht allein maßgebend sein kann. Ich bin vielmehr der Meinung, daß der verschiedenen Färbbarkeit des Kolloids Unterschiede in der chemischen Konstitution zugrunde liegen. Sehr nahe liegt es natürlich, an eine muzinöse Komponente des Kolloids zu denken. Ich habe deshalb Färbungsversuche mit Muzikarmin angestellt und gefunden, daß sich die blauen Massen bei längerer Einwirkung des Farbstoffs (mehrere Stunden) stellenweise tatsächlich rot färben. In der Zeit jedoch, welche bei den gewöhnlichen Schleimsstoffen zur Reaktion genügt (10–15 Minuten), tritt keine Rotfärbung ein. Ebenso haben mir Färbungen mit Thionin ein negatives Resultat ergeben. Ich halte danach den Muzingehalt des basophilen Kolloids nicht für erwiesen. Zur selben Ansicht ist auch ISENSCHMID gelangt.

Ferner könnte man daran denken, daß die Blaufärbung durch Kalkaufnahme zustande komme. Bei Färbung nach v. KOSSA habe ich hie und da eine deutliche Schwarzfärbung der blauen Schollen erhalten, doch trat diese Reaktion nicht regelmäßig auf. Immerhin ist es mir wahrscheinlich, daß der Kalkgehalt zu einem Teil die veränderte Färbbarkeit bedingt.

Ganz unwahrscheinlich ist die Annahme von PARHON und DÉRÉVICI, daß das basophile Kolloid aus ausgetretenen roten Blutkörperchen entsteht. Denn es fehlt sehr oft an Stellen mit alten Blutungen und andererseits ist im basophilen Kolloid meistens keine Spur von Erythrozyten vorhanden.

Endlich wäre noch die Möglichkeit vorhanden, daß das blaue Kolloid einen Gehalt an Chromatin aufweist, ähnlich wie sich nekrotische Massen durch aufgelöstes Chromatin manchmal diffus blau färben (WALLS Metanuklearkolloid). Doch hätte dies zur Voraussetzung, daß bei der Bildung des Kolloids Zellkerne in größerer Menge zugrunde gehen. Nun ist aber gerade in denjenigen Follikeln, welche bis zum Rand mit hellblauem Kolloid gefüllt sind, von einer stärkeren Zellabstoßung nichts zu bemerken. Andererseits findet man häufig in Follikeln mit starker Desquamation sehr schön eosinrot gefärbtes Kolloid.

Im übrigen zeichnet sich das basophile Kolloid, welches im Zentrum der Follikel gelegen ist, fast immer durch eine stärkere Affinität zu Anilinfarbstoffen aus als das eosinophile Kolloid. Da es in den meisten Fällen von eosinophilem Kolloid umgeben ist, so ist man zu der Annahme berechtigt, daß letzteres sich durch irgendeine chemische Veränderung (Eindickung mit Kalkaufnahme?) in basophiles Kolloid umwandeln kann. Nach AESCHBACHER ist es wahrscheinlich, daß das eosinrote Kolloid eher jodreicher ist als das dunkelblaue Kolloid.

Auf Grund einer Färbung mit polychromem Methylenblau und nachfolgender Differenzierung mit Tanninsäurefuchsin hat E. J. KRAUS ein fuchsinophiles, rotgefärbtes und ein gerbsäurefestes, violettgefärbtes Kolloid unterschieden. KRAUS meint, daß es sich dabei um zwei völlig verschiedene Sekretarten handle, welche sich keineswegs mit dem eosinophilen und basophilen Kolloid bei Hämalaun-Eosin-Färbung decken. Nach meinen Erfahrungen kommt aber bei der KRAUSSchen Färbung sehr viel auf den Grad der Differenzierung an, indem offenbar gewisse granuläre Bestandteile des Kolloids bei längerer Einwirkung des Tannins doch noch den violetten Farbstoff abgeben und fuchsinophil werden. WAIL und ABRIKOSSOFF halten die KRAUSSche Methode für unzuverlässig, wogegen jedoch KRAUS Einspruch erhoben hat.

Mit dem basophilen Kolloid scheint das von BUSCAINO beschriebene chromophile Kolloid übereinstimmend zu sein. Das von demselben Autor beschriebene sudanophile Kolloid, das bei Hämorrhagien vorkommen soll, verdankt wohl seine besondere Färbbarkeit einer Beimischung von Fettsubstanzen zum Kolloid.

Leider besitzen wir bis jetzt noch keine Färbemethode, welche uns gestatten würde, das spezifische Sekret der Schilddrüse von ähnlichen homogenen Substanzen, z. B. von geronnenem Blutserum oder Lymphe, mit Sicherheit zu unterscheiden. Freilich hat JONÆS angegeben, daß es mittels der MALLORYSchen Anilinblau-Orangefärbung gelinge, an ein Sublimat oder ZENKERScher Flüssigkeit fixierten Schilddrüsen jodothyrinthaltiges Kolloid von jodothyrinfreiem zu unterscheiden, so daß wenigstens der jodhaltige Anteil des Sekretes

sich färberisch darstellen ließe. Letzterer soll sich mit Anilinblau färben, das jodothyrynfreie Kolloid dagegen mit Orange. JONES gibt nämlich an, daß im Reagenzglas durch Jodquecksilbersalz eine rasche Entfärbung des Orange eintrete, ferner soll die Menge des mit Anilinblau gefärbten Kolloids dem chemisch bestimmten Jodgehalt parallel gehen. Übrigens soll sich der Jodothyryngehalt nach JONES' Methode nur im Kolloid und nicht im Gewebe färberisch darstellen lassen.

So sehr es zu begrüßen wäre, daß wir auf diese Weise mikroskopisch einen Gradmesser des Jodgehaltes erhielten, so muß ich doch meine Bedenken gegenüber der Genauigkeit der JONESschen Methode äußern. Ich habe nämlich im Reagenzglas, trotzdem ich genau nach des Autors Vorschriften verfuhr, nie eine völlige Entfärbung des Orange nach Zusatz von Jodtinktur und Sublimat gesehen, höchstens trat eine leichte Aufhellung des Orange ein. Danach erscheint es mir sehr zweifelhaft, daß der geringe Jodgehalt des Kolloids eine Entfärbung des Orange im Schnitt bewirken kann. Auch sieht man nicht selten in demselben Follikel die Anilinblaufärbung des Kolloids ganz allmählich in die Orangefärbung übergehen, wobei die eine Hälfte blau, die andere orange gefärbt ist, während doch das Jodothyrym im Kolloid eines Follikels viel eher gleichmäßig verteilt ist.

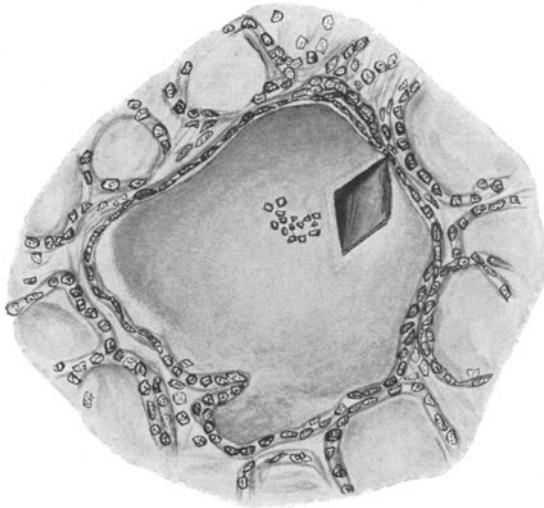


Abb. 8. Großer Eiweißkristall im Kolloid, daneben mehrere kleine Kristalle. (Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

Kurz erwähnt sei noch eine Erscheinung, die sowohl für die flüssige Beschaffenheit als für eine teilweise Löslichkeit des Kolloids spricht. Man findet nämlich häufig in den Randpartien von formolfixierten Schilddrüsen das Kolloid in den Bläschen nach einer Seite, und zwar nach der zentralen, gedrängt, ein Verhalten, das von LÜBCKE Orientierung des Kolloids genannt wurde. Nach der peripheren Seite bildet es eine konkave Linie, längs welcher es ganz blaß gefärbt ist, während die Färbung nach der zentralen Seite immer kräftiger wird. Es

ist ohne weiteres klar, daß dieses Bild durch das eindringende Fixationsmittel künstlich erzeugt wird, indem dieses das Kolloid nach dem Zentrum der Schilddrüse treibt und es zugleich auf der peripher gelegenen Seite etwas auswäscht.

Von zelligen Elementen, welche im Follikelinhalt hier und da angetroffen werden, sind erstens einmal abgestoßene Epithelien zu nennen. Sie finden sich in jeder Schilddrüse (ISENSCHMID), unter normalen Umständen jedoch nur in geringer Zahl, teils im Kolloid schwimmend, teils ihm dicht anliegend, falls es den Follikel nicht ganz ausfüllt. Die desquamierten Epithelien zeigen rundliche Gestalt und sind oft aufgequollen, ihr Kern ist manchmal vergrößert und die Chromatinkörper sind aufgelöst, meist aber pyknotisch. Hier und da sieht man auch im Kolloid frei suspendierte Kerne.

Neben den Epithelien kommen manchmal auch rote Blutkörper im Follikelinhalt vor (E. SCHMID). Sie schmelzen mit dem sezernierten Kolloid zu einer einheitlichen Masse zusammen. In neuester Zeit hat ISENSCHMID auf das regelmäßige Vorkommen von roten Blutkörperchen in normalen Drüsen hingewiesen und ihr Zusammenfließen zu körnigen Klumpen beschrieben, welche sich mit Hämalaun-Eosin schmutzig-violett färben. Es können demnach kolloidähnliche Massen aus roten Blutkörpern entstehen.

Endlich sind wiederholt auch Kristalle in den Follikeln gefunden worden. So hat GÜNTHER über oktaedrische Kristalle eines Eiweißkörpers berichtet, die sich färberisch ähnlich wie Kolloid verhielten. Eigentümlich ist der Umstand, daß sie sich bei der WEIGERTSchen Markscheidenfärbung intensiv schwarz färben. Ich habe solche Kristalle öfters gesehen (Abb. 8) und genauer sind sie von CLERC beschrieben worden, der jedoch über ihre Herkunft und chemische Zusammensetzung auch nichts Sicheres sagen konnte. Nach BUSCAINO sollen sie aromatische Gruppen von Oxyphenylstruktur enthalten.

ZEISS und PODACK erwähnen Kristalle von oxalsaurem Kalk, welche auch in ganz normalen Schilddrüsen vorkommen sollen und in einem Fall hat PODACK auch lange Nadeln, wahrscheinlich Kalk- oder Magnesiumsalze von höheren Fettsäuren beobachtet. KRAUSE berichtet ferner über Cholestealinkristalle, doch möchte ich sehr bezweifeln, daß hier eine normale Schilddrüse vorlag.

Tropfen von Neutralfetten, Fettsäuren, Cholesterinestern oder Lipoiden (ARNDT) pflegen im Kolloid normaler Schilddrüsen zu fehlen, ihr Auftreten hängt fast immer mit einem vermehrten Untergang der Epithelien zusammen.

e) Das bindegewebige Stroma.

Das Stroma der Schilddrüse scheidet sich in die interlobulären Septen, welche die einzelnen Läppchen allerdings nur unvollständig voneinander trennen, und in das intralobuläre Stützgewebe. Erstere bestehen aus spärlichen Bindegewebszellen, wellig verlaufenden Kollagenfibrillen und reichlichen elastischen Fasern. Die Breite der interlobulären Septen nimmt im höheren Alter zu.

Das intralobuläre Stroma besteht zum Teil ebenfalls aus Kollagenfibrillen und elastischen Fäserchen, welche aber nur die kleinsten Arterien und Venen begleiten, zum Teil jedoch aus viel feineren Fasern, die dem Typus der Gitterfasern entsprechen (WEGELIN). Erstere sind in den meisten Schilddrüsen verhältnismäßig spärlich und nehmen erst im höheren Alter an Menge beträchtlich zu, womit zugleich eine Atrophie der Follikel einhergeht.

Die nach BIELSCHOWSKY-MARESCH darstellbaren Gitterfasern sind sehr feine Elemente, welche teils die Kapillaren in der Längsrichtung begleiten, teils zwischen den Follikeln durch von Kapillare zu Kapillare verlaufen. Sie sind nicht in Bündeln angeordnet und besitzen hier und da echte Anastomosen.

Viel diskutiert wurde in früheren Jahren die Frage, ob die Schilddrüsenfollikel eine Membrana propria besitzen. Das Vorhandensein einer Membrana propria wurde von den meisten Untersuchern bestritten, von anderen hingegen mit Sicherheit angenommen (VIRCHOW, KÖLLIKER, KRAUSE, Verson). In neuerer Zeit ist nur noch BOZZI für ihr regelmäßiges Vorkommen eingetreten. Meine eigenen Untersuchungen mittels der MARESCHSchen Färbung, welche seither durch SIGNORE und KOLMER eine Bestätigung erfahren haben, haben ergeben, daß in der normalen Schilddrüse eine Membrana propria nicht vorhanden ist und daß höchstens im höheren Alter an einzelnen Follikeln Bilder vorkommen, welche an eine Membrana propria erinnern. Es ist diese Feststellung deshalb von Wichtigkeit, weil dadurch die innigen physiologischen Beziehungen zwischen Schilddrüsenfollikeln und Blutbahn auch morphologisch ihren Ausdruck erhalten, indem keine trennende Membrana propria den Säfteaustausch erschwert. Die von FLINT mit der Verdauungsmethode dargestellten Fäserchen, welche dieser Autor als Basalmembran bezeichnet, sind wohl nichts anderes als Gitterfasern, welche die Kapillaren begleiten und über die Follikel hinwegziehen.

Fettgewebe kommt nach KLÖPPEL und ARNDT und meinen eigenen Beobachtungen nur selten vor, in kropfarmen Gegenden ist jedoch nach LUBARSCH (persönliche Mitteilung) seine Anwesenheit etwas sehr häufiges (77 mal unter

100 Drüsen) und zwar tritt es in allen Altersstufen und ohne bestimmte Beziehung zum allgemeinen Ernährungszustand auf. Seine stärkere Ausbildung ist freilich meistens mit Atrophie des Drüsengewebes verbunden.

f) Die Blutgefäße.

Sehr reichlich ist die Schilddrüse mit Blutgefäßen versorgt. Die Äste der beiden Hauptarterien senken sich von der Kapsel aus in die interlobulären Septen ein und geben von hier aus feinere Äste in die Läppchen ab.

Nach den Angaben von M. B. SCHMIDT besitzen die Arterien der Schilddrüse meist viel weniger Muskelfasern als entsprechend große Arterien anderer Organe. Hingegen zeigen sie bis zu einem Kaliber von 6μ herunter eine gut ausgebildete *Elastica interna* und einige zarte elastische Fäserchen in der *Adventitia*.

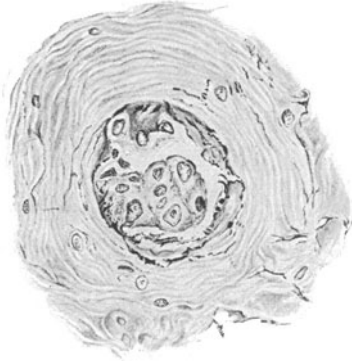


Abb. 9. Zellknospe in einer kleinen Schilddrüsenarterie. *Elastica interna* aufgesplittert. Elastinfärbung.¹ Leitz Obj. 7, Ok. 1. (Nach SANDERSON: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 6.)

In den größeren Arterien, welche in der Kapsel und in den größten Septen gelegen sind, werden nicht selten Verdickungen der Intima mit Aufspaltung der *Elastica interna* angetroffen. Diese kuppelförmigen Verdickungen, welche gewöhnlich in der Nähe einer Verzweigung, meistens sogar auf der Höhe des Winkels zwischen Hauptgefäß und abgehendem Gefäß auftreten, sind schon in der kindlichen Schilddrüse nach ISENSCHMID so häufig vorhanden, daß sie als normal bezeichnet werden müssen. Am Übergang der normalen Intima in die Verdickung spaltet sich die *Elastica interna* in zwei Blätter auf, von denen das eine wellenförmig unter der Verdickung hinwegzieht, während das andere mehr gestreckt dicht unter dem Endothel verläuft. Zwischen diesen beiden Hauptblättern finden sich feine elastische Fasern in größerer oder geringerer Zahl, sie zweigen sich von den Hauptblättern ab und anastomosieren auch untereinander. Die Zwischenräume zwischen diesen Fasern werden von glatten Muskelfasern und Bindegewebszellen eingenommen.

Dieselben Intimaverdickungen hat auch SANDERSON in Schilddrüsen zur Zeit der Geschlechtsreife aufgefunden. ISENSCHMID setzt sie in Parallele mit physiologischen Aufspaltungen der *Elastika* in Arterien anderer Organe, hebt aber hervor, daß diese Verdickungen die Lieblingsstellen für wirkliche Arteriosklerose abgeben.

Eine weitere Eigentümlichkeit der Schilddrüsenarterien sind die von HORNE zuerst in der strumösen und nachher von M. B. SCHMIDT in der normalen Schilddrüse gefundenen Zellknospen (Abb. 9). Diese kommen nur in den kleinen Ästen, den interlobulären und den in die Läppchen eintretenden, vor und sitzen besonders oft an der Teilungsstelle oder im Anfangsstück eines Astes. Diese Knospen zeigen auf dem Querschnitt meist eine halbkugelige Gestalt, seltener erscheinen sie gestielt. Sie können zu zweien oder mehreren an derselben Stelle auftreten, so daß das Lumen der Arterie beträchtlich eingeengt wird. Manchmal kann sogar eine Knospe mit der gegenüberliegenden verdickten Gefäßwand verschmelzen (SANDERSON). Die Knospen sind aus verschiedenen geformten, in der Mehrzahl wohl rundlichen Zellen aufgebaut, sie liegen bald unter dem Endothel, bald an Stelle desselben und reichen oft auch noch in die *Media* hinein. Die *Elastica interna* kann unter der Knospe völlig unverändert hindurchziehen oder sie löst sich in der Knospe in feine Punkte und Fäserchen auf. Die *Media* erscheint oft unter den Knospen auffallend kernarm (SANDERSON).

Was den Ursprung der Knospen anbelangt, so nahm SCHMIDT als Matrix derselben sowohl die Intima als die *Media* an, und auch ISENSCHMID ist der

Ansicht, daß in manchen Fällen die Muskularis sich an der Bildung der Knospen beteiligt, da er hier und da die runden Zellen auch unter der *Elastica interna* fand. Im Gegensatz dazu leugnen GETZOWA und SANDERSON eine Beteiligung der *Media*, sie leiten die Knospen ausschließlich von der *Intima* ab.

Die Zellknospen treten bisweilen schon vor, regelmäßig aber kurz nach der Geburt auf, vermehren sich aber keineswegs entsprechend dem Alter. Sowohl M. B. SCHMIDT als auch spätere Untersucher heben ihr regelmäßiges Vorkommen hervor, so daß sie als physiologische Gebilde betrachtet werden dürfen. Von BAYON und GETZOWA sind sie seither auch in den atrophischen Schilddrüsen von Kretinen nachgewiesen worden.

Über die Bedeutung der Zellknospen wissen wir bis jetzt nichts Bestimmtes. SCHMIDT vermutet, daß sie beim Übergang des weiten fötalen Kapillarnetzes in das bleibende, engere Gefäßgebiet eine Anpassungserscheinung der verhältnismäßig zu weiten Arterien darstellen. Doch dürfte diese Annahme, die sich auf die Angaben WÖFLERS stützt, für die menschliche Schilddrüse kaum zutreffen, da wir in dieser während des Fötallebens keine sichere lakunäre Vaskularisation vorfinden.

Die Kapillaren der Schilddrüse sind im Innern der Läppchen äußerst zahlreich und umspinnen als sehr feines und dichtes Netzwerk die Follikel. Relativ bedeutend ist ihre Weite, denn bei gut gefüllten Gefäßen sieht man nicht selten zwei rote Blutkörperchen in der Breite nebeneinander liegen. Die Form der Kapillaren ist meistens nicht streng zylindrisch, denn in der Schilddrüse des Erwachsenen sieht man verhältnismäßig selten einen vollkommen runden Querschnitt. Viel häufiger ist derselbe oval oder dreieckig, was wahrscheinlich durch den Verlauf zwischen zwei resp. drei Follikeln bedingt wird. Zum Teil mögen diese Bilder freilich auch von der Schrumpfung infolge der Fixation herrühren. Ist die Kapillare im Längsschnitt getroffen, so sieht man sie oft um die Hälfte oder zwei Drittel des Umfanges eines Follikels herum verlaufen.

Nach WÖFLER hat man unter den Kapillaren, welche einen Follikel umspinnen, meridionale und äquatorielle zu unterscheiden, je nach der Richtung des zuführenden Gefäßes, welches sich am einen Pol verzweigt. Da, wo die Kapillaren vom Hauptstämmchen abgehen, sollen ampullenförmige Erweiterungen vorhanden sein.

ZEISS hat bei einigen Tiergattungen blinde, tropfenförmige Ausbuchtungen beschrieben, welche direkt unter dem Epithel gelegen sind und manchmal wie zwischen Epithelzellen eingeklemmt erscheinen. Solche Erweiterungen werden in der Schilddrüse des erwachsenen Menschen gewöhnlich nicht angetroffen, hingegen treten sie in hyperämischen, kindlichen Schilddrüsen meist sehr deutlich hervor, wobei sie das Follikelepithel ins Lumen vorwölben.

Mittels der MARESCHSchen Silberimprägnation läßt sich an den Kapillaren ein sehr feiner Stützapparat darstellen, der aus einem System von Zirkulärfasern besteht (WEGELIN). Diese Fäserchen liegen sehr dicht nebeneinander und sind meist nur 1—2 μ voneinander entfernt. Sie besitzen hie und da echte Verzweigungen und können auch miteinander zusammenhängen. Manchmal sehen sie sich an Längsfasern, welche die Kapillaren begleiten, anzusetzen. Was ihre Natur betrifft, so stimmen sie weder mit Kollagen- noch mit elastischen Fasern überein, sondern sie entsprechen in ihrem morphologischen und färberischen Verhalten den in neuerer Zeit als Gitterfasern bezeichneten Stützsubstanzen. Ihre Entstehung ist noch nicht sichergestellt, wahrscheinlich aber haben sie ihren Ursprung in den Kapillarendothelien. Zu erwähnen ist noch, daß die Zirkulärfasern hauptsächlich in kindlichen Schilddrüsen deutlich zu sehen sind, bei Schilddrüsen von Erwachsenen habe ich sie meist nur in Spuren angetroffen.

Die Venen nehmen ihren Anfang an den Knotenpunkten der wirtelartig zusammenfließenden Kapillaren. Sie verlaufen im interlobulären Bindegewebe, und zwar meist in unmittelbarer Nachbarschaft der Arterien. Ihre Wand ist sehr dünn und besteht fast nur aus *Intima* und *Adventitia*, Muskelfasern fehlen fast vollkommen. Leicht kenntlich sind sie bei Färbung der elastischen Fasern,

da sie eine feine *Elastica interna* besitzen, die aber meist nicht ganz fortlaufend ist und feine Fäserchen in die *Adventitia* schiebt. Eine Zellknospe in einer Vene ist nur einmal von BAYON gesehen worden.

Als Inhalt der Blutgefäße werden von manchen Autoren (M. B. SCHMIDT, VERNON) auch noch Epithelzellen angeführt. Diese dürften wohl zum großen Teil erst post mortem durch mechanische Einflüsse (Präparation usw.) in die Venen gelangen, ähnlich wie Leberzellen häufig in Lebervenen getroffen werden. Immerhin ist die Möglichkeit gegeben, daß schon *intra vitam*, z. B. durch Schwund von Follikelsepten, Blutgefäße eröffnet und Epithelien mit dem Blutstrom verschleppt werden.

g) Die Lymphgefäße.

Die Lymphgefäße der Schilddrüse sind nicht weniger reichlich als die Blutgefäße. Ihre feineren Verzweigungen sind allerdings nur an Injektionspräparaten deutlich erkennbar. ZEISS, BABER und BOÉCHAT sind zu der Ansicht gelangt, daß die intralobulären Lymphgefäße sehr weite kavernöse Kanäle darstellen, welche die Follikel einzeln oder in kleinen Gruppen umschließen, ja nach BOÉCHAT weite Sinus um die Bläschen bilden; FREY hingegen sah innerhalb der Läppchen nur spärliche, blind endigende Lymphspältchen. Nicht sicher festgestellt ist es bis jetzt, ob die Lymphgefäße dem Follikel-epithel direkt anliegen oder ob sie, wie ZEISS meint, durch blutgefäßhaltige Bindegewebsmembranen vom Epithel getrennt werden. Die Injektionsversuche von RIVIÈRE sprechen dafür, daß die selbständigen Lymphgefäße nicht direkt dem Epithel anliegen, sondern durch Bindegewebe von ihm getrennt sind. Die Endothelien der Lymphgefäße sind von BOÉCHAT, BABER, ZEISS, RIVIÈRE mittels Injektion von Silbernitrat dargestellt worden. Die größeren Lymphgefäßstämmchen, welche in den interlobulären Septen verlaufen, treten auch bei gewöhnlicher Präparation deutlich hervor, besonders wenn sie kolloidähnlichen Inhalt aufweisen. Sie sind mit einem Endothel versehen und liegen in dem Bindegewebe, das die Arterien und Venen begleitet. Nach ZEISS sollen sie letztere förmlich umschneiden. An der Oberfläche der Schilddrüse fließen die aus der Tiefe kommenden Lymphgefäße zu verhältnismäßig weiten Gefäßen zusammen, welche ein dichtes Netzwerk bilden (REGAUD und PETITJEAN). Aus diesem entspringen größere Stämmchen, welche zu den zervikalen Lymphknoten ziehen.

h) Die Nerven.

Die Nerven der Schilddrüse begleiten die Arterien sowohl in der Kapsel als auch in den interlobulären Septen. In ersterer bilden sie ziemlich ansehnliche Stämmchen, welche eine Dicke von $\frac{1}{2}$ mm erreichen können. Sie bestehen größtenteils aus marklosen Fasern, welche wohl dem Sympathikus angehören, doch trifft man bei erwachsenen Individuen auch ziemlich viele markhaltige Fasern an. Die letzteren scheinen mit dem Alter an Zahl zuzunehmen, was bei sympathischen Nerven nach den Untersuchungen von GRAUPNER stets der Fall ist. Ob in den Nerven der menschlichen Schilddrüse auch Ganglienzellen vorkommen, ist noch unsicher. Von KRAUSE, RHINEHART u. a. wird ihr Vorhandensein bestritten, und auch ich habe nie solche finden können. Nur in dem der Kapsel anhaftenden Bindegewebe habe ich einmal kleine Ganglien gesehen. Bei Tieren hingegen sollen sie in großer Zahl auftreten (PEREMESCHKO, POINCARÉ, ZEISS, SACERDOTTI). Von verschiedenen Forschern (CRISAFULLI, ANDERSSON, BERKLEY, SACERDOTTI und TRAUTMANN) ist die Schilddrüse nach der Golgi-Methode auf Nerven untersucht worden, von VERNON auch mit der CAJALSchen Methode. Dabei hat sich ergeben, daß die Nerven erstens einmal Fasern zu den Gefäßen abgeben, dann aber auch sehr zahlreiche Fäserchen in die Drüsen-

läppchen hineinsenden, wo sie feinste Flechtwerke um die Follikel bilden. Sie legen sich dort mit leicht verdickten Enden an die Außenfläche der Epithelzellen an. Diese Verteilung der nervösen Elemente macht es höchst wahrscheinlich, daß die Schilddrüse analog den andern Drüsen auch sekretorische Nervenfasern enthält, wofür die Physiologie übrigens den Beweis zu erbringen vermag.

i) Verlagerte Gewebe in der Schilddrüse.

Endlich ist noch zu erwähnen daß gar nicht selten innerhalb der menschlichen Schilddrüse quergestreifte Muskulatur angetroffen wird (WÖFLER, ZIELNSKA, L. R. MÜLLER, VÉRSÓN). Ich selbst habe dies auch in einzelnen Fällen gesehen. Es sind zum Teil ganze Bündel, zum Teil nur einzelne Fasern, welche die Kapsel durchbrechen und in die interlobulären Septen eindringen. Wahrscheinlich sind diese Fasern Ausläufer des *Musculus levator glandulae thyroideae*. WÖFLER meint, daß der Einschluß der Muskulatur schon vor der Zeit der Kapselbildung, also in der ersten Hälfte der Embryonalperiode, vor sich geht. Ferner hat VÉRSÓN bei einem 4 Monate alten Fötus auch ein Stückchen Knorpel in einem interlobulären Septum beobachtet, offenbar ein Derivat der Kiemenbögen.

Die innige räumliche Beziehung der Thyreoidea zu ihren Nachbarorganen bringt es mit sich, daß im Laufe der Entwicklung auch diese Nachbarorgane oder Teile von solchen in die Schilddrüse eingeschlossen werden können. Dies gilt namentlich vom oberen Epithelkörperchen (aus der IV. Kiementasche) und dem kleinen IV. Thymusmetamer. Beide können unter der Schilddrüsenkapsel zwischen Drüsenläppchen gelegen sein. Ferner werden auch versprengte Zellhaufen der Parathyreoidea, in welchen die verschiedenen Zellgattungen dieses Organs vertreten sind, mitten in der Schilddrüse nicht gar selten angetroffen (GETZOWA, MICHAUD). Und dann ist noch der post- oder ultimobranchiale Körper hier anzuführen, dessen Histologie uns später noch beschäftigen wird.

Endlich sind in der Schilddrüse auch kleine Nester von Plattenepithel gesehen worden (KLOEPEL), und zwar teils in den Septen, teils innerhalb der Läppchen. Ich kann diesen Befund bestätigen. Da das Plattenepithel schon beim Neugeborenen vorkommt, so ist es am wahrscheinlichsten, daß hier entweder Überreste des Ductus thyreoglossus vorliegen, der ja auch Plattenepithel zu bilden vermag oder daß eine Versprengung des Epithels der Kiementaschen stattgefunden hat. Das erstere erscheint mir viel wahrscheinlicher, da von den Kiementaschen ja mehr die drüsigen Produkte (E. K.) als die eigentliche Wandung mit der Schilddrüse in engere räumliche Beziehung treten.

k) Der Sekretionsprozeß in der Schilddrüse.

Über den Sekretionsprozeß in der Schilddrüse sind sehr verschiedene Ansichten geäußert worden. Nach der einen soll das Kolloid in den Follikel-epithelzellen gebildet und dann ins Lumen ausgestoßen werden. Während LANGENDORFF und E. SCHMID eine allmählich zunehmende diffuse Kolloidansammlung im Protoplasma beschreiben, ist es nach BIONDI, HÜRTHLE, BOZZI möglich, das Kolloid in Form feiner Kügelchen schon in den Epithelien zu sehen. Diese Kügelchen färben sich gleich wie das Kolloid im Lumen. Durch Ansammlung von kolloider Substanz sollen sich die Hauptzellen in Kolloidzellen umwandeln, und diese geben dann ihren Inhalt ins Lumen ab. Nach HÜRTHLE verkleinert sich dabei das Volumen der Zelle, und zwar bei den einzeln stehenden Kolloidzellen durch Verschmälerung, bei ganzen Gruppen hingegen durch Abplattung, was wahrscheinlich die Folge einer Dehnung durch das reichlich sezernierte Kolloid ist. Später sollen dann die Kolloidzellen wieder in Hauptzellen übergehen.

Eine andere Darstellung gibt ANDERSSON, der die Schilddrüse verschiedener Tiere in normalem Zustand und nach Einspritzung von Pilokarpin und auch eine frische menschliche Drüse untersuchte. Er unterscheidet ein chromophobes und ein chromophiles Sekret. Ersteres tritt in Form von hellen Bläschen, letzteres in Form von stark färbbaren, glänzenden Körnchen in den Epithelzellen auf. Beide wandern nach dem freien Ende der Zelle und werden dann ausgestoßen. Durch Mischung der beiden Sekretarten entsteht im Follikelraum das Kolloid. ANDERSSON ist der Meinung, daß den beiden Sekretarten

auch eine verschiedene physiologische Bedeutung zukommt. Er hält die chromophilen Körnchen für Zymogenkörnchen, das chromophobe Sekret kann er nicht näher bestimmen. Durch Pilocarpin soll die Absonderung von chromophobem Sekret besonders stark gesteigert werden, wie schon vorher von WYSS gezeigt hatte. Ähnlich wie ANDERSSON hat auch GALEOTTI in der Schilddrüse der Schildkröte zwei verschiedene Sekrete (fuchsinophile Granula und hyaline Tropfen) nachgewiesen, welche durch zwei voneinander unabhängige Vorgänge gebildet werden. Das eine soll nukleären Ursprungs sein, das andere im Zytoplasma entstehen. Durch verschiedene toxische Substanzen wird bald die Absonderung des einen Sekrets, bald die des andern angeregt.

Nach L. R. MÜLLER ist das eigentliche Kolloid, wie wir es im Innern der Follikel finden, in den Epithelzellen überhaupt nicht als solches vorgebildet. Vielmehr sieht man die mit Sekret gefüllten Zellen hell und aufgequollen, sie wölben sich kuppenförmig ins Lumen vor und lassen dann ein helles Sekrettröpfchen austreten, das sich allmählich mit dem übrigen Follikelinhalt vermischt. Die Zellen, welche ihren flüssigen Inhalt abgegeben haben, nehmen das Aussehen der LANGENDORFFSchen Kolloidzellen an.

Auch LOBENHOFFER nimmt an, daß das Kolloid als solches nicht in den Epithelien enthalten ist. Hingegen läßt er die azidophilen Granula der Epithelien in den Follikelinhalt austreten und betrachtet sie als eine „Komponente des Kolloids“. BENSLEY sah bei Färbung mit Brasilin und Wasserblau an der Basis der Zellen eine in unscharf begrenzten Vakuolen enthaltene Masse, welche er als dünnes Kolloid auffaßt. Doch kommt es auch bei Kolloidspeicherung, z. B. bei Verabreichung von Jod, nur langsam zur Ausbildung eines stärker färbaren Kolloidtropfens in der Zelle und zur Ausstoßung desselben in das Lumen.

In neuester Zeit hat E. J. KRAUS die Färbung mit polychromem Methylenblau und Differenzierung mit Tanninsäurefuchsin zum Studium des Absonderungsvorgangs benutzt. Er läßt aus der einzig vorhandenen Zellart, der fuchsinophilen Zelle, ein leicht schrumpfendes, schwach fuchsinophiles Sekret hervorgehen, das erst durch Eindickung stärker mit Fuchsin färbbar wird. Die fuchsinophile Zelle kann aber ihre Reaktion auch ändern und fuchsinophob werden. In solchen Zellen werden nun häufig violette, gerbsäurefeste Granula gebildet, die ausgestoßen werden und eine zweite Art des Sekrets, das gerbsäurefeste Kolloid darstellen.

Eine weitere Ansicht geht dahin, daß das Kolloid durch Umwandlung abgestoßener Epithelien gebildet werde. Dieser Prozeß wurde von HÜRTHLE als zweite Art der Kolloidbildung beschrieben und als „Schmelzung des Epithels“ bezeichnet. Dabei sollen die meist schon stark abgeplatteten Epithelzellen sich in der Weise verändern, daß zuerst der Kern kleiner und dunkler wird und nachher das Protoplasma ein homogenes Aussehen annimmt und sich sehr intensiv färbt. Schließlich lockert sich der Zusammenhang der Zellen und sie mischen sich dem Kolloid bei, in welchem das Protoplasma sich auflöst, während der Kern sich noch eine Zeitlang erhält. Auch KRAUS mißt der Epithelinschmelzung einen beträchtlichen Anteil an der Kolloidbildung bei und GUILLEBEAU erblickt in den abgestoßenen Zellen die Träger eines Ferments, welches das transsudierte Bluteiweiß in Kolloid verwandelt.

Aus dieser Zusammenstellung der verschiedenen Ansichten über den Sekretionsprozeß geht hervor, daß unsere Kenntnisse in diesem Punkt noch viel zu wünschen übrig lassen. Zum großen Teil ist wohl an der Verschiedenheit der Meinungen die Verschiedenheit des Materials und der Fixations- und Färbemethoden schuld. Am wahrscheinlichsten ist es mir, daß die homogene Hauptmasse des Kolloids in den Epithelien nicht in granulärer Form vorgebildet ist, sondern in mehr diffuser Weise den Zell-

leib erfüllt, wie es von MÜLLER und KRAUS angenommen wird. Möglicherweise ist ANDERSSONS chromophobes Sekret, das namentlich bei Pilokarpinjektion reichlicher auftritt, dem nicht granulären Sekret gleichartig. Andererseits gehen wohl auch färbbare Granula und Tropfen, wie sie von ANDERSSON als chromophiles Sekret, sowie von GALEOTTI, LOBENHOFFER, KRAUS und BENSLEY beschrieben sind, in das Kolloid über, doch scheinen mir diese nur einen geringen Teil des Kolloids auszumachen. Jedenfalls aber steht fest, daß das Kolloid hauptsächlich durch eine sekretorische Tätigkeit der Epithelien entsteht, während der Schmelzung des Epithels unter normalen Verhältnissen eine ganz untergeordnete Rolle zugewiesen werden muß.

Bei dem Mangel eines Ausführungsganges müßte nun die Kolloidsekretion zu einer fortschreitenden Erweiterung der Bläschen führen, wenn nicht ein Teil des Kolloids wieder resorbiert und aus der Schilddrüse abgeführt würde. Beobachtungen auf physiologischem und pathologischem Gebiet lassen diese Tatsache als gesichert erscheinen. Die Menge des Kolloids in den Lumina der Bläschen ist demnach einerseits von der Lebhaftigkeit der Sekretion und andererseits von der Raschheit der Resorption abhängig. Da der Grad dieser beiden nebeneinander verlaufenden Prozesse morphologisch nicht festzustellen ist, so dürfte es sehr gewagt sein, aus dem Kolloidgehalt auf den Grad der Schilddrüsenfunktion zu schließen, wie dies leider so oft geschieht. Eine reichliche Kolloidmenge kann ebensogut auf vermehrter Sekretion wie auf verminderter Abfuhr beruhen und bei Kolloidmangel kann die Sekretion beschränkt oder die Abfuhr vermehrt sein. Nur aus der Kombination mit dem Bild des Epithels (BREITNER) und mit der klinischen Beobachtung läßt sich mit Sicherheit erschließen, ob das eine oder andere vorliegt.

Für die Abfuhr des Kolloids stehen die Lymph- und Blutbahn zur Verfügung. Die histologische Forschung hat sich mit dieser Frage sehr eingehend beschäftigt, insbesondere da das physiologische Experiment keine Entscheidung brachte. Die Morphologie schien den Beweis dafür zu liefern, daß das Kolloid durch die Lymphbahnen abgeführt wird. Häufig sieht man nämlich in den Lymphgefäßen, besonders in den interlobulären und subkapsulären, eine homogene oder ganz feinkörnige Masse, welche sich färberisch ganz gleich wie Kolloid verhält. Auch treten an ihr, wie LANGENDORFF, PODACK, ZIELINSKA u. a. gezeigt haben, bei Fixation in Alkohol ganz dieselben Schrumpfungerscheinungen auf, wie am Kolloid der Follikel. Besonders reichlich ist diese Substanz beim Hund. Ferner gelang es PODACK beim Menschen und ZIELINSKA beim Hunde, dieselbe Substanz auch in den Lymphgefäßen in der Nachbarschaft der Schilddrüse nachzuweisen.

Viele Autoren (BABER, BIONDI, LANGENDORFF, PODACK, HÜRTHLE, BOZZI, E. SCHMID, ZIELINSKA, ERNST, ROGER, GARNIER, MÜLLER, FARNER, KASHIWAMURA) haben diese Substanz ohne weiteres als Kolloid aufgefaßt und damit angenommen, daß das spezifische Sekret der Schilddrüse auf irgendeinem Weg in die Lymphbahnen und von hier aus in den Kreislauf gelangt. Es ist aber sehr die Frage, ob die Übereinstimmung in Aussehen und Farbreaktionen dazu berechtigt, auch eine völlige chemische Übereinstimmung zwischen dem intrafollikulären Kolloid und den kolloidartigen Massen in den Lymphgefäßen anzunehmen. Denn die Kriterien, welche uns das physikalische und färberische Verhalten des Kolloids an die Hand gibt, sind durchaus ungenügend für die sichere, histologische Unterscheidung des spezifischen Schilddrüsensekrets von ähnlichen Eiweißkörpern. Dies geht vor allem daraus hervor, daß die kolloidähnliche Substanz nicht nur in den Lymphgefäßen, sondern auch in den Venen und selbst in den Arterien der Schilddrüse angetroffen wird (ZIELINSKA, FARNER,

DE QUERVAIN). Daß aber Kolloid aus den Follikeln in die Arterien übertritt, ist von vorneherein unwahrscheinlich. Dazu kommt noch, daß dieselbe kolloidähnliche Substanz, wie schon FARNER und HAEMIG hervorgehoben haben, auch in Lymph- und Blutgefäßen anderer Organe nachgewiesen werden kann und offenbar nichts anderes darstellt, als geronnenes Plasma. Speziell möchte ich auf den Inhalt von Lymphangiomen hinweisen, der oft im gefärbten Schnitt genau gleich wie Schilddrüsenkolloid aussieht. Ich möchte mich daher auf Seite derjenigen Autoren (HAEMIG, EHRICH, LÜBCKE, DE QUERVAIN) stellen, welche die kolloidartige Substanz in den Lymphbahnen einfach als geronnenes Lymphplasma betrachten. Damit ist freilich nicht gesagt, daß das Kolloid der Schilddrüse nicht doch durch die Lymphbahnen in den Kreislauf gelangt, aber solange wir nicht imstande sind, das jodthyreoglobulinhaltige Sekret der Schilddrüsenepithelien färberisch von anderen Eiweißkörpern zu unterscheiden, so lange werden wir auch den Nachweis seines Überganges ins Lymph- oder Blutgefäßsystem auf morphologischem Wege nicht erbringen können.

Wenn wir somit aus dem histologischen Bild auch keinen sicheren Schluß auf die Art der Kolloidausfuhr ziehen können, so sind wir doch theoretisch gezwungen, entweder die Lymph- oder die Blutbahn als Abflußweg für das im Körper benötigte Kolloid anzunehmen. Vielleicht kommen auch beide Wege, Lymph- und Blutbahn, für diese Aufgabe in Betracht. Eine ganz sichere Antwort darauf wird wohl nur die physiologische Chemie geben können. Immerhin ist es wahrscheinlicher, daß hauptsächlich die Lymphgefäße der Kolloidausfuhr dienen, da trotz Unterbindung sämtlicher Venen das Kolloid aus der Schilddrüse verschwindet (DE QUERVAIN, LÜTHI).

Es ist nun weiter die Frage, wie das Kolloid aus dem Lumen der Follikel in die Lymph- resp. Blutgefäße gelangt. HÜRTHLE nahm an, daß zu diesem Zweck besondere Interzellulargänge vorhanden seien, welche feine Verbindungen zwischen dem Follikellumen und dem umgebenden Lymphraum darstellen sollen. Es gelang ihm, dieselben von den Lymphgefäßen aus zu füllen. Die meisten späteren Untersucher haben diese HÜRTHLESchen Interzellulargänge nicht bestätigen können, wenn sie auch zugeben, daß hie und da dunklere Grenzlinien zwischen den Epithelien vorhanden sind. In neuester Zeit jedoch hat die HÜRTHLESche Darstellung eine Bestätigung durch MATSUNAGA erfahren, der mittels verfeinerter Injektionsmethoden interzelluläre Lymphbahnen sichtbar machen konnte, die die Epithelien einzeln oder in kleinen Gruppen umspinnen und der Abfuhr des Sekrets dienen. Derselbe Autor beschreibt sogar intrazelluläre Lymphbahnen, welche sich in den Epithelien zur Zeit der Sekretionsphase bilden sollen. Ob jedoch die Kolloidresorption durch das Epithel rein passiv vor sich geht, erscheint mir noch fraglich, eine aktive Resorption und Sekretion nach der anderen Seite, d. h. in die Lymphspalten, ist jedenfalls nicht ausgeschlossen (BREITNER).

Eine zweite Art des Übertritts von Kolloid in Lymph- oder Blutgefäße wäre die Berstung von Follikeln, wobei das Kolloid direkt in die eröffneten Lymph- oder Blutbahnen gelangt. Diese Art der Kolloidausfuhr ist zuerst von BRONDI behauptet worden, dem sich später LANGENDORFF, PODACK, E. SCHMID und BOZZI angeschlossen haben. HÜRTHLE nimmt nur für das durch Epithelschmelzung entstandene Kolloid einen direkten Übergang in die Lymphgefäße an. Die stark abgeplatteten Epithelzellen gehen zugrunde und die Wand des Lymphraums reißt ein, so daß das Kolloid sich in letzteren ergießen kann. Nach BOZZI soll der Austritt von Kolloid auch auf die Weise zustande kommen, daß die Epithelzellen einfach auseinander gedrängt werden. Manchmal sollen nach LANGENDORFF und PODACK zwei benachbarte Follikel an derselben Stelle in einen Lymphraum durchbrechen, so daß dann breite Öffnungen zwischen

den Follikeln entstehen. Diese Art der Kolloidentleerung „durch Epithelschmelzung“ konnte jedoch von anderen Untersuchern (ZIELINSKA, v. EBNER, LÜBCKE, L. R. MÜLLER) nicht festgestellt werden, und auch ISENSCHMID konnte solche Bilder nur in einer einzigen von 100 Schilddrüsen auffinden. Es ist deshalb durchaus unwahrscheinlich, daß die Epithelschmelzung einen physiologischen Vorgang darstellt. Wenn man bedenkt, daß bei dieser „Epithelschmelzung“ das Kolloid schubweise in den Kreislauf gelangt und daß dabei eine fortwährende, gleichmäßige Kolloidausfuhr nicht gewährleistet ist, so wird man ihr keine allzu große Bedeutung beimessen. Denn wir dürfen annehmen, daß das Kolloidbedürfnis des gesunden Körpers zu jeder Zeit befriedigt werden kann und nicht von einer mehr zufälligen Erscheinung, wie es die Berstung von Follikeln ist, abhängt. Demnach müssen wir, wenn wir uns eine befriedigende Vorstellung von der Kolloidausfuhr machen wollen, auf viel feinere Vorgänge greifen, über die uns freilich das Mikroskop noch nicht genügend Aufschluß gibt. Vorläufig bleibt uns nichts anderes übrig, als dieselben in das Gebiet der spezifischen Epithelfunktion zu verweisen, wobei das in die Bläschenlichtung abgesonderte Kolloid bei der Resorption das Epithel in umgekehrter Richtung durchströmt.

Vielleicht ist es aber auch möglich, daß bei größerem Sekretbedarf des Organismus das frisch gebildete Kolloid sogleich in den Kreislauf übergeht, ohne daß das alte, mehr oder weniger eingedickte Kolloid des Follikellumens vorher zur Resorption kommt. Eine noch weitergehende Anschauung ist schon von L. R. MÜLLER geäußert worden, der annimmt, daß die festeren Kolloidmassen überhaupt nicht mehr aus den Follikeln austreten, sondern dauernd liegen bleiben, und ERDHEIM ist sogar der Meinung, daß die Kolloidsekretion ins Follikellumen hinein nur eine nebensächliche Erscheinung darstellt, indem sie in rudimentärer Weise die ehemalige äußere Sekretion der Schilddrüse wiederholt. Diese Anschauung dürfte aber angesichts der Wirkungen des Kolloidschwundes beim Morbus Basedowii stark übertrieben sein, doch ist es wohl möglich, daß unter normalen Verhältnissen nur der Überschuß des Sekrets in das Lumen sezerniert wird, während der größere Teil unmittelbar in die Blut- oder Lymphbahn übergeht.

Für die letztere Auffassung ist neuerdings hauptsächlich BENSLEY eingetreten, der in den basalen Teilen der Schilddrüsenepithelien mittels einer besonderen Färbemethode Vakuolen nachweisen konnte, die sich gleich verhielten wie das Kolloid, während am freien Pol der Zellen feinste Granula oder Fetttropfchen lagen. BENSLEY nimmt deshalb für die Schilddrüsenepithelien eine umgekehrte Polarität an und läßt das an der Grundfläche der Zellen angehäufte Kolloid direkt in die Blutbahn übertreten. In das Follikellumen wird nur eingedicktes Sekret abgegeben, und zwar entweder bei Überproduktion des Kolloids oder bei Behinderung der Sekretabfuhr. BENSLEY fand die Anhäufung der Kolloidvakuolen in der Zellbasis besonders reichlich beim Opossum nach Eiweißfütterung, aber auch in hyperplastischen menschlichen Schilddrüsen. Für die Möglichkeit einer Umkehrung der Polarität tritt auch COWDRY ein, der beim Meerschweinchen den Golgi-Netzapparat, welcher gewöhnlich zwischen Kern und Lumen liegt, in einzelnen Drüsenzellen am entgegengesetzten Zellpol fand.

Auf alle Fälle aber stellt das in den Follikeln aufgestapelte Kolloid eine nicht zu vernachlässigende Sekretreserve dar, welche je nach Bedarf angegriffen werden kann, solange wenigstens das Epithel noch aktiv tätig ist. Mit Recht hat FR. KRAUS die Schilddrüse eine Vorratsdrüse genannt, und wenn auch der Vorrat oft lange Zeit unbenützt bleibt, so kann doch der Augenblick kommen, da er rascher oder langsamer aufgezehrt wird. Wir werden sehen, daß dies schon beim physiologischen Altern des Organs der Fall ist.

4. Der Ductus thyreoglossus und seine Abkömmlinge.

Wie HIS zuerst nachgewiesen hat, bleibt die Stelle der ersten Anlage der Schilddrüse auch im späteren Leben durch das Foramen coecum der Zungenwurzel gekennzeichnet. Das Foramen coecum ist der letzte Rest einer Spalte, welche ursprünglich zwischen dem Tuberculum impar, dem späteren Zungenkörper, und dem zweiten und dritten Schlundbogenpaar, welche durch ihre mediane Verschmelzung die Zungenwurzel liefern, besteht und von der Zungenoberfläche in die Schilddrüsenanlage führt. Wenn nun auch mit dem weiteren Wachstum des Embryos die Schilddrüse von dem Boden der Mundhöhle immer weiter abrückt und gleichsam einen Deszensus in die mittlere Halsregion ausführt, so bleibt doch der Weg, den sie hierbei zurücklegt, in vielen Fällen wenigstens durch epitheliale Reste und zum Teil auch durch akzessorische Organe ganz deutlich gekennzeichnet. Man hat den epithelialen Verbindungsgang zwischen Foramen coecum und der Schilddrüse als Ductus thyreoglossus bezeichnet, doch besitzt der Duktus als offener Kanal meistens eine sehr kurze Lebensdauer, da er nach HIS sich schon in der 5. Woche in einen soliden Strang umwandelt und später in einzelne Stücke zerfällt, welche der allmählichen Auflösung entgegengehen. HIS spricht daher von einem Tractus thyreoglossus.

Als oberstes Stück des Ductus thyreoglossus finden wir beim Menschen den Ductus lingualis, welcher vom Foramen coecum aus in der Richtung nach dem Zungenbein verläuft und sich manchmal bis zum Zungenbeinkörper erstreckt. Dieser Kanal, der nach HIS eine Länge von $2\frac{1}{2}$ cm erreichen kann, kann allerdings, ebenso wie das Foramen coecum, vollständig fehlen. Nach M. B. SCHMIDT besteht die epitheliale Auskleidung des grubenförmigen Foramen coecum aus einem mehrschichtigen Plattenepithel, das dem Epithel der Mundhöhlenschleimhaut völlig entspricht, doch kommen in manchen Fällen auch zylindrische Flimmerepithelien vor, allerdings meist nur in geringer Zahl. Vertieft sich das Foramen coecum zu einem eigentlichen Ductus lingualis, so nimmt das Flimmerepithel an Ausdehnung zu und ist besonders leicht im blinden Ende des Kanals aufzufinden. Höchst wahrscheinlich ist das Flimmerepithel als Überrest des embryonalen Epithels des Zungengrundes aufzufassen, was mit der Angabe NEUMANNs, daß beim Embryo ein medianer Streifen zwischen Foramen coecum und Epiglottis Flimmerepithel trägt, übereinstimmen würde.

Schon von BOCHDALEK sind am Ductus lingualis (von ihm als Ductus excretorius linguae bezeichnet) mannigfache Anhangsgebilde beschrieben worden, von denen die einen den Namen der BOCHDALEKschen Schläuche erhalten haben. Ihre Beziehungen zum Ductus lingualis wurden aber erst durch die Untersuchungen von M. B. SCHMIDT vollständig aufgeklärt.

Als erste Anhangsgebilde sind die zahlreichen Schleimdrüsen zu nennen, welche in ihn einmünden. Eigentümlich ist, daß die nach vorn und unten vom Duktus gelegenen Drüsen trotz ihrer Kleinheit oft einen auffallend langen Ausführungsgang besitzen, der parallel den Fasern des Musculus genioglossus verläuft. Merkwürdig ist auch der horizontale Verlauf der Ausführungsgänge zweiter Ordnung, welche in etagenförmigen Schichten übereinanderliegen und ebenfalls sehr lang sein können, so daß die endständigen Drüsen weit in die seitlichen Partien der Zunge hinein zu liegen kommen. Neben gut ausgebildeten Schleimdrüsen findet man an demselben Ausführungsgang auch viel kleinere endständige, drüsenähnliche Gebilde, deren Inhalt dem Schilddrüsenkolloid entspricht und deren Epithelien kleiner sind als die der typischen Schleimdrüsen. SCHMIDT hält sie der Mehrzahl nach für rudimentäre Schleimdrüsen. Eine weitere Eigentümlichkeit der Schleimdrüsen des Ductus lingualis ist die, daß die Ausführungsgänge erster und zweiter Ordnung nicht selten Flimmerepithel tragen.

Neben den Schleimdrüsen kommen nun im hintern Abschnitt des Ductus lingualis auch noch schlauchförmige Anhänge vor, welche viel seltener als die gewöhnlichen Drüsenausführungsgänge angetroffen werden. Sie unterscheiden sich von den letzteren durch ihre bedeutendere Weite, indem sie Säcke und Schläuche darstellen, in welche hier

und da auch Drüsen einmünden, aber nur unter Vermittlung von eigenen, engen Ausführungsgängen. Diese schlauchförmigen Anhänge können, wenn sie sehr weit angelegt sind, ein kavernoöses System zwischen Ductus und Zungenschleimhaut bilden. Das Epithel ist stets hochzylindrisch und flimmernd. M. B. SCHMIDT, dessen Schilderung ich hier gefolgt bin, hält diese buchtigen Schläuche für identisch mit den von BOCHDALEK beschriebenen Kanälen.

Aus der Tatsache, daß die Ausführungsgänge der Schleimdrüsen des Ductus lingualis den Fasern des Musculus genioglossus parallel verlaufen, folgert M. B. SCHMIDT, daß die Entwicklung der Drüsen erst nach der Anlage des Genioglossus, also nach der 7. Woche erfolgen kann, und zwar darf angenommen werden, daß die Sprossungsvorgänge am Ductus lingualis ungefähr im vierten Monat einsetzen, da um diese Zeit auch die Drüsen der Zungenschleimhaut auszusprossen beginnen. Da nun zu dieser Zeit der Ductus lingualis bereits zurückgebildet sein sollte, so müssen sich die Drüsen an einem abnorm persistierenden Duktus entwickelt haben und können nicht der Grund der Persistenz sein.

Von allen diesen Anhangsgebilden des Ductus lingualis können Zysten ihren Ursprung nehmen, welche mit wenigen Ausnahmen ganz oder teilweise mit Flimmerepithel ausgekleidet sind und meist einen schleimigen Inhalt besitzen. Sie sind entweder solitär oder multipel. Was die Lokalisation anbetrifft, so liegen sie teils vor dem Zungenbein oder zwischen ihm und dem Foramen coecum (Fälle von BOCHDALEK, HAMMERICH, ZUCKERKANDL, STRECKEISEN, M. B. SCHMIDT, SCHILDER), teils im hintersten Zungenabschnitt zwischen oberem Zungenbeinrand und Basis der Epiglottis (M. B. SCHMIDT). Von NEUMANN, S. ERDHEIM und SULTAN sind sogar Zysten der BOCHDALEK'schen Gänge beschrieben worden, welche ihren Sitz in der Zungenspitze hatten. Sie können unter dem Bilde der Ranula auftreten (NEUMANN). Die Zysten kommen stets gleichzeitig mit einem Ductus lingualis oder wenigstens einem Foramen coecum vor, tragen vielfach in ihrer Wand noch Schleimdrüsen und stehen manchmal in offener Verbindung mit dem Duktus.

Der Ausgangspunkt dieser Zysten liegt nach M. B. SCHMIDT zum größten Teil in den Ausführungsgängen der Schleimdrüsen und nicht etwa in ihren Endbläschen. Dafür spricht schon die Beschaffenheit des Epithels, das niemals Zeichen von sekretorischen Vorgängen aufweist und ferner das häufige Vorkommen von Schleimdrüsen, welche in die Zysten einmünden und sie speisen. Besonders begünstigend für die Zystenbildung sind das steile Aufsteigen der Ausführungsgänge zum Ductus lingualis, die Einmündung in denselben unter rechtem oder sogar spitzem Winkel, ferner der horizontale Verlauf der Gänge zweiter Ordnung und die verhältnismäßig beträchtliche Länge der Gänge im Verhältnis zur Kleinheit der Drüsen. Alle diese Umstände führen leicht zu einer Stockung des Sekretstromes und zu einer Stauung des Inhalts, auch wenn eine offene Verbindung mit dem Ductus lingualis erhalten bleibt. In anderen Fällen hingegen tritt noch ein Verschluß der Ausführungsgänge gegen den Duktus oder ein Verschluß des Duktus selbst hinzu, wodurch natürlich ein unbedingtes Abflußhinderung entsteht. Entzündliche Veränderungen scheinen hier bei keiner Rolle zu spielen.

Weiter nach unten tritt der Ductus thyreoglossus in enge Beziehungen zum Zungenbein. Nach den ersten Feststellungen von HIS sollte er hinter dem Zungenbein verlaufen, während STRECKEISEN, FAURE und TOURNEUX im Gegensatz dazu die Bahn, welche die Schilddrüse bei ihrem Deszensus einschlägt, vor das Zungenbein verlegten. Nach HIS sollte die Entwicklung des Ligamentum hyoepiglotticum und thyreochoideum die Trennung des oberen Teiles des Tractus thyreoglossus vom unteren bewirken, nach STRECKEISEN hingegen die Entstehung des Zungenbeins. Eine spätere Untersuchung HIS' an einem 16 mm langen Embryo hat über diese Verhältnisse Klarheit geschaffen, indem nämlich in diesem Stadium der Tractus thyreoglossus einen nach hinten offenen, stumpfen Winkel bildet, in welchen sich das Zungenbein, das erst am Ende der 5. Woche erscheint, mit seiner unteren Kante einschiebt. Auf diese Weise drängt sich der Knorpel unmittelbar in die Epithelbahn und es können daher Teile des Tractus thyreoglossus später sowohl vor als hinter dem Zungenbein gelagert sein, und

zwar werden die weiter nach unten gelegenen Teilstücke eher hinter, die nach oben gelegenen eher vor dem Zungenbein sich befinden. Doch kann der persistente offene Ductus thyreoglossus auch in seiner ganzen Länge hinter dem Zungenbein gelegen sein (MATTI). Es geht daraus mit Wahrscheinlichkeit hervor, daß nur dann, wenn die Duktusanlage sich in einzelne Stücke aufgelöst hat, eine Verlagerung nach vorn durch das Zungenbein stattfindet. S. ERDHEIM fand in dieser Gegend auch kleine Inseln von Plattenepithel.

Nach STRECKEISEN können nun von diesen in der Höhe des Zungenbeins gelegenen Stücken des Ductus thyreoglossus ebenfalls zystische Bildungen ausgehen, welche in vielen Beziehungen den Flimmerzysten der Zungenwurzel analog sind (Abb. 10). Schon von ZUCKERKANDL waren solche Zysten in der

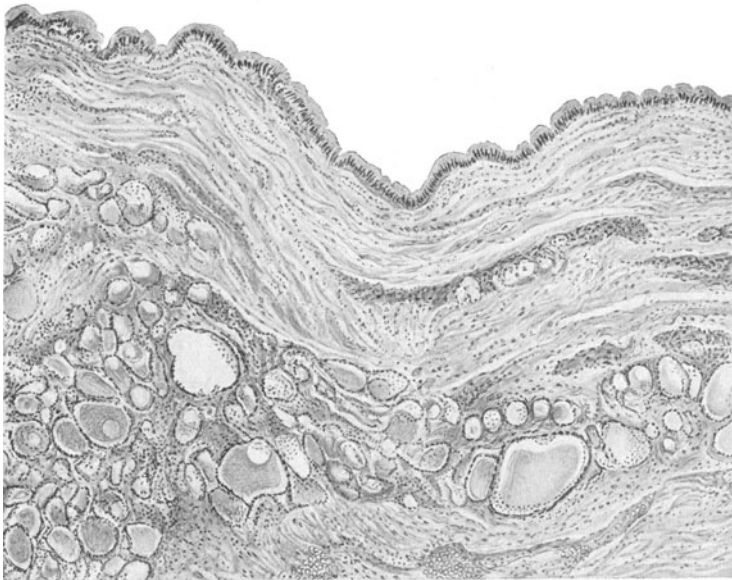


Abb. 10. Flimmerepithelzyste des Ductus thyreoglossus vor dem Zungenbein mit akzessorischer Schilddrüse. 54jähriger Mann. (Leitz-Obj. 3, Ok. I.)

Zungenbeingegend gesehen worden. Ihre Auskleidung besteht aus zylindrischen oder kubischen Flimmerepithelien, zum Teil aber auch aus platten Zellen mit oder ohne Flimmerhaare. Diese verschiedenen Formen können nebeneinander in derselben Zyste vorkommen. Auch schleimbildende und parakeratotische Zellen kommen vor (MASSON). Der Inhalt der Zysten ist stets muzinhaltig. Als Anhänge der Zysten führt STRECKEISEN Schleimdrüsen und kavernöse Räume an. Letztere müssen als einfache Ausstülpungen der Zysten oder als erweiterte azinöse Drüsen aufgefaßt werden.

Was die Lage der Flimmerzysten anbetrifft, so unterscheidet STRECKEISEN prä-hyoide, welche vor dem Musculus mylohyoideus gelegen sind, suprahyoide, welche zwischen den Musculi geniohyoidei sitzen und intrahyoide. Die Zysten zeigen meist eine sehr innige Beziehung zum Zungenbein, indem sie gewöhnlich dem Knochen dicht aufliegen und von zwei Blättern des Periosts eingeschlossen werden. Die intrahyoiden Zysten sind wenigstens teilweise in den Körper des Zungenbeins eingelassen, welches eine mit Periost ausgekleidete Grube aufweist. Stets ist neben den Schleimzysten des Zungenbeins eine Glandula suprahyoidea vorhanden, welche zu den weiter unten zu besprechenden Nebenschilddrüsen gehört. Auch HAECKEL konnte in einem Fall von sehr großer Zungenbeinzyste in der Zystenwand Schilddrüsenfollikel, daneben aber auch noch lymphadenoides Gewebe

nachweisen. Einen ähnlichen Fall beschreibt S. ERDHEIM, der in der Zystenwand massenhaft Schleimdrüsen nachweisen konnte und danach die Zyste als Retentionszyste auffaßt. Eine suprahyoideale Plattenepithelzyste mit anhaftendem Flimmerepithelgang, in dessen Wand sich Schilddrüsenfollikel fanden, beobachtete CARISI. (Weitere Fälle von VEAU, LENZI und PELLEGRINI, WENGLOWSKI.)

Als unterstes Stück des Ductus thyreoglossus können epitheliale Gebilde gelten, welche sich zwischen Zungenbein und Schilddrüse befinden und welche meist mit einem Processus pyramidalis der Schilddrüse in innigem Zusammenhang stehen. HIS sah in 5 Fällen von der Spitze des Processus ein häutiges Rohr ausgehen, das für eine Sonde leicht durchgängig war und hinter dem Zungenbein bis zu dessen oberer Kante sich verfolgen ließ. In allen diesen Fällen bestand auch ein längerer Zungenkanal, und in zwei Fällen kamen sich Ductus lingualis und Ductus thyreoideus, wie HIS den unteren Kanal nennt, bis auf 5 mm nahe. Doch scheint nach den Untersuchungen von M. B. SCHMIDT ein konstantes gleichzeitiges Vorkommen von Ductus lingualis und Processus pyramidalis nicht notwendig zu sein, da sowohl ein Ductus lingualis als ein Processus pyramidalis für sich allein vorhanden sein können, und zwar ist letzteres natürlich besonders häufig.

Auch auf dieser Strecke kommen Zysten mit Flimmerepithel mit oder ohne Schilddrüsenewebe vor (BÉRARD und CHALIER, BOSS: Apfelgroße Zyste in Kehlkopfhöhe, FREDET und CHEVASSU, MORTON, ROBINSON, DIALTI).

Nach BRUCH, STRECKEISEN, M. B. SCHMIDT und JOANNOWICS sind im Processus pyramidalis ebenfalls Zysten zu beobachten, deren Auskleidung bald aus Flimmerepithel, bald aus Plattenepithel besteht. STRECKEISEN fand den Inhalt stets muzinhaltig, M. B. SCHMIDT hingegen sah in seinem Fall einen dickbreiigen, gelbbraunen, nicht schleimigen Inhalt. Diese Zysten liegen meist in der Spitze oder im Ligament des Processus pyramidalis oder auch in einer dem Processus entsprechenden Glandula accessoria. Sie sind mit dem anliegenden Schilddrüsenewebe fest verbunden.

An dieser Stelle sind auch die sog. medianen Halsfisteln zu erwähnen, welche namentlich von chirurgischer Seite vielfach beschrieben worden sind. (BROCA, BUNDE, CORNIL und SCHWARZ, DELAGENIÈRE, HILDEBRAND, KAABZ, SCHLANGE, SUTTON BLAND, WENGLOWSKI u. a.). Sie wurden früher in ihrer Bedeutung den lateralen Halsfisteln vollkommen gleichgestellt und als Abkömmlinge der Kiemengänge aufgefaßt (KOSTANECKI und MIELECKI). Erst KÖNIG hat an Hand eines größeren Materials mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß die medianen Halsfisteln größtenteils vom Ductus thyreoglossus abstammen, wofür schon ihre innigen Beziehungen zum Zungenbein sprechen. Das Lumen dieser Fisteln ist häufig verzweigt (RIBBERT, KÖNIG, BLECHER, S. ERDHEIM), wobei zystische Ausweitungen gar nicht selten sind. In manchen Fällen wurden sogar Polykystome gefunden, welche die Größe einer Kirsche erreichten (KÖNIG). Die Fistelöffnung liegt gewöhnlich vor oder unter dem Zungenbein und von ihr aus erstreckt sich ein Gang bis zum Zungenbein oder bis in die Zungenmuskulatur hinein. In einem Fall von MARSHALL, bei welchem die Fistelöffnung nahe am Sternum lag, ließ sich ein Kanal bis zum Zungenbein verfolgen, wo er sich mit einem vom Processus pyramidalis zum Ductus lingualis verlaufenden soliden Strang verband. Über einen ähnlichen Fall berichtet SULTAN. Nur ganz ausnahmsweise münden Fisteln des Ductus thyreoglossus seitlich aus (DE QUERVAIN).

Besondere Beachtung darf eine Beobachtung von MATTI beanspruchen, der zum erstenmal bei einem 5 Jahre alten Knaben einen vollkommen offenen Ductus thyreoglossus beobachten konnte. Von einer medianen Halsfistel ließ sich Flüssigkeit nach dem Foramen coecum durchspritzen und nach unten ließen sich Verzweigungen des Duktus bis zum Processus pyramidalis verfolgen.

Der offene Duktus verlief hinter dem Zungenbeinkörper. Weitere Fälle von kompletter, medianer Fistel sind von BLAESSEN und TAKEDA beobachtet worden.

Die Auskleidung der Fisteln besteht meist aus einem Zylinderepithel mit Flimmerhaaren, doch können manche Strecken auch Plattenepithel aufweisen, und zwar nicht nur, wie DURHAM und KÖNIG meinen, dasjenige Stück, welches in der Zungenmuskulatur liegt und deshalb dem Ductus lingualis gleichwertig ist, sondern auch Strecken unterhalb des Zungenbeins (S. ERDHEIM). Von der äußeren Öffnung aus kann natürlich der Fistelgang auch eine Strecke weit epidermisiert werden.

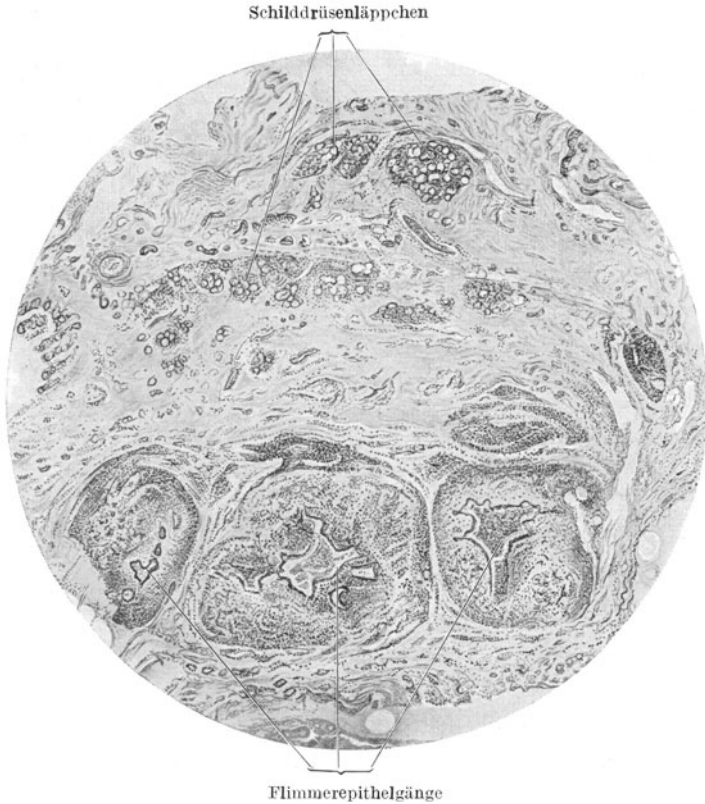


Abb. 11. Mediane Halsfistel mit drei Flimmerepithelgängen und mehreren Schilddrüsenläppchen. 24-jähriger Mann. (Lupenvergr.)

In manchen Fällen ist die Wandung der Fistel durch lymphadenoides Gewebe ausgezeichnet, welches sowohl unter dem Plattenepithel als unter dem Zylinderepithel vorkommt und oft schöne Keimzentren aufweist (KÖNIG, S. ERDHEIM u. a.). Inmitten des lymphadenoiden Gewebes können auch Zysten mit Plattenepithel auftreten. Sehr häufig ist ferner der Befund von Schleimdrüsen, die lange und weite Ausführungsgänge besitzen und endlich ist das Vorkommen von Schilddrüsenläppchen in der Wand dieser Fisteln zu erwähnen, womit ihre Abstammung vom Ductus thyreoglossus genügend bewiesen sein dürfte (Abb. 11). WENGLOWSKI leitet freilich sämtliche Zysten und Fisteln vom Mundbodenepithel ab, welches durch die Schilddrüsenanlage in die Tiefe gerissen wird.

Für die Genese der Fisteln ist als sicher anzunehmen, daß sie aus Zysten hervorgehen, welche erst in späteren Jahren mit der Haut in Verbindung treten

und durch sie nach außen durchbrechen. In manchen Fällen scheint der Durchbruch durch Vereiterung der Zyste vorbereitet zu werden. Ist der Durchbruch erfolgt, so fällt die Zystenwand zusammen und es bleibt eine schleimsezernierende Fistel zurück.

5. Die Nebenschilddrüsen.

Vom anatomischen Standpunkte können wir als Nebenschilddrüsen oder *Glandulae thyreoideae accessoriae* alle diejenigen Körper bezeichnen, welche aus typischem Schilddrüsengewebe bestehen, aber nach dem Abschluß der Entwicklung mit der fertig ausgebildeten Schilddrüse keinen direkten Zusammenhang mehr erkennen lassen. Ihre Lage ist sehr mannigfaltig und es kann gesagt werden, daß Nebenschilddrüsen in der ganzen Hals- und oberen Brustregion auftreten können. Durch strumöse Wucherung nehmen diese Körperchen, die sonst nur erbsen- oder bohngroß sind, auch das Interesse des Chirurgen in Anspruch.

Die schon ALBRECHT VON HALLER bekannten Nebenschilddrüsen sind namentlich von GRUBER und BRUCH systematisch aufgesucht und rein nach ihrer Lage in verschiedene Gruppen eingeteilt worden. Eine übersichtliche Zusammenstellung der meist von Chirurgen stammenden Kasuistik verdanken wir ferner MADELUNG, REICH, PATON, SPENCER, PAYR und MARTINA.

Nach GRUBER gibt es *Glandulae thyreoideae accessoriae superiores*, *inferiores* und *posteriores*. Die ersteren beiden Gruppen lassen sich wieder in mediane und laterale teilen. Weitaus am häufigsten sind die *Glandulae superiores*, die zwischen dem Isthmus der Schilddrüse und der Zungenbein-gegend gelegen sind. Viel seltener sind die unteren Nebenschilddrüsen, besonders die medianen und am seltensten kommen hintere vor. MADELUNG erwähnt als weitere Gruppen noch die *Glandulae accessoriae anteriores* und *laterales* und führt hierfür Beispiele an.

Endlich ist noch die seltene Lokalisation von Nebenschilddrüsen im Innern des Respirationstraktus zu erwähnen, welche später noch genauer besprochen werden soll.

Nach ihrer Lage lassen sich also die Nebenschilddrüsen folgendermaßen einteilen:

1. *Gland. accessoriae superiores* zwischen Schilddrüsenisthmus und Zungenbasis gelegen, median (Abb. 13) oder seitlich von der Mittellinie, rechts häufiger als links (Abb. 12).

2. *Gland. accessoriae inferiores* zwischen Schilddrüse und Aorta ascendens, median oder etwas seitlich von der Mittellinie gelegen.

3. *Gland. accessoriae laterales* in der seitlichen Halsgegend zwischen Unterkieferrand, *M. trapezius* und unterem Rand der *Klavikula* gelegen, hier und da retroklavikulär.

4. *Gland. accessoriae anteriores* vor der Schilddrüse.

5. *Gland. accessoriae posteriores* am hinteren Rand der Seitenlappen, hinter dem Pharynx, sehr selten hinter dem Ösophagus (ZENKER).

6. *Gland. accessoriae intralaryngeales* et *intratracheales*.

Nach ihrer Entstehung lassen sich die Nebenschilddrüsen einteilen in solche, welche in den Verlauf des *Ductus thyreoglossus* eingeschaltet sind und solche, welche aus dem eigentlichen Drüsenkörper ihren Ursprung nehmen und durch Abschnürung von dem übrigen Drüsengewebe ihre Selbständigkeit gewinnen.

Früher unterschied man nach dem Vorgang von WÖLFLEB Nebenschilddrüsen, welche von der medianen und solche, welche von der lateralen Schilddrüsenanlage ausgehen. Doch kann diese Einteilung, wie wir gesehen haben, nicht mehr aufrecht erhalten werden, seitdem die seitliche Schilddrüsenanlage als post- oder ultimobranchialer Körper erkannt worden ist. Die Möglichkeit, daß von diesem letzteren hier und da selbständige, in der Nähe der Schilddrüse gelegene Körperchen ausgehen, kann nach dem Befund von GETZOWA, welche in einer Kretinenschilddrüse ein Knötchen mit Zellen des postbranchialen Körpers feststellte, allerdings nicht von der Hand gewiesen werden, doch liegen bis jetzt noch keine Beobachtungen über makroskopisch sichtbare Bildungen vor und histologisch würde sich wahrscheinlich ein Unterschied zwischen echten Nebenschilddrüsen und solchen post

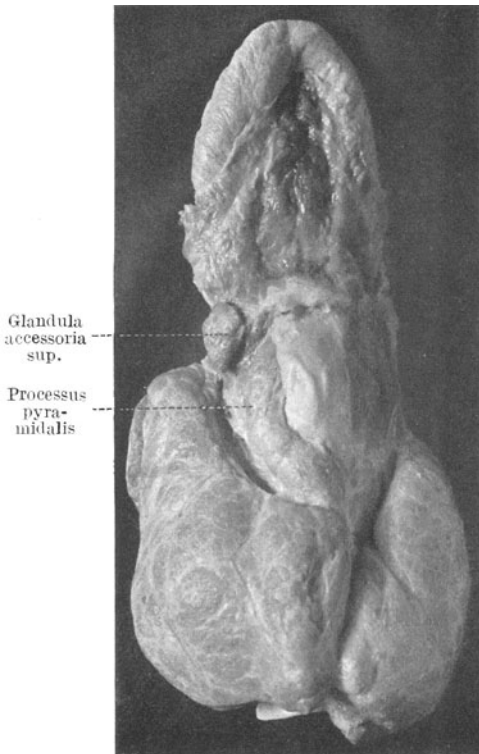


Abb. 12. Nebenschilddrüse auf dem Zungenbein, rechts von der Mittellinie gelegen (Glandula accessoria superior) bei einem 66-jährigen Manne.

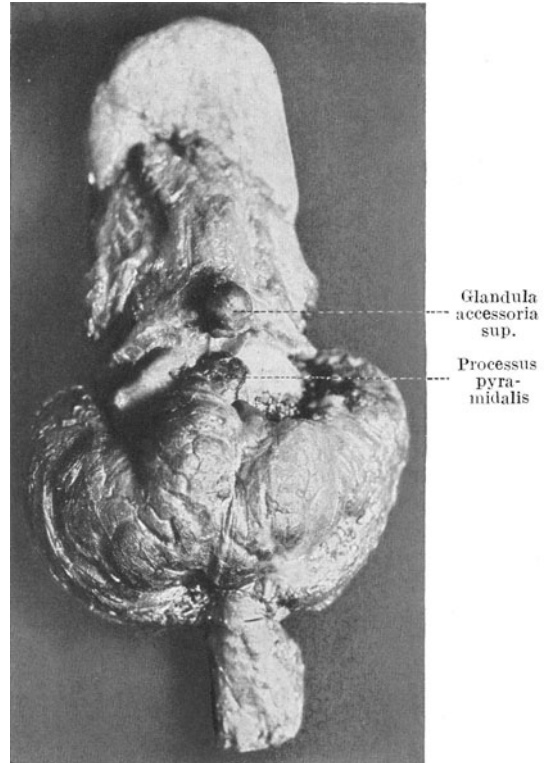


Abb. 13. Nebenschilddrüse vor dem Zungenbein, median gelegen (Glandula accessoria superior), bei einem Neugeborenen mit Struma congenita.

branchialen Körpern feststellen lassen. Die Ableitung retroviszeraler Nebenkröpfe aus der „lateralen“ Schilddrüsenanlage, die neuerdings noch von REICH vertreten wird, ist jedenfalls vorläufig unbegründet.

Die Nebenschilddrüsen, welche der organbildenden Fähigkeit des Ductus thyreoglossus ihre Entstehung verdanken, sind wohl zuerst von VERNEUIL gesehen worden, dann aber namentlich durch die älteren Arbeiter von ZUCKERKANDL und KADYI und durch die systematischen Untersuchungen von STRECKEISEN und M. B. SCHMIDT genauer bekannt geworden. Sie sind auf erhalten gebliebene Teile des Ductus thyreoglossus zurückzuführen, welche später eine Ausdifferenzierung erfahren. ZUCKERKANDL beschrieb eine oberhalb des Zungenbeins gelegene und mit diesem Knochen fest verwachsene kleine Drüse

vom Bau der Thyreoidea, welche er ungefähr in jeder 4. Leiche vorfand und KADYI vermutete bereits einen gemeinsamen Ursprung von Zungenbeindrüse und Schilddrüse.

STRECKEISEN fand die Zungenbeindrüse stets gleichzeitig mit einem Processus pyramidalis oder einer an dessen Stelle liegenden akzessorischen Schilddrüse. In drei Fällen konnte er auch einen direkten Zusammenhang der Drüse mit dem Processus pyramidalis feststellen. Im einzelnen unterscheidet er eine vor dem Musc. mylohyoideus gelegene Glandula praehyoidea (Abb. 13), eine zwischen den Musculi geniohyoidei oder in einem dieser Muskeln gelegene Glandula suprahyoidea, eine oberhalb der Mm. geniohyoidei gelegene Glandula epihyoidea und eine ins Zungenbein eingelagerte Glandula intrahyoidea. Die Glandula epihyoidea und intrahyoidea kommen nur zugleich mit einer Glandula suprahyoidea vor, mit der sie meist auch in unmittelbarem Zusammenhang stehen. Die Glandula intrahyoidea liegt in einer mit Periost ausgekleideten Vertiefung des Zungenbeinkörpers und zeichnet sich meistens durch sehr große kolloidgefüllte Follikel aus. Die Größe der Glandula suprahyoidea schwankt zwischen mikroskopischer Sichtbarkeit und einem Durchmesser von einigen Millimetern. Von STRECKEISEN und später von KÜRSTEINER wurde diese Drüse verhältnismäßig oft schon beim Fötus gefunden.

Schon oben wurde hervorgehoben, daß in der Nähe und innerhalb der Zungenbeindrüse häufig auch Flimmerzysten vorkommen (STRECKEISEN, M. B. SCHMIDT, HAECKEL). KÜRSTEINER fand bei einem Fötus von 30 cm eine Flimmerzyste in der Zungenbeindrüse. Dieses gleichzeitige Vorkommen und die innigen Beziehungen zwischen den beiden Gebilden weisen mit Bestimmtheit darauf hin, daß die Zungenbeindrüse nicht ein von der endgültigen Schilddrüse abgesprengtes Stück darstellt, sondern an Ort und Stelle aus dem Ductus thyreoglossus hervorgeht.

Bedeutend seltener als in der Zungenbeingegend sind akzessorische Schilddrüsen im oberen Abschnitt des Ductus thyreoglossus, in der Umgebung des Ductus lingualis beobachtet worden. M. B. SCHMIDT konnte bei seinen zahlreichen Untersuchungen nur in zwei Fällen geringe Mengen von Schilddrüsenewebe am Ende des Ductus lingualis auffinden, PATZELT 4 mal unter 22 menschlichen Embryonen. Die Follikel gehen hier direkt durch Sprossung aus der Wand des Duktus hervor. Das häufige Zusammentreffen von akzessorischem Schilddrüsenewebe in der Zunge mit Aplasie des Schilddrüsenkörpers soll an anderer Stelle (Kapitel Mißbildungen) besprochen werden.

Gehen wir nun zu derjenigen Gruppe von echten Nebenschilddrüsen über, welche ihre Entstehung einer Abschnürung von Drüsenparenchym von der endgültigen Schilddrüsenanlage verdankt, so ist in erster Linie zu erwähnen, daß diese Abschnürung oft vollkommen ist, während in anderen Fällen ein bindegewebiger Strang noch die Verbindung mit dem Hauptorgan herstellt (alliierte Nebenschilddrüsen). Die Abschnürung kommt in der Fötalperiode zustande, so daß diese Nebenschilddrüsen schon bei der Geburt den Eindruck selbständiger Organe machen, die leicht mit Lymphknoten verwechselt werden können. Welche Einflüsse für die Abschnürung verantwortlich zu machen sind, ist schwer zu sagen. Wohl am ehesten darf angenommen werden, daß gewisse weit vorgeschobene Sprossen der Schilddrüsenanlage innige Beziehungen und vielleicht Verwachsungen mit benachbarten Organen eingehen, welche in der Folgezeit der Entwicklung von der Schilddrüse immer weiter abrücken, bis schließlich die Verbindung mit dem Hauptdrüsenkörper verloren geht. Es würde sich um eine primäre Grenzüberschreitung des Schilddrüsenepithels mit sekundärer passiver Abschnürung und Verlagerung handeln, wobei die „illegale Gewebsverbindung“ (R. MEYER)

die Entfernung vom Mutterboden bewirken würde. Durch diesen Vorgang erklären sich z. B. die von WÖLFLE an der Aorta ascendens gefundenen Nebenschilddrüsen (beim Hunde konstant, beim Menschen selten), da ja die Schilddrüsenanlage in der ersten Embryonalzeit an der Teilungsstelle des Truncus arteriosus liegt ¹⁾. Hierher gehören auch die von HART in der Thymus gesehenen Inseln von Schilddrüsenngewebe und ähnlich lassen sich die retroviszeralen Nebenschilddrüsen deuten, da beim Fötus und Neugeborenen die Schilddrüse weiter dorsal reicht als beim Erwachsenen. Vielleicht spielt bei der Abschnürung von Schilddrüsenngewebe auch die Gefäßversorgung eine wichtige Rolle, indem gerade Drüsenteile, welche von Gefäßen benachbarter Organe aus ernährt werden, besonders leicht vom Hauptorgan abgetrennt werden können. Die bis jetzt vorliegenden Beobachtungen lauten in dieser Beziehung noch recht verschieden, indem die einen Untersucher die Nebenschilddrüsen von den Art. thyreoideae, andere hingegen von Arterien anderer Organe versorgt fanden.

In gewissen Fällen kann eine Abschnürung von Schilddrüsentteilen auch durch Muskeln zustande kommen. So z. B. weist STRECKEISEN darauf hin, daß schon bei Föten und Neugeborenen der oberste Teil des Processus pyramidalis durch den Musculus thyreochoideus abgetrennt sein kann. Eine systematische Untersuchung auf akzessorische Drüsen bei Föten und Neugeborenen würde vielleicht noch andere Ursachen der Abschnürung aufdecken, während die Beobachtungen an älteren Individuen leider in den meisten Fällen die genetischen Verhältnisse nicht mehr überblicken lassen.

Wahre Nebenschilddrüsen innerhalb ³⁾ des Kehlkopfs und der Luftröhre gehören jedenfalls zu den größten Seltenheiten. Die einzige sichere Beobachtung dieser Art stammt von v. HANSEMANN, der nahe der Bifurkation der Trachea unter der Schleimhaut ein erbsengroßes Stück Schilddrüsenngewebe fand, ohne daß die Schilddrüse selbst vergrößert war. Ein ähnlich liegender Fall von RADESTOCK wird von PALTAUF angezweifelt und als Adenom der Trachea gedeutet. Für die viel häufiger vorkommenden Strumen an der Grenze zwischen Larynx und Trachea ist bis jetzt der Beweis nicht erbracht, daß sie von wahren, selbständigen Nebenschilddrüsen ausgehen, wie v. BRUNS anfänglich glaubte. Es handelt sich hier, wie es von PALTAUF zuerst ausgesprochen worden ist, um von außen eingewachsenes Schilddrüsenngewebe, wobei freilich dieses Einwachsen, wie ich gezeigt habe, schon während des fötalen Lebens erfolgen kann und die Folge einer Strumabildung, d. h. einer diffusen Hyperplasie ist. Die in der laryngologischen Literatur als wahre Nebenschilddrüsen aufgeführten Fälle sind nicht beweiskräftig, da eine genaue Untersuchung auf einen eventuellen, auch nur mikroskopischen Zusammenhang mit der äußeren Schilddrüse fehlt. Immerhin muß theoretisch die Möglichkeit zugegeben werden, daß sich intrauterin eingewuchertes Schilddrüsenngewebe von der äußeren Schilddrüse vollkommen abtrennt und zur wahren Nebenschilddrüse innerhalb des Kehlkopfs und der Luftröhre wird. (Näheres im Kapitel über die Struma intralaryngotrachealis.)

Von den echten angeborenen Nebenschilddrüsen sind die falschen akzessorischen Drüsen zu unterscheiden, welche im extrauterinen Leben einfach durch Atrophie von gewissen Teilen der Schilddrüse gebildet werden. Wie z. B. der Isthmus der Schilddrüse manchmal vollkommen atrophisch wird, so können auch andere Teile der Schilddrüse einer Atrophie unterliegen, wobei dann wohlerhaltene Teile vom Hauptorgan abgetrennt werden. Auf diese Weise können z. B. Nebenschilddrüsen an den Polen der

¹⁾ SWARTS und THOMPSON sahen beim Hunde sogar Schilddrüsenngewebe im Perikard, ebenso DEVELEY.

Seitenlappen entstehen. Besonders häufig aber scheint dieser Vorgang im Bereich des Processus pyramidalis zu sein, an dessen Stelle manchmal eine Glandula accessoria sup. auftritt, die dann am Zungenbein anhaftet und andererseits mit dem Isthmus durch einen Strang verbunden sein kann. Hier und da finden sich auch mehrere Drüsen an Stelle des Processus pyramidalis, so z. B. beschreibt KADYI eine Kette von vier Drüschchen zwischen Zungenbein und Schilddrüse. Allerdings ist für solche Drüsen auch die Möglichkeit gegeben, daß sie von vornherein als selbständige Gebilde aus dem untersten Stück des Ductus thyreoglossus hervorgehen, ohne daß ein vollständiger Processus pyramidalis jemals angelegt wurde. Doch spricht für die erstere Entstehungsweise namentlich der Umstand, daß nach STRECKEISEN die akzessorischen Drüsen bei älteren Individuen verhältnismäßig häufiger gefunden werden als bei jugendlichen und daß in vielen Fällen die Knorpelkanten als direkte Ursachen der Abschnürung angesehen werden dürfen.

6. Chemische Bestandteile der Schilddrüse.

Neben Eiweiß und Eiweißabbauprodukten, sowie den auch morphologisch nachweisbaren Lipoidsubstanzen sind eine ganze Reihe anorganischer Substanzen wie Jod, Chlor, Phosphor, Schwefel, Kalzium, Magnesium und Silizium in der Schilddrüse nachgewiesen worden. Bezüglich des normalen Vorkommens von Arsen gehen die Meinungen noch auseinander.

Wegen seiner innigen Beziehungen zum Kolloid und zur Funktion der Schilddrüse interessiert uns hier vor allem der Gehalt an Jod. Nach JUSTUS soll zwar Jod in jedem Organ nachweisbar sein, was jedoch von RIETMANN nicht bestätigt werden konnte. H. MÜLLER führt diese Verschiedenheit der Ergebnisse auf Jahreszeitschwankungen (Ernährungsverhältnisse) zurück. Sicher ist, daß die Schilddrüse von allen Organen das jodreichste ist.

Der absolute Jodgehalt der Schilddrüse geht durchaus nicht der Größe des Organs parallel; größere Drüsen, z. B. solche aus Kropfgegenden, brauchen z. B. nicht mehr Jod zu enthalten als kleinere, worauf schon BAUMANN, der Entdecker des Jods in der Schilddrüse, aufmerksam gemacht hat. In norddeutschen Schilddrüsen aus Hamburg und Berlin fand er Mittelwerte von 3,83 und 6,6 mg, in Freiburg i. Br. (Kropfgegend) hingegen nur 2,5 mg. Doch kann in großen, kropfigen Drüsen auch der absolute Jodgehalt entsprechend größer sein als in normalen Drüsen, z. B. gibt OSWALD für Schweizer Drüsen einen Durchschnittswert von 9,23 mg an. Andererseits fand ZUNZ in Belgien bei Kriegsteilnehmern in Drüsen von nur 26—30 g einen sehr hohen Jodgehalt, nämlich durchschnittlich 15,53 mg.

Viel wichtiger ist natürlich der relative Jodgehalt, der gewöhnlich auf 1 g der getrockneten Drüse berechnet wird. Man wäre aber im Irrtum, wenn man hier annähernd gleichmäßige Werte erwarten würde. Je nach Herkunft, Alter, Ernährung und Jahreszeit schwankt der relative Jodgehalt ganz bedeutend.

Was den ersteren Punkt anbetrifft, so kann im allgemeinen gesagt werden, daß Schilddrüsen aus kropffreien Gegenden in der Nähe der Meeresküste einen größeren Jodgehalt aufweisen, als die viel öfter vom Kropf befallenen Schilddrüsen der Binnenländer. Ich gebe auf S. 48 eine kurze Zusammenstellung einiger Daten, die sich auf die Schilddrüsen Erwachsener beziehen.

Zu dieser Tabelle ist jedoch zu bemerken, daß die angeführten Zahlen, namentlich die von OSWALD, sich auf ein Material stützen, das zum Teil beträchtliche pathologische Veränderungen aufwies. Eine sorgfältige Vergleichung des Jodgehaltes mit dem histologischen Befund ist nur ausnahmsweise, z. B. von AESCHBACHER, vorgenommen worden.

Herkunft der Schilddrüsen	Autor	Absoluter Jodgehalt	Relativer Jodgehalt
Schweden	JOLIN	8,05 mg	1,56 mg
Belgien	ZUNZ	15,53 ..	1,5—3,0 mg
Hamburg	BAUMANN	3,83 ..	0,83 mg
Berlin	6,06 ..	0,89 ..
Freiburg i. B.	2,5 ..	0,33 ..
Rochester (Nordamerika)	SMITH u. BRODERS		2,5 ..
Cleveland (..)	MARINE	10—15 ..	2,0 ..
Lyon	MONÉRY	4,535 ..	0,63 ..
Savoyen	1,545 ..	0,115 ..
Genf	OSWALD	9,32 ..	0,95 ..
Lausanne	7,07 ..	0,71 ..
Basel	6,48 ..	0,93 ..
Bern	13,04 ..	1,079 ..
Zürich	10,27 ..	0,91 ..
La Chaux-de-Fonds . .	AESCHBACHER	6,48 ..	0,8 ..

Sehr deutlich ist die Abhängigkeit des Jodgehaltes vom Alter. Kindliche Schilddrüsen sind im allgemeinen jodarm, das Höchstmaß des Jodgehaltes fällt in die Zeit zwischen dem 25. und 55. Jahr (BAUMANN, WEISS, ROSITZKY, AESCHBACHER, MORGENSTERN) und im Greisenalter findet wieder ein Absinken statt. Sehr widersprechend lauten auch die Angaben über das Vorkommen von Jod in der Schilddrüse des Fötus und Neugeborenen. Während BAUMANN, MIWA und STÖLTZNER, MORGENSTERN, RIETMANN, H. MÜLLER die Schilddrüse des Neugeborenen jodfrei fanden, und ABELIN nur ganz selten Spuren von Jod nachweisen konnte, behaupten BOURCET und PELLEGRINI, daß das Jod stets vorhanden sei und FENGER fand es sogar schon in den letzten 3 Monaten des Fötallebens. Auch THOMAS und DELHOUGNE konnten in der Mehrzahl der Schilddrüsen von Neugeborenen Jod nachweisen (Material aus Köln). Die Verschiedenheit der Befunde erklärt sich jedenfalls aus der Herkunft der Drüsen, denn da, wo der Körper der Mutter reichlichere Mengen Jod aufnimmt, wird auch die fötale Schilddrüse Jod enthalten (MARINE). Das Geschlecht hat jedenfalls keinen Einfluß auf den Jodgehalt, da er bald bei männlichen, bald bei weiblichen Individuen höher gefunden wurde.

Einen bedeutenden Einfluß auf den Jodgehalt hat die Art der Ernährung, indem nämlich reichliche Pflanzennahrung entsprechend ihrem größeren Jodgehalt auch das Jod der Schilddrüse vermehrt. Pflanzenfresser haben deshalb im allgemeinen eine jodreichere Schilddrüse als Fleischfresser (MAC CARRISON). Bei stark herabgesetztem Ernährungszustand nimmt der Jodgehalt ab (THOMAS und DELHOUGNE).

Ein lange Zeit übersehener Faktor ist die Jahreszeit. HERZFELD und KLINGER und H. MÜLLER konnten zeigen, daß die Schilddrüse im Sommer 2—3mal jodreicher ist als im Winter. HERZFELD und KLINGER führen dies darauf zurück, daß entweder im Sommer eine stärkere Jodaufnahme in frischen grünen Gemüsen stattfindet oder daß im Winter ein stärkerer Abbau des Drüseneiweißes mit lebhafterem Jodumsatz vor sich geht. Letzteres könnte mit der Wärmeregulation zusammenhängen (siehe dort).

Die chemische Bindung des Jodes in der Schilddrüse wird verschieden beurteilt. OSWALD ist der Meinung, daß das Jod als Bestandteil des Eiweißmoleküls ausschließlich in der Form des Jodthyreoglobulins in der Schilddrüse vorgebildet sei. HERZFELD und KLINGER hingegen nehmen eine Salzbindung zwischen Eiweißsubstanzen und Jodsalzen an. Das von BAUMANN dargestellte

Jodothyryn ist nach OSWALD ein durch innere chemische Umwandlungen verändertes Bruchstück des Thyreoglobulins. Neuerdings ist von KENDALL ein chemisch definierbarer jodhaltiger Körper, das Thyroxin, dargestellt worden, das aus der Trihydrotrijodooxyindolpropionsäure ($C_{11}H_{10}O_3NJ_3$) durch hydrolytische Spaltung des Indolrings hervorgeht.

Das Thyroxin, welches KENDALL aus einem säureunlöslichen Eiweißkörper A dargestellt hat, soll hauptsächlich auf den Stoffwechsel wirken, während ein anderer jodhaltiger Eiweißkörper B, der säurelöslich ist, hauptsächlich den trophischen Zustand der Haut günstig beeinflussen soll (WILSON und KENDALL).

Das Jod besitzt nun gewisse Beziehungen zum Kolloid, indem im großen und ganzen der Jodgehalt dem Kolloidgehalt parallel geht (OSWALD, AESCHBACHER, RIETMANN, THOMAS und DELHOUGNE). Immerhin ist der Jodgehalt des Kolloids sehr wechselnd (OSWALD, AESCHBACHER) und basophile eingedicktes Kolloid scheint jodärmer zu sein als das dünne eosinophile Kolloid (AESCHBACHER). OSWALD geht seinerseits so weit zu behaupten, daß das Jod nur im Kolloid vorkomme und somit nie ein Bestandteil des Epithels sein könne, was aber schon deshalb sehr unwahrscheinlich ist, weil das Jod, um ins Lumen der Follikel zu gelangen, durch das Epithel hindurchgehen muß. Im allgemeinen ist es freilich zutreffend, daß kolloidfreie Drüsen, z. B. solche von Neugeborenen, auch jodfrei sind, doch haben AESCHBACHER und CLAUDE und BLANCHETIÈRE auch Ausnahmen von dieser Regel gefunden, so daß an dem Vorkommen des Jods im Epithel wohl nicht zu zweifeln ist. Auch die Untersuchungen A. KOCHERS sprechen gegen die ausschließliche Bindung des Jods an das Kolloid. TATUM, der mit einer besonderen Methode Kolloid und Epithel voneinander trennte, konnte auch in letzterem hier und da Jod nachweisen, doch meint er, daß es vielleicht vom Kolloid kleiner, uneröffneter Follikel herühren könnte.

Immerhin dürfen wir daran festhalten, daß die Hauptmasse des Jods sich im Kolloid befindet und wenn BREITNER die Ansicht ausgesprochen hat, daß das in den Follikeln aufgespeicherte unfertige Sekret erst bei der Resorption in den Epithelen jodiert werde, so spricht dagegen die oben erwähnte Tatsache, daß im allgemeinen mit dem Kolloidgehalt auch der Jodgehalt ansteigt. Ferner ist in Betracht zu ziehen, daß vermehrte Jodzufuhr von außen den Jodgehalt der Schilddrüse ganz beträchtlich steigert (JOLIN, A. KOCHER) und daß damit eine vermehrte Kolloidansammlung in den Follikeln verbunden ist. Die Aufnahme des in die Blutbahn eingeführten Jods durch die Schilddrüse erfolgt außerordentlich rasch, innerhalb weniger Minuten, während in anderen Organen, z. B. Leber und Milz, keine Jodspeicherung stattfindet (MARINE und ROGOFF). Die Jodspeicherung in der Schilddrüse geht auch daraus hervor, daß einige Tage nach der Thyreoidektomie der Jodgehalt des Blutes erhöht ist (HUDSON).

Geteilt sind die Ansichten über die Rolle des Jods bei der Funktion der Schilddrüse. Während OSWALD im jodhaltigen Eiweiß, dem Jodthyreoglobulin, das einzige voll wirksame Schilddrüsensekret erblickt, ist nach anderen Autoren das Jod nicht ein notwendiger Bestandteil der Schilddrüse (MIWA und STOELTZNER). Nach BÜRGI ist das Jod nur ein Aktivator des wirksamen Schilddrüsenkörpers und HERZFELD und KLINGER vertreten die Anschauung, daß das Schilddrüsensekret auch jodfrei sein kann und daß das Jod in der Schilddrüse nur die Sekretion fördert und die Resorption begünstigt, indem es die Drüsenzellen durchlässiger macht. Nach diesen Forschern ist es auch unmöglich, daß das Jodthyreoglobulin des Kolloids als solches das Follikel-epithel passiert, da tierische Membranen nur Abbauprodukte des Eiweißes durchtreten lassen. Das in das Blut oder die Lymphe übergehende Sekret der Schilddrüse wäre

also nicht das Jodthyreoglobulin, sondern ein Spaltungsprodukt des Eiweißes, in dem das Jod keineswegs ein unerläßlicher Bestandteil ist.

Im Kolloid soll nun nach OSWALD noch ein zweiter Eiweißkörper, ein Nukleoprotein vorhanden sein, das aus den zerfallenden Drüsenepithelien stammt und gegenüber dem Jodthyreoglobulin an Menge weit zurücktritt. Die Menge dieses Nukleoproteides, das natürlich auch in den Zellkernen enthalten ist, bestimmt wohl in der Hauptsache den Phosphorgehalt der Schilddrüse, der nach AESCHBACHER im Mittel 6,22 mg P_2O_5 auf 1 g Trockensubstanz beträgt. Nach TH. und A. KOCHER und AESCHBACHER besteht ein gewisser Antagonismus zwischen Jod- und Phosphorgehalt, indem bei steigender Jodmenge der Phosphorgehalt abnimmt und umgekehrt. Verhältnismäßiger Kernreichtum bei geringer Kolloidmenge geht meist mit hohem Phosphorgehalt parallel, doch gibt es kolloidreiche Schilddrüsen mit hohem Phosphorgehalt, so daß also der Phosphor auch in beträchtlichen Mengen im Kolloid enthalten sein kann. Nach GRÖBLY soll eine vermehrte Bildung des Nukleoproteids zu einer Verdichtung des Kolloids, vermehrter Speicherung und erhöhter Affinität zu Kernfarbstoffen führen.

Von den übrigen mineralischen Bestandteilen ist noch der Kalk erwähnenswert, dessen Menge freilich sehr beträchtlich schwankt, aber nach H. MÜLLER zum Jodgehalt in umgekehrtem Verhältnis steht. Daß das Kalzium auch ins Kolloid übergeht, beweist das nicht seltene Auftreten von Kalziumphosphatkristallen im Innern der Bläschen.

Ein ähnliches Verhältnis besteht auch zwischen Chlor und Jod. Letzteres scheint das Chlor aus der Schilddrüse, die übrigens eines der chlorreichsten Organe ist, zu verdrängen (H. MÜLLER).

7. Physiologie der Schilddrüse.

Es kann natürlich nicht die Aufgabe einer vorwiegend von morphologischen Gesichtspunkten ausgehenden Darstellung sein, hier eine eingehende Erörterung der Schilddrüsenphysiologie zu geben. Ich verweise hier auf die betreffenden Kapitel des ausgezeichneten Werkes von BIEDL, sowie auf GLEY, MAC CARRISON u. a. Leider ist auch hier das, was wir positiv wissen, umgekehrt proportional zur Menge der literarischen Mitteilungen, immerhin sei versucht, aus der Unzahl der oft sich widersprechenden Ansichten einige greifbare Tatsachen herauszuschälen und das kurz zu skizzieren, was uns in den Kapiteln über den Schilddrüsenausfall und die vermehrte Schilddrüsenfunktion noch näher beschäftigen wird.

Da es bis jetzt nicht gelungen ist, in den von der Schilddrüse abgehenden Blut- und Lymphgefäßen einen besonderen, chemisch definierbaren Stoff nachzuweisen, so gründen sich unsere Kenntnisse über die innere Sekretion der Schilddrüse auf indirekte Beweise ihrer Wirksamkeit, unter denen die vollständige Herausnahme des Organs an Mensch und Tier und die Beobachtungen beim angeborenen und erworbenen Schilddrüsenmangel des Menschen wohl die sichersten Auskünfte geben, während die Versuche mit Extrakten der Schilddrüse keineswegs der natürlichen Funktion des Organs ohne weiteres gleichgesetzt werden dürfen. Hier kommt jedenfalls außerordentlich viel auf die Dosierung an, da kleine Gaben ganz anders wirken können als große. Hieraus erklären sich wohl viele entgegengesetzt lautende Versuchsergebnisse.

1. Am auffallendsten ist der Einfluß auf das Wachstum. Die Schilddrüse gehört mit der Hypophyse und der Thymus in die Gruppe der Wachstumsdrüsen und gibt Stoffe ab, die man mit GLEY als Harmozone bezeichnen kann.

Es gibt wohl wenige Organe, die dem Einfluß der Schilddrüse in dieser Hinsicht nicht unterstehen — auch die meisten inneren Organe sind bei Athyreosis auffallend klein und hypertrophieren andererseits bei Schilddrüsenfütterung (HEWITT) — doch ist die Förderung des Wachstums besonders deutlich beim Knochensystem, dessen Längen- und Dickenwachstum samt der Ausbildung der Knochenkerne in hohem Maße von der Schilddrüse abhängig ist. Zwergwuchs bei Schilddrüsenmangel, Wachstum der Athyreotischen bei Schilddrüsenfütterung und Hochwuchs bei vermehrter Funktion der Drüse sind die Beweise für diese Abhängigkeit. Bei Tieren mit normaler Schilddrüse kann allerdings durch fortgesetzte Zufuhr von Schilddrüsensubstanz auch Wachstumshemmung hervorgerufen werden (E. BIRCHER, CAMERON und CARMICHAEL). Nach GLANZMANN enthält die Schilddrüse keine eigentlichen Wachstumsstoffe ähnlich den Vitaminen, sondern ihre Wirkung wäre mehr indirekt, indem sie die zum normalen Wachstum notwendige Lebhaftigkeit des Stoffwechsels aufrechterhält. Immerhin ist es wahrscheinlich, daß doch ein bestimmter Anteil des Schilddrüsensekrets, nämlich das Nukleoproteid, eine wachstumsfördernde Wirkung hat (ROMEIS). Künstliche Zufuhr dieses Proteids führt beim erwachsenen Basedowkranken zu N- und P_2O_5 Retention (TSCHIKSTE). Aber auch das Thyroxin fördert das Wachstum, wenn es in sehr starker Verdünnung, welche den physiologischen Mengen wahrscheinlich nahe kommen, an Kaulquappen verabreicht wird (ROMEIS).

2. Nicht bloß das Wachstum, sondern auch die Differenzierung der Gewebe und Organe, welche zum normalen Gang der Entwicklung gehört, ist ohne normale Schilddrüsenfunktion nicht möglich. Besonders klar geht dies aus den zahllosen Versuchen an Kaulquappen hervor, welche die Abhängigkeit der Metamorphose von der Thyreoidea gezeigt haben. Seit es GUDERNATSCH gelungen ist, durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz die Metamorphose der Kaulquappen zu beschleunigen, ist diese Wirkung von den verschiedensten Autoren (ADLER, ROMEIS, ABDERHALDEN, COTRONEI, GIACOMINI, JARISCH, KAHN, HOSKINS, FULTON, ROGOFF, LENHART, ALLEN, WEGELIN und ABELIN u. a.) bis in alle Einzelheiten verfolgt worden, wobei die histologische Forschung beträchtliche Unterschiede in der Entwicklungsbeschleunigung der einzelnen Organe aufgedeckt hat. Nach CHAMPY sind durchaus nicht alle Zellkomplexe gleich empfindlich für das Schilddrüsensekret, sondern es treten die Zellteilungen und weiteren Differenzierungen in ganz bestimmt lokalisierten, sensiblen Zonen auf, während die nicht sensiblen Zonen degenerieren. Es ist dies ein deutlicher Fingerzeig, beim Studium der Schilddrüsenfunktionen die Beschaffenheit des Substrats, des Erfolgsorgans, nicht zu sehr zu vernachlässigen!

Auf der anderen Seite verhindert die Thyreoidektomie bei der Froschlarve die Metamorphose (HOSKINS, FULTON, SCHULTZE), sie kommt erst bei Verfütterung von Schilddrüsensubstanz wieder in Gang.

Beim Menschen und den Säugetieren tritt allerdings der Einfluß der Schilddrüse auf die Differenzierung der Organe viel weniger deutlich zutage, weit hier der fötale Körper bis zur Geburt unter dem Einfluß der mütterlichen Schilddrüse steht und ein allfälliger Schilddrüsenmangel des Fötus dadurch ausgeglichen wird. Bei der Geburt ist aber die Differenzierung der meisten Organe schon vollendet und es kommen in der Hauptsache nur noch Wachstumsprozesse hinzu. Immerhin spielen beim Knochenwachstum, bei der Ausbildung der Zähne und bei der weiteren Entwicklung des Nervensystems und der Keimdrüsen auch Differenzierungsvorgänge eine wesentliche Rolle und gerade diese sind bei Schilddrüsenmangel deutlich verlangsamt.

Die Beschleunigung der Differenzierung ist bei Kaulquappen oft mit Verlangsamung oder Stillstand des Wachstums verbunden, jedoch nur bei höheren Konzentrationen und

toxisch wirkenden Mengen (ROMEIS). Sie ist nach allem, was wir bis jetzt wissen, von der jodhaltigen Komponente des Schilddrüsensekrets (Thyroxin) abhängig, wenn auch die Stärke der Wirkung dem Jodgehalt nicht streng parallel geht. Freilich behaupten HERZFELD und KLINGER, auch mit völlig jodfreien Schilddrüsenabbauprodukten eine typische Wirkung auf die Kaulquappen erhalten zu haben, was mit den Erfahrungen anderer Autoren nicht in Einklang steht. Jodierte Eiweißkörper oder Abbauprodukte von solchen sind jedenfalls imstande, ganz typisch die Metamorphose zu beschleunigen (ABELIN, GIACOMINI, ROMEIS u. a.).

3. Die Schilddrüse beherrscht den Stoffwechsel im Sinne einer vermehrten Dissimilation. Schilddrüsenmangel setzt den Grundumsatz herab (MAGNUS-LEVY), auf der anderen Seite bewirkt künstliche Zufuhr von Schilddrüsenstoffen eine Steigerung desselben. Der Eiweißstoffwechsel steht ganz besonders unter dem Einfluß der Schilddrüse, denn künstliche Zufuhr von Schilddrüsenstoffen erhöht den Eiweißzerfall, während er bei Athyreosis erniedrigt ist. In ähnlicher Weise wird auch der Fettstoffwechsel beeinflußt. Auf der anderen Seite setzt die Schilddrüse die Toleranz für Kohlehydrate herab. Sie erhöht ferner die Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel (ASHER).

Nach CAMPEANU läßt sich der Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel auch mittels der Oxydasereaktion prüfen, indem bei Schilddrüsenmangel die oxydativen Fermente in den meisten Organen abnehmen, bei Hyperthyreose hingegen zunehmen. Einzig das Pankreas verhält sich als Antagonist der Schilddrüse gerade umgekehrt. Auch PRONE fand nach Schilddrüsenexstirpation eine Abnahme der Oxydasen, namentlich im Knochenmark und in den Nieren, weniger im Blut, in der Leber und in den Muskeln.

Während der Wachstumsperiode scheint freilich die stoffwechselerhöhende, dissimilierende Komponente des Schilddrüsensekretes die zum Wachstum notwendige Assimilation nicht aufheben zu können, was wahrscheinlich von der Menge der Sekretkomponenten abhängt. Nur größere Mengen von jodhaltigen Schilddrüsenstoffen vermögen unter starker Steigerung der Dissimilation das Wachstum von Kaulquappen beträchtlich zu hemmen, während ganz kleine Mengen Thyroxin und das Nukleoprotein, wie wir schon erwähnt haben, das Wachstum fördern. Übrigens wird bei längerer Zufuhr von Schilddrüsenstoffen die anfänglich gesteigerte Dissimilation durch vermehrte Assimilation wieder ausgeglichen (ABELIN).

Ob auch der Mineral-, insbesondere der Kalkstoffwechsel, von der Schilddrüse beherrscht wird, wie einige Forscher (MAC CARRISON, PARHON, LEICHER) annehmen, ist noch nicht genügend erforscht. PARHON behauptet, daß nach der Entfernung der Schilddrüse der Kalziumgehalt des Blutes sinkt.

Mit der Lebhaftigkeit des Stoffwechsels steht in innigem Zusammenhang die Permeabilität der Gewebe, indem sich unter dem Einfluß von Schilddrüsenstoffen die Resorptionsverhältnisse für Salze und Wasser erheblich bessern und mit der Erhöhung des Eiweißstoffwechsels auch die Diurese ansteigt (EPPINGER).

4. Schon seit langem ist der Schilddrüse eine Wirkung auf das Nervensystem zugesprochen worden. Daß die Erregbarkeit des zentralen Nervensystems und damit auch die psychischen Leistungen von der Schilddrüse abhängig sind, haben die Erfahrungen bei der A- und Hypothyreose zur Genüge gezeigt, immerhin dürften sich hier vielleicht die einzelnen Teile des zentralen Nervensystems verschieden empfindlich erweisen. Besser bekannt sind die Wirkungen der Schilddrüsenstoffe auf das periphere Nervensystem, und zwar vor allem auf das autonome (Innervation des Herzens, der Gefäße, des Magens und Darms, der Schweißdrüsen usw.). Hierzu gehört die von v. CYON festgestellte Steigerung der Erregbarkeit des Vagus und Depressor cordis, ferner die bei Reizung der Schilddrüsenerven auftretende Verstärkung der Depressorwirkung (ASHER und FLACK). Auf demselben Wege erzielten die zuletzt genannten Verfasser auch eine Aktivierung der Adrenalinwirkung (von EIGER am LAEWEN-TRENDELENBURG'schen Arterienpräparat bestätigt und von GOETSCH als klinische Methode ausgebaut). Das Schilddrüsensekret wirkt somit erregend auf das parasympathische und sympathische Nervensystem.

Auf diesem Umweg kommen nach den Untersuchungen von ASHER und seinen Schülern auch die Wirkungen der Schilddrüsenstoffe auf Herz und Gefäße zustande, denn eine direkte Einwirkung auf diese Organe konnte nie festgestellt werden. Der Angriffspunkt in den Gefäßen würde nach ASHER in der neuroplasmatischen Zwischensubstanz liegen.

Auch die Wärmeregulation steht mit der Schilddrüse in innigstem Zusammenhang (ADLER), der Wärmestich hat bei schilddrüsenlosen Tieren gar keine oder eine sehr geringe Wirkung (NYFFENEGGER).

5. Sehr erheblich wird von der Schilddrüsenfunktion die Beschaffenheit des Blutes beeinflußt. Einmal nach der morphologischen Seite, da Schilddrüsenexstirpation Oligozythämie und Verschiebungen im weißen Blutbild zur Folge hat. Die Reifungs- und Differenzierungsvorgänge im Knochenmark sind jedenfalls gestört und es kann bei Athyreosis die Menge des blutbildenden Gewebes sehr erheblich herabgesetzt sein. Aber auch die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Blutes sind in sehr erheblichem Maße von der Schilddrüse abhängig, so die Viskosität und die Gerinnungszeit (KOTTMANN, DEUSCH, HELLWIG und NEUSCHLOSZ), die Dispersität des Blutplasmas (STARLINGER). Die Viskosität wird durch die Schilddrüse herabgesetzt, die Dispersität des Blutplasmas verfeinert. Letzteres soll nach STARLINGER in der Schilddrüse selbst geschehen, die antransportierten Eiweißmoleküle sollen zum Teil abgebaut werden. Auch die Fermente des Blutes erfahren unter dem Einfluß des Schilddrüsensekrets eine Veränderung, denn letzteres wirkt wie eine Kinase (MAGATH).

6. Mit der Wirkung auf die Eiweißkörper des Blutes hängt wohl aufs innigste die entgiftende Wirkung der Schilddrüse zusammen, deren Verteidiger vor allem BLUM gewesen ist. Die im Darm besonders bei Fleischnahrung gebildeten Enterotoxine sollen in der Schilddrüse selbst durch Jodierung allmählich entgiftet werden. Auf Grund seiner Versuche, wonach das Blutplasma der Schilddrüsenvenen feiner dispers ist als dasjenige der Schilddrüsenarterien, nähert sich auch STARLINGER einer solchen Anschauung, doch ist damit noch nicht gesagt, daß die Entgiftung nicht auch außerhalb der Schilddrüse durch ein von ihr abgegebenes Sekret erfolgen kann.

Mit der eiweißabbauenden Fähigkeit der Schilddrüse hängt wahrscheinlich auch die Tatsache zusammen, daß die Schilddrüse bei manchen Infektionskrankheiten reagiert. Nach einigen Autoren ist sie auch imstande, in die Verhältnisse der Immunität einzugreifen, jedoch ist die Schutzwirkung, die der Schilddrüse bei Infektionen zugeschrieben worden ist, sehr umstritten, denn die verminderte Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen nach Entfernung der Schilddrüse scheint durchaus nicht immer vorhanden zu sein (Lit. bei THOMAS und DELHOUGNE). GLUSMAN sah sogar bei thyreoidektomierten Kaninchen und Hunden manchmal stärkere Antikörperbildung als bei normalen Tieren. FASSIN und MARBÉ behaupten, daß die Schilddrüse auch einen Einfluß auf die Bildung der Alexine und Oponine habe. Ferner soll nach LANZENBERG und KÉPINOW und PISTOCCHI die normale Funktion der Schilddrüse für das Zustandekommen der Anaphylaxie unerläßlich sein. Freilich besteht hier die Möglichkeit, daß die Schilddrüse mehr mittelbar, z. B. durch Sensibilisierung anderer Organe, den Ablauf des anaphylaktischen Phänomens beeinflußt.

Nach ASHER und FURUYA ist das phagozytäre Vermögen der Leukozyten bei schilddrüsenlosen Tieren stark vermindert und das Serum von schilddrüsenlosen Kaninchen soll sogar einen hemmenden Einfluß auf die Phagozytose von Leukozyten normaler Kaninchen haben. Fütterung mit Schilddrüsentabletten bringt andererseits das phagozytäre Vermögen der Leukozyten bei schilddrüsenlosen Tieren wieder auf die normale Höhe zurück.

8. Wechselbeziehungen zwischen der Schilddrüse und anderen endokrinen Drüsen.

Das innere Sekret der Schilddrüse muß natürlich an seinen Erfolgsorganen in Wechselwirkung mit den Sekreten anderer Drüsen treten, denen ebenfalls ein Einfluß auf Wachstum, Stoffwechsel usw. zukommt. Diese Wirkung kann sich in Förderung oder Hemmung äußern. Die Förderung hat man sich wohl als eine Sensibilisierung des Erfolgsorgans oder der in ihm endigenden Nerven, vielleicht auch der neuroplasmatischen Zwischensubstanz (ASHER) vorzustellen. Bei der Hemmung hingegen könnte man an grobchemische Umsetzungen, Neutralisierung der Sekrete und dergleichen denken, doch sind die Vorgänge wahrscheinlich viel feiner und liegen auf physikalisch-chemischem Gebiet (Abdichtung von Grenzmembranen, Beeinflussung der Ionenkonzentration usw.). Es ist dabei nötig, den Begriff der Hemmung nicht zu eng zu fassen, denn wenn BIEDL unter einem hemmenden Hormon einen chemischen Boten versteht, der in einem entfernten Organ einen Assimilationsprozeß anregt, so trifft dies nicht für alle Fälle zu, wenigstens nicht für die Wachstumshemmungen, bei denen die Assimilation entschieden behindert wird.

Die physiologischen Wechselwirkungen zwischen den einzelnen endokrinen Organen sind zum Teil aus der Wirkung der verschiedenen Drüsen auf ein und dasselbe Erfolgsorgan (z. B. Skelett, Herz, Gefäße) erschlossen worden. Die unmittelbare Beobachtung einer kombinierten Sekretwirkung ist bis jetzt wenig erforscht und läßt sich auch bei unseren geringen Kenntnissen über die tatsächliche chemische Natur vieler innerer Sekrete nur schwer in zuverlässiger Weise durchführen. Immerhin hat sie schon gewisse Erfolge gezeitigt, z. B. bei der kombinierten Wirkung von Schilddrüsenextrakt und Adrenalin, wobei freilich ersteres dem physiologischen Sekret vielleicht nicht ohne weiteres entspricht.

Eine andere Methode ist das Studium der morphologischen Veränderungen, welche nach Entfernung oder bei Überfunktion einzelner endokriner Drüsen in den anderen Drüsen auftreten. Doch liegen gerade hier die Verhältnisse sehr verwickelt, denn es können sekundäre Einflüsse auf weiten Umwegen die übrigen endokrinen Drüsen strukturell verändern. Wenn z. B. eine Drüse nach der Entfernung einer andern hypertrophiert, so kann dies sowohl auf dem Wegfall einer Hemmung als auf einer kompensatorischen Tätigkeit beruhen. Allerdings ist es nicht ohne weiteres verständlich, daß der Wegfall einer Hemmung für sich allein zur Hypertrophie führt, denn ein Grund zur vermehrten Leistung ist damit noch nicht gegeben, sondern es wird nur die Wirkung der normalen Sekretmenge am Erfolgsorgan stärker sein. Die kompensatorische Tätigkeit aber kann auf sehr verschiedene Weise (veränderter Stoffwechsel, vermehrte Ansprüche seitens gewisser Erfolgsorgane, nervöse Erregungen) ausgelöst werden, alles Dinge, die sehr schwer zu übersehen sind. Und endlich darf nie übersehen werden, daß vielleicht von derselben Drüse nicht bloß ein Hormon, sondern zwei oder mehrere geliefert werden und daß sich dadurch die wechselseitigen Beziehungen noch komplizierter gestalten, indem z. B. kompensatorische Leistungen von Seiten anderer endokriner Drüsen nur für ein ganz bestimmtes Hormon übernommen werden können. Für die Schilddrüse, deren sekretorische Leistung nach allem, was wir wissen, keine einfache ist, kommen solche Möglichkeiten sehr stark in Betracht.

1. Schilddrüse und Epithelkörperchen.

Wenn auch seit Jahren die funktionellen und strukturellen Unterschiede zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen bekannt sind, so wurde doch bis in die letzte Zeit von

manchen Forschern eine innige funktionelle Verwandtschaft zwischen den beiden Organen angenommen. Diese Annahme gründete sich zum Teil auf morphologische Beobachtungen, und zwar hauptsächlich auf die von VINCENT und seinen Mitarbeitern behauptete Verwandlung der Epithelkörperchen in Schilddrüsengewebe nach Thyreoidektomie. Seitdem aber VINCENT auf Grund erneuter Versuche an seiner früheren Ansicht nicht mehr festhält und man überdies weiß, wie wechselnd der Kolloidgehalt der Epithelkörperchen ist, so läßt sich mit diesem Beweisgrund nichts mehr anfangen. Immerhin erklärt sich BIEDL noch heute für einen funktionellen Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen, und zwar führt er hierfür folgende Gründe an: 1. Günstiger Einfluß der Schilddrüsenmedikation auf den Verlauf der parathyreopriven Tetanie. 2. Hypertrophie der äußeren Epithelkörper nach Schilddrüsenexstirpation. 3. Hypertrophie der Schilddrüse nach Entfernung der Epithelkörperchen.

Was den ersteren Punkt betrifft, so ist derselbe keineswegs allgemein anerkannt, z. B. geben FARNER und KLINGER an, daß die parathyreoprive Tetanie bei Katzen durch Schilddrüsenzufuhr in der Regel ungünstig beeinflußt wird. Zum zweiten Punkt ist zu bemerken, daß bei der Thyreoidektomie bei fast allen Tieren auch die inneren Epithelkörperchen entfernt werden und demnach die Hypertrophie der äußeren Epithelkörperchen (wie BIEDL übrigens selbst zugibt) die Reaktion auf den Ausfall von Epithelkörperchen- und nicht von Schilddrüsensubstanz ist. Und drittens ist die Schilddrüsenhyperplasie nach der Parathyreoidektomie durchaus nicht regelmäßig vorhanden, sie wird von TANBERG bestritten und FARNER und KLINGER sahen sie nur bei gleichzeitiger partieller Schilddrüsenresektion.

Ein Beweis für eine vikariierende Funktion von Schilddrüse und Epithelkörperchen ist also bis jetzt nicht erbracht, doch soll eine solche nicht völlig bestritten werden, da ja nach den Angaben von ISELIN die Parathyreoidektomie ähnlich wie die Schilddrüsenexstirpation bei jungen Tieren das Knochenwachstum hemmt, wenn auch das histologische Bild von dem nach Thyreoidektomie verschieden sein soll. VIGUIER meint, daß nach der Thyreoidektomie wenigstens vorübergehend in den Epithelkörperchen eine stärkere sekretorische Tätigkeit herrscht, wenn auch die Epithelkörperchen sich niemals in Schilddrüsenewebe umwandeln.

Die von RUDINGER aufgestellte Hypothese eines Antagonismus zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen ist vollends unbewiesen, da ihre wesentlichste Stütze, die Hypertrophie der Epithelkörper nach Entfernung der Schilddrüse, sich, wie oben erwähnt, anders und viel natürlicher erklären läßt. Die für den Antagonismus vorgebrachten biologischen Beweise entbehren bis jetzt einer sichern Basis (BIEDL).

2. Schilddrüse und Thymus.

Schilddrüse und Thymus haben als Abkömmlinge des Kopfdarmepithels gewisse gleichartige Funktionen, indem sie wenigstens bei den Säugetieren und beim Menschen das Wachstum, hauptsächlich das des Knochenystems, fördern. Bei niederen Tieren, z. B. bei Froschlarven, scheint freilich die Verfütterung von Thyreoidea und Thymus ganz entgegengesetzte Wirkungen hervorzubringen, da die Schilddrüsensubstanz vor allem die Metamorphose beschleunigt und damit das Wachstum hemmt, während Thymusfütterung Riesenkaulquappen mit verspäteter Metamorphose hervorbringt (GUDERNATSCH). Die Schilddrüse scheint demnach mehr die Differenzierung der Gewebe als das Wachstum zu beeinflussen, während die Thymus wohl eine reine Wachstumsdrüse ist, deren Wirksamkeit sich mit derjenigen der Vitamine vergleichen läßt (GLANZMANN).

Schilddrüsenmangel führt in der Regel zur vorzeitigen Rückbildung der Thymus, wenn auch einzelne Forscher (GLEY, CADÉAC und GUINARD, BIEDL) nach Schilddrüsenexstirpation beim Tier eine Vergrößerung der Thymus gefunden haben. Bei Kaulquappen verursacht die Thyreoidektomie sogar regelmäßig eine Thymushyperplasie (SCHULTZE). Es wäre deshalb wohl möglich, daß in der ersten Zeit nach der Schilddrüsenexstirpation die Thymus eine vorübergehende Hypertrophie zeigt, um später infolge der thyreopriven Kachexie zu atrophieren. Auf der andern Seite hat Thymusexstirpation im Tierversuch meistens eine Hypertrophie der Schilddrüse zur Folge (MATTI, KLOSE und VOGT) und auch die histologischen Befunde sprechen für eine Epithelwucherung (MATTI, PIGHINI), die sogar an die Basedowschilddrüse erinnern kann. Allerdings lauten die Erfahrungen von PERRIER und NORDMANN gerade entgegengesetzt.

Vermehrte Schilddrüsenfunktion geht beim Menschen oft mit Hyperplasie oder Subinvolution des Thymus einher, doch ist hier der Zusammenhang vielleicht indirekt und wird durch die Keimdrüsen vermittelt (v. BASCH). Schilddrüsenfütterung beim Tier kann jedoch zu starker Atrophie des Thymus führen (FARRANT). Also auch hier keine Eindeutigkeit und keine festen Beziehungen. Wenn deshalb von UTTERSTRÖM ein thymusexzitatorischer Einfluß seitens der Schilddrüse angenommen wird, so ist dies ein noch verfrühter Schluß.

In neuerer Zeit haben DUSTIN und ZUNZ auf Grund ihrer Untersuchungen bei jugendlichen Kriegsteilnehmern die Behauptung aufgestellt, daß zwischen Schilddrüse und Thymus ein reziprokes Verhältnis bestehe, indem einer großen Schilddrüse eine kleine Thymus entspräche und umgekehrt. Für Kropfgegenden trifft dies aber im allgemeinen nicht zu, da hier im frühen Kindesalter oft beide Organe vergrößert sind. Doch könnte zur Zeit der Pubertät sich eine gewisse Reziprozität ausbilden, wobei vielleicht die Keimdrüsen die ausschlaggebende Rolle spielen, indem rasche Reifung derselben zu Thymusinvolution und Schilddrüsenhyperplasie, verlangsamte Reifung jedoch zu Thymuspersistenz und geringem Wachstum der Schilddrüse führen würde. Es ist nicht ausgeschlossen, daß Schilddrüse und Thymus zu verschiedenen Zeiten in verschiedenem Grade das Wachstum beherrschen, und zwar in dem Sinne, daß der Einfluß der Thymus bis zur Pubertät vorherrscht, während nachher der Einfluß der Schilddrüse von größerer Bedeutung ist. Thymus und Thyreoidea würden also in einem gewissen funktionellen Parallelismus stehen und synergisch wirken, ohne sich gegenseitig völlig vertreten zu können (v. BASCH). Letzteres ist bei Annahme mehrerer Schilddrüsenhormone ohne weiteres verständlich.

3. Schilddrüse und Hypophyse.

Die Beziehungen dieser beiden Drüsen sind unter den endokrinen Korrelationen wohl am besten bekannt, sie ergeben sich aus den regelmäßig auftretenden Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. Diese sind freilich nur im Vorder- und Zwischenlappen der Hypophyse, die ja der Schilddrüse genetisch und strukturell nahe stehen, regelmäßig anzutreffen, während der Hinterlappen unbeteiligt bleibt oder nur sekundär sich verändert. Seitdem ROGOWITSCH zum erstenmal auf die Veränderung der Hypophyse nach Thyreoidektomie hingewiesen hat, darf als gesichert betrachtet werden, daß im Vorderlappen die Hauptzellen sich vermehren und vergrößern und daß in manchen Fällen auch die eosinophilen Zellen an Zahl zunehmen (näheres im Kapitel über die A- und Hypothyreose). Dies weist darauf hin, daß gerade diejenigen Zellen der Hypophyse, denen wir bei der Schwangerschaft und der Akromegalie einen Einfluß auf das Wachstum zuschreiben, nach der Thyreoidektomie sich vermehren. Aber auch der Zwischenlappen hypertrophiert und zeigt vermehrte Sekretspeicherung (BIEDL). Mit dieser histologischen Veränderung ist sehr oft eine Vergrößerung der Hypophyse verbunden, welche sogar bei der thyreoidektomierten Kaulquappe sichtbar wird (HOSKINS).

Viel weniger sind wir über die Veränderungen der Schilddrüse nach Entfernung der Hypophyse unterrichtet. Entfernung der Hypophyse bei Froschlarven verzögert die Entwicklung der Schilddrüse und verhindert damit auch die Metamorphose (HOSKINS). Bei den Wirbeltieren hingegen kann die Exstirpation des Hypophysenvorderlappens eine akute Hypertrophie der Schilddrüse verursachen, während bei längerer Dauer des Hypophysenausfalls die Schilddrüse meistens atrophiert. Bei der mit Nannosomia pituitaria verbundenen Zerstörung oder Atrophie der Hypophyse bleibt auch die Schilddrüse abnorm klein.

Funktionell haben Hypophyse und Schilddrüse manches Gemeinsame, indem sie Hormone liefern und auf der andern Seite auch den Stoffwechsel in förderndem Sinne beeinflussen und den Tonus des autonomen Nervensystems erhöhen. Bei der Hypophyse verteilen sich diese Funktionen wahrscheinlich auf örtlich getrennte Teile (Vorder- und Zwischenlappen), während in der Schilddrüse eine solche Sonderung nicht vorhanden ist. Es ist jedoch verständlich, daß Schilddrüse und Hypophyse bis zu einem gewissen Grade vikariierend funktionieren können (VIGUIER) und daß das spärliche Wachstum, welches nach der Exstirpation der Schilddrüse noch zustande kommt, auf Rechnung der Hypophyse zu setzen ist. Verfütterung des Hypophysenvorderlappens bewirkt wenigstens bei thyreoidektomierten Ratten eine erhebliche Wachstumsbeschleunigung (LARSON). Eine Zusammenarbeit zwischen Schilddrüse und Hypophyse ist danach zum normalen Wachstum wohl unbedingt notwendig, und es darf deshalb eine gegenseitige Verstärkung ihrer Wirkung an den Erfolgsorganen angenommen werden. Immerhin bleibt noch genauer zu erforschen, ob nicht in den verschiedenen Wachstumsperioden der Einfluß der beiden Drüsen auf das Knochenystem quantitativ verschieden ist.

4. Schilddrüse und Nebennieren.

Gesetzmäßige Beziehungen zwischen den Gewichten der Nebennieren und der Schilddrüse sind nach SCHLIF nicht vorhanden. Trotzdem ist es wahrscheinlich, daß die Schilddrüse mit den beiden in der Nebenniere vereinigten Systemen innig verkettet ist. Atrophie der Schilddrüse soll nach COULAUD eine Zunahme der Rindensubstanz bewirken und Schilddrüsenmangel hat eine vermehrte Lipoidspeicherung zur Folge, während andererseits die Keimschicht der Rinde, die Zona glomerulosa, frühzeitig atrophiert. Bei vermehrter Schilddrüsenfunktion ist der Lipoidgehalt vermindert und dasselbe läßt sich durch künstliche

Schilddrüsenzufuhr erzielen (FR. KRAUS). Auf innige funktionelle Zusammenhänge zwischen Nebennierenrinde und Schilddrüse haben neuerdings MARINE und BAUMANN hingewiesen, indem nämlich die Schilddrüse bei Insuffizienz der Nebennierenrinde die Wärmebildung steigert.

Beim Mark läßt sich eine direkte Abhängigkeit von der Schilddrüse bis jetzt nicht sicher feststellen, da regelmäßige Veränderungen bei Schilddrüsenmangel nicht gefunden werden und auch durch Fütterung mit Schilddrüse nicht zu erzielen sind (FARRANT). Dennoch sind wir über die funktionellen Beziehungen zwischen Schilddrüse und chromaffinem System recht gut unterrichtet, da hier die experimentelle Forschung mit unzweideutigen Ergebnissen die Sachlage geklärt hat. Sowohl im lebenden Tierkörper wie am überlebenden Organ (Arterie) verstärkt das Schilddrüsensekret die Wirkung des Adrenalins (ASHER und FLACK, EIGER), und zwar hat man sich die Wirkung des Schilddrüsenhormons als eine Sensibilisierung der Endorgane für das Adrenalin vorzustellen. Die Schilddrüse fördert also unzweifelhaft die Funktion des chromaffinen Systems, wie es schon EPPINGER, FALTA und RUDINGER angenommen haben. Damit stimmt überein, daß bei Schilddrüsenmangel verminderter Tonus des Sympathikus, erhöhte Toleranz gegenüber Kohlehydraten und andere Symptome bestehen, welche direkt vom chromaffinen System abhängig sind.

Wie andererseits die Nebenniere auf die Schilddrüse wirkt, ist noch wenig erforscht. Die Exstirpation beider Nebennieren soll die Zahl der fuchsinophilen Granula in der Schilddrüse vermehren (MARTINI). Ferner gibt BLACK an, daß Fütterung mit der ganzen Nebenniere den Jodgehalt der Schilddrüse steigere.

5. Schilddrüse und Pankreas.

In bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel wirken Schilddrüse und Inselapparat des Pankreas einander gerade entgegengesetzt, doch sind Veränderungen der LANGERHANSschen Inseln bei Schilddrüsenmangel keineswegs konstant anzutreffen, wenn auch in einigen Fällen eine Hypertrophie gefunden (PRERA, FALTA und BERTELLI, TATUM) und als Folge des Wegfalls einer Hemmung gedeutet wurde. Vermehrte Schilddrüsenfunktion kann ihrerseits zu Schädigung des Inselapparates führen, doch soll Schilddrüsenfütterung auch eine Hypertrophie der Inseln erzeugen können (FARRANT). Bei der starken individuellen Variation der Inseln sind jedoch die Erfahrungen noch viel zu wenig zahlreich, als daß man daraus irgendwie sichere Schlüsse ziehen könnte.

Exstirpation des Pankreas soll nach LORAND, TIBERTI und MARTINI die Sekretion in der Schilddrüse vermehren. Auch KRAUS schließt aus dem histologischen Bild nach der Pankreasexstirpation auf eine erhöhte Tätigkeit der Schilddrüse, indem er nämlich bei der Katze vorwiegend solide Zellmassen oder leere Follikel mit großen hellen Epithelien und ein dünnflüssiges Kolloid fand. Dies gilt jedoch nur für die erste Zeit, denn später wird die Schilddrüse bei den rapid verfallenden Tieren atrophisch.

In neuerer Zeit hat HASHIMOTO den Einfluß der Schilddrüsenfütterung auf die äußere Sekretion des Pankreas studiert, wobei er bei kleinen Dosen einen fördernden, bei großen Dosen hingegen einen hemmenden Einfluß auf die Sekretion des Pankreas feststellen konnte. Thyreoidektomie vermindert die Sekretion des Pankreas. Dabei wirkt aber das Schilddrüsenhormon als ganz unspezifisches Reizmittel auf das Pankreas und läßt sich keineswegs mit dem Sekretin vergleichen. Ob allerdings die Wirkung auf den Inselapparat dieselbe ist, bleibt noch fraglich.

6. Schilddrüse und Keimdrüsen.

Die Wechselbeziehung zwischen Schilddrüse und Keimdrüsen ergibt sich aus den Schilddrüsenveränderungen, welche ihren Ursprung in bestimmten sexuellen Perioden haben, sowie aus den Veränderungen, welche die Schilddrüsenexstirpation einerseits und die Kastration andererseits nach sich ziehen.

Als feststehend kann betrachtet werden, daß die Schilddrüse einen fördernden Einfluß auf das Wachstum und die Differenzierung der Keimdrüsen und der übrigen Geschlechtsorgane besitzt. Auch die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale ist in hohem Maße von der Schilddrüsenfunktion abhängig. Wird die Schilddrüsenentfernung während des Wachstumsalters ausgeführt, so bleiben die Keimdrüsen kindlich oder sie reifen wenigstens nicht vollkommen aus, so daß die Geschlechtfunktionen gar nicht oder nur mangelhaft zustande kommen. An den Ovarien ist Hypoplasie oder kleinzystische Degeneration die gewöhnliche Veränderung, während die Hoden Unterentwicklung und mangelhafte Spermato-genese aufweisen. Auch in dem infantilen Charakter der übrigen Geschlechtsorgane und in der ganz ungenügenden Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale äußert sich das Ausbleiben der hormonalen Reizung seitens der Schilddrüse.

Weniger eindeutig ist der Einfluß der Kastration auf die Schilddrüse. Nach CECCA soll nach Exstirpation der Hoden oder Ovarien die Schilddrüse hypertrophieren, während

TESCIONE nach anfänglich vermehrter Sekretion eine Involution eintreten sah und MARTINI nur eine ganz geringe Abweichung des histologischen Bildes im Sinne einer Hypersekretion feststellen konnte. OKUNEFF fand bei Kaninchen und Ochsen eine Kolloidanreicherung mit Verminderung des Fettes in den Epithelien, später jedoch eine Verdickung des Bindegewebes. Nach KORENTSCHEWSKY sinkt das Schilddrüsengewicht von kastrierten Stieren und Hengsten auf die Hälfte oder zwei Drittel des normalen Gewichtes und hiermit stimmt auch die Angabe von TANDLER und GROSZ überein, daß bei den Skopzen die Schilddrüse abnorm klein ist. Wir dürfen danach die Keimdrüsen als Förderer der Schilddrüsenaktivität auffassen und es ist wohl möglich, daß das Ausbleiben der Verknöcherung der Epiphysen-scheiben nach Kastration von einer verminderten Schilddrüsenfunktion herrührt, während andererseits die persistente Thymus das Längenwachstum begünstigt.

Für die ganze Schilddrüsenpathologie sind nun die physiologischen Einflüsse von seiten der weiblichen Keimdrüsen von größter Wichtigkeit und es ist deshalb nötig, sie etwas ausführlicher zu besprechen.

Während über eine Beeinflussung der Schilddrüse von seiten der männlichen Keimdrüsen unter physiologischen Verhältnissen nur wenig Sicheres bekannt ist, sind die Ausschläge, welche die Änderungen der weiblichen Genitalfunktionen am Volumen der Schilddrüse bewirken, oft so bedeutend, daß sie sogar dem Laien auffallen. Freilich haben Sage und Hebammenweisheit wohl auch hier zu mancher Übertreibung geführt und manches, was im Volke verbreitet ist, hält einer strengen Kritik nicht stand.

Zu den feststehenden Tatsachen gehört zunächst, daß die Schilddrüse zur Zeit der Geschlechtsreife eine bedeutende Vergrößerung erfährt. Daß diese Vergrößerung nicht bloß auf einer Hyperämie, sondern auf einer Massenzunahme des Parenchyms beruht, geht aus den oben angeführten Gewichten der Schilddrüse hervor. Wir haben ja schon darauf hingewiesen, daß sich das Gewicht der Schilddrüse zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr ungefähr verdoppelt. Histologisch findet man in dieser Periode die Zeichen lebhafter Bläschenneubildung durch Sprossung und Faltung des Follikel-epithels. Die Pubertätsvergrößerung der Schilddrüse ist zwar beiden Geschlechtern gemeinsam, doch scheint sie beim weiblichen Geschlecht beträchtlicher zu sein. Neben der Beobachtung der Kliniker spricht hierfür auch der Gewichtsunterschied zwischen den beiden Geschlechtern (16,8 g männlich, 30,1 g weiblich). Manchmal ist die Vergrößerung schon vor dem Eintritt der Menstruation bemerkbar (Struma antemenstrualis HEIDENREICH). Daß in die Zeit der Pubertät nicht selten der Beginn eines echten Kropfes fällt, ist in Kropfgegenden längst bekannt.

Fräglich ist hingegen die Beteiligung der Schilddrüse am Zyklus der Menstruation. Viele Autoren (STEINBERGER, KLOKOW, NOWAK, FALTA, B. MÜLLER, ENGELHORN) sind der Meinung, daß die Schilddrüse zur Zeit der Menses, und zwar hauptsächlich im prämenstruellen Stadium eine vorübergehende Schwellung erfahre, welche auf arterieller Hyperämie beruhen soll. LIÉGEAIS führt einen Fall an, bei dem er durch Messung des Halsumfanges je 2 Tage vor der Menstruation eine deutliche Schwellung feststellen konnte. Doch scheinen solche meßbaren Vergrößerungen der normalen Schilddrüse recht selten zu sein. Wenigstens hat WORONYTSCH, der 53 Frauen vor, während und nach der Menstruation unter genauer Kontrolle des Halsumfanges untersuchte, nur in 4 Fällen eine Veränderung gefunden, welche außerhalb der Fehlergrenze der Messung lag. Zwei Frauen zeigten ein Abschwellen zur Zeit der Menstruation, während bei den 2 anderen mit dem Eintritt der Menses eine Anschwellung erfolgte. Da WORONYTSCH aber auch außerhalb der Menstruation ähnliche Schwankungen im Schilddrüsenvolumen fand, mißt er der menstruellen Beeinflussung der Schilddrüse eine sehr geringe Bedeutung bei und führt die Angaben über menstruelle Schwellung des Halses auf das subjektive Empfinden der Frauen zurück. Häufiger scheint nach WEIDENMANN die menstruelle Schwellung bei Trägerinnen von Strumen zu sein, sie soll 1—2 Tage vor der Blutung und am 1. Tag der Menstruation ihren Höhepunkt erreichen.

Nicht sicher erwiesen ist die Schilddrüsen-schwellung, welche sich im Augenblick der Defloration einstellen soll. Die bei manchen Völkern bestehende Sitte, den jungen Frauen vor und nach der Hochzeit mittels eines Fadens den Halsumfang zu messen und aus einer Verdickung des Halses auf Defloration zu schließen, dürfte zwar nicht ganz unbegründet sein, wahrscheinlich ist aber der Wert dieser Methode bedeutend übertrieben worden, denn die Art der Messung ist wohl kaum exakt zu nennen.

Außer jedem Zweifel steht hingegen die Vergrößerung, welche die Schilddrüse zur Zeit der Schwangerschaft erfährt. Hier handelt es sich nicht um eine rasch vorübergehende Hyperämie, sondern um eine aktive Beteiligung des Drüsenparenchyms, so daß wir mit vollem Recht von einer Schwangerschaftshyperplasie sprechen dürfen. Die oft gebrauchte Bezeichnung „Schwangerschaftskropf“ ist wohl besser zu vermeiden, da sie eine reinliche Scheidung zwischen der rein funktionellen Graviditätshyperplasie und dem endemischen Kropf erschwert.

Daß die Schwangerschaftsvergrößerung manchmal recht erheblich und auf alle Fälle deutlich meßbar ist, haben namentlich FREUND, LANGE, ENGELHORN an einem größeren klinischen Material mit Sicherheit festgestellt. SEITZ gibt an, daß bei $\frac{3}{4}$ aller Schwangeren die Vergrößerung der Schilddrüse nachweisbar ist. Beweiskräftig ist in dieser Beziehung natürlich nur das Material aus einer kropffreien oder kropffarmen Gegend. Immerhin läßt sich nicht selten auch in Kropfgegenden während der Schwangerschaft eine weitere Vergrößerung der Schilddrüse feststellen (v. GRAFF, RÜBSAMEN, B. MÜLLER), welche sich im Wochenbett ungefähr in der Hälfte aller Fälle zurückbildet und demnach wohl hauptsächlich auf Rechnung der veränderten Genitalfunktion zu setzen ist (B. MÜLLER). v. GRAFF betont freilich, daß in seinem Material die Schilddrüsenvergrößerung weit seltener vorhanden war als früher angegeben wurde (nur 49% gegenüber 90% bei FREUND und 54% bei LANGE), ferner waren die meisten Vergrößerungen schon vor der Gravidität vorhanden. Nur 9–15% betreffen vorher normale Schilddrüsen. WEHEFRITZ fand bei Schwangeren ein durchschnittliches Schilddrüsengewicht von 40,6 g, was eine durchschnittliche Zunahme von 15 g bedeutet.

Bei der Geburt erfährt die Schilddrüse eine weitere, oft beträchtliche Vergrößerung, welche wohl allein auf venöser Stauung beruht und sich post partum rasch zurückbildet. Nach FREUND geht übrigens das Schilddrüsenvolumen schon in den ersten drei Tagen des Wochenbettes unter das Volumen der Gravidität zurück, kann sich dann aber vom 7. Tage an infolge der Laktation vermehren. ENGELHORN, v. GRAFF und B. MÜLLER konnten freilich den Einfluß der Laktation nicht bestätigen.

Das anatomische Bild der Schilddrüse scheint makroskopisch durch die Schwangerschaft nur wenig verändert zu werden. Mir ist fast regelmäßig die starke Transparenz der oft vergrößerten Läppchen aufgefallen, doch kann ich natürlich bei der besonderen Beschaffenheit meines Materials nicht sagen, wieviel von diesem Bild auf einen vorher ausgebildeten Kropf fällt. Eine deutliche Hyperämie habe ich nie bemerkt, was aber bei Leichenmaterial nicht viel sagen will.

Histologische Untersuchungen über die Schwangerschaftshyperplasie beim Menschen verdanken wir ENGELHORN. Die Bilder sollen einer Hypertrophie und Hyperplasie der Drüse entsprechen, doch scheint sich nach den kurzen Angaben des Verfassers als gemeinsames Merkmal höchstens zu ergeben, daß das Epithel im Verhältnis zur Kolloidmenge etwas hoch war. Bei einzelnen Fällen wird über Erweiterung der Drüsenbläschen und Wucherung des Epithels berichtet.

Nach meinen eigenen Erfahrungen, die freilich wegen der in Bern herrschenden Kropfendemie nicht ganz eindeutig sind, ist die Schilddrüse während der Schwangerschaft durch den reichlichen Kolloidgehalt der Drüsenbläschen und durch Merkmale der Epithelwucherung ausgezeichnet. Letztere äußert sich darin, daß das Epithel trotz der prallen Kolloidfällung der Bläschen meist nicht abgeplattet, sondern größtenteils kubisch oder niedrig zylindrisch ist. Ferner finden sich nicht selten die von SANDERSON beschriebenen epithelialen Polster in der Wandung größerer Bläschen. Es bilden sich hier zahlreiche junge Bläschen, so daß zwischen älteren größeren Bläschen hier und da ganze Komplexe kleiner Bläschen eingestreut sind. Dabei enthalten die Lymphgefäße da und dort homogene, kolloidähnliche Massen. Das Kolloid der Bläschen zeigt meistens eine dünnflüssige Beschaffenheit. CERNIGLIA gibt an, daß Zellen mit kolloidartigen Tröpfchen und Vakuolen häufiger auftreten als sonst und nach AMATO soll die Zahl der fuchsinophilen Granula erheblich vermehrt sein.

Dieses Bild läßt sich mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß neben der Epithelwucherung, welche zur Neubildung von Bläschen führt, auch eine lebhafte Kolloidsekretion stattfindet. Der reichliche Kolloidgehalt der Bläschen kann keineswegs nur auf Sekretstauung beruhen, da das Epithel fast nirgends eine Abplattung erfahren hat und auch die Sekretausfuhr durch die Lymphgefäße lebhaft im Gange ist. Somit spricht alles für eine funktionelle Mehrleistung der Schilddrüse während der Gravidität. Immerhin wären Untersuchungen an einem größeren Material aus einer kropffreien Gegend sehr wünschenswert.

Der Jodgehalt ist in der Schilddrüse der Schwangeren nach A. KOCHER vermindert, nach NAGEL und ROOS vermehrt, nach FENGER unverändert. Erwähnenswert ist noch, daß die Zufuhr von Jod oder Schilddrüsenpräparaten die Schwangerschaftshyperplasie beim Tier hintanzuhalten vermag (MARINE), was ebenfalls im Sinne der Arbeitshypertrophie in der Schilddrüse der Schwangeren spricht. Merkwürdigerweise hat KNAUS neuerdings den umgekehrten Schluß gezogen. Der Kolloidreichtum und der nach KOCHER verminderte Jodgehalt sollen für eine Hypothyreose sprechen, ebenso der N-Ansatz, die vermehrte Viskosität und die Gerinnungsbeschleunigung des Blutes während der Schwangerschaft. Nun ist aber der Jodgehalt keineswegs stets vermindert und dann ist zu bedenken, daß die vermehrte Schilddrüsentätigkeit wohl wesentlich dem Wachstum des Fötus zugute kommt, so daß der mütterliche Körper durchaus nicht die Zeichen einer Hyperthyreose zeigen muß.

Experimentell ist die Frage der Schwangerschaftshyperplasie zuerst von v. BORZYSTOWSKI in Angriff genommen worden. Er legte bei schwangeren Katzen die Schilddrüse in vivo bloß und konnte in der ersten Zeit der Schwangerschaft eine deutliche Hyperämie und Turgeszenz des Organs feststellen, während in der späteren Zeit kein Unterschied gegenüber dem nicht trächtigen Tier bestand. Eine Gewichtszunahme der Schilddrüse im Verhältnis zum übrigen Körper war nicht nachweisbar.

Hingegen ließen sich deutliche Veränderungen des histologischen Bildes feststellen. v. BORZYSTOWSKI fand prallere Füllung der Follikel und stärkere Färbung des Kolloids. Die Auskleidung der Follikel besteht aus einem niedrigen, dunklen Zylinderepithel. Die Ausfuhr von Kolloid ist gesteigert, da die Lymphgefäße reichlich kolloidähnliche Massen enthalten. Ferner ist der Blutgehalt in der ersten Zeit der Schwangerschaft vermehrt.

Dieses histologische Bild deutet v. BORZYSTOWSKI im Sinne einer Hypersekretion der Schilddrüse. Eine eigentliche Hyperplasie lehnt er ab, da eine zahlenmäßige Zunahme der zelligen Elemente nicht stattfindet. Zwar kommt es zur Bildung kleiner Follikel aus undifferenzierten Epithellagern, aber andererseits nimmt die Zahl der größeren Follikel ab, so daß eine wirkliche Vergrößerung des Organs ausbleibt.

Weitere Untersuchungen an tierischem Material stammen von ENGELHORN. Bei brünstigen und trächtigen Kaninchen und Meerschweinchen war schon makroskopisch eine deutliche Vergrößerung der Schilddrüse nachzuweisen. Mikroskopisch fand sich eine starke Erweiterung der Follikel, kubisches Epithel mit einzelnen Mitosen, frisch sezerniertes reichliches Kolloid in Tröpfchenform. Aus diesem Befund schließt ENGELHORN mit vollem Recht auf eine Hyperplasie der Schilddrüse. Die Hyperplasie beginnt schon in der Brunst, nimmt während der Gravidität fortwährend zu und erfährt nach der Geburt eine Rückbildung, welche nach 3—5 Wochen beendet ist.

Nach ENGELHORNS Ergebnissen zeigen also die tierische und die menschliche Schilddrüse zur Zeit der Gravidität dieselben Veränderungen. Das tierische Material weist wohl noch eindeutiger als das menschliche auf eine Funktionssteigerung der Schilddrüse hin.

Endlich soll die Schilddrüse nach den Angaben einzelner Autoren (HEIDENREICH, SCHÖNLEIN) auch noch zur Zeit des Klimakteriums eine Anschwellung erfahren. Doch liegen diesen Angaben keine ausgedehnten Untersuchungen zugrunde, so daß ihnen gegenüber eine gewisse Skepsis am Platze ist. v. GRAFF, der in neuerer Zeit diese Frage prüfte, kam zu einem völlig negativen Resultat. Immerhin ist die Möglichkeit zuzugeben daß die zur Zeit des Klimakteriums auftretenden Kongestionen eine vorübergehende Schwellung der Schilddrüse bewirken. Doch setzt wohl bald nachher die senile Involution der Drüse ein (FISCHER), welche sogar so stark sein kann, daß sich die Symptome eines leichten Myxödems einstellen können (GLUZINSKI).

Überblicken wir die Gesamtheit der Schilddrüsenveränderungen, wie sie sich während der verschiedenen Perioden der weiblichen Geschlechtsfunktion abspielen, so ergibt sich wenigstens für die Zeit der Geschlechtsreife und Schwangerschaft ein sicherer Zusammenhang zwischen der Schilddrüse und der weiblichen Keimdrüse. Da aber das Ovarium nicht bloß die Schilddrüse beeinflußt, sondern umgekehrt auch die Störung der Schilddrüsenfunktion zu Veränderungen der weiblichen Genitalien führt, ist eine Wechselwirkung zwischen den beiden Organen anzunehmen. Welcher Art diese Wechselwirkung ist, wissen wir freilich nicht bestimmt. FELLNER, der in Ovarium und Schilddrüse zwei gleichsinnig wirkende Drüsen erblickt, ist der Meinung, daß verminderte Funktion des einen Organs eine vermehrte Funktion des andern auslöst, doch lassen sich nicht alle Tatsachen zwanglos in dieses Schema einfügen. So z. B. finden wir sowohl beim Morbus Basedowii als beim Myxödem eine Hypoplasie der weiblichen Keimdrüsen.

Besser gestützt ist hingegen die Erklärung, die ENGELHORN für die Schwangerschaftshyperplasie gegeben hat. ENGELHORN macht für die Schilddrüsenveränderung das Corpus luteum verantwortlich. Die Entwicklung des Corpus luteum hindert die Ovulation, führt also zu einer Hypofunktion des Ovariums und letztere soll nun die Hyperplasie der Schilddrüse vermitteln. In gleicher Weise führt ENGELHORN die Schilddrüsenanschwellung zur Zeit der Geschlechtsreife und der Menses in letzter Linie auf das Corpus luteum zurück. Daß die Hypofunktion des Ovariums tatsächlich die Hyperplasie der Schilddrüse auslöst, sucht ENGELHORN damit zu beweisen, daß er bei kastrierten weiblichen Kaninchen ganz ähnliche, wenn auch nicht so starke Veränderungen fand, wie bei brünstigen und graviden Tieren. Ferner konnte er durch Verabreichung von Ovarialsubstanz bei Schwangeren fast regelmäßig eine Verkleinerung der Schilddrüse erzielen, was aber v. GRAFF nicht bestätigen konnte. Auch die Versuche von ASCHNER scheinen dem zu widersprechen, denn Einspritzungen von Ovarialextrakt ergaben ihm eine Anschwellung der Schilddrüse mit vermehrter Kolloidbildung.

Etwas anders als die Ergebnisse von ENGELHORN lauten auch diejenigen von DEMEL, JATROU und WALLNER, welche nach beidseitiger Ovariectomie bei jüngeren und älteren Tieren nur eine leichte Kolloidvermehrung fanden, welche sie auf verminderten Bedarf des Organismus an Schilddrüsensekret zurückführen. Nur bei gleichzeitiger Thymusimplantation kam es zu einer Epithelneubildung mit Umbau der Schilddrüse. Hingegen meint FURUYA ähnlich wie ENGELHORN einen hemmenden Einfluß des Ovariums auf die Schilddrüse annehmen zu können, indem nämlich bei kastrierten und halbseitig thyreoidektomierten weiblichen Ratten der Schilddrüsenrest bedeutend stärker wächst als bei nicht kastrierten Tieren.

Gestützt wird die ENGELHORNSche Ansicht von der ausschlaggebenden Rolle des Corpus luteum durch die Versuche von KNAUS, welcher nach Einspritzung von Corpus luteum-Extrakt bei Ratten eine Vergrößerung der Schilddrüse mit Kolloidanschoppung sah.

Wenn man nun auch zugibt, daß die verminderte Ovarialfunktion einen gewissen Einfluß auf die Schilddrüse ausübt, so kann dies höchstens für die Gravidität gelten, während zur Zeit der Pubertät von einer Hypofunktion der Ovarien doch kaum die Rede sein kann. Es erscheint mir auch nicht gerechtfertigt, nur die endokrinen Drüsen allein für die Schilddrüsenveränderungen verantwortlich zu machen, denn die andern Organe des Körpers sind mit der Schilddrüse wohl eben so eng verknüpft wie jene. Die Mehrleistung des gesamten Körpers während der Gravidität hat, wie es letzthin auch von SCHMAUCH ausgesprochen wurde, einen Mehrbedarf an Schilddrüsensekret zur Folge. Letzteres

wird zum Stoffwechsel und zum Wachstum des Fötus benötigt, nach SCHMAUCH auch zur vermehrten Aufnahme von Erdsalzen, welche ebenfalls dem Fötus zugute kommen. Auch andere endokrine Drüsen (Hypophysis, Nebenniere) zeigen ja ausgesprochene Hyperplasie während der Gravidität, wohl ebenfalls als Ausdruck gesteigerter Inanspruchnahme. So wird auch die Pubertäts-hyperplasie der Schilddrüse nicht allein von den Genitalien, sondern auch von dem rasch wachsenden Organismus ausgelöst werden. Daß sie beim weiblichen Geschlecht stärker ist, als beim männlichen, kann damit zusammenhängen, daß die früher eintretende und stärker in den Gesamtorganismus eingreifende Geschlechtsfunktion des Weibes auf die Schilddrüse stärker einwirkt als beim Mann. Die menstruellen Blutungen sind an sich schon geeignet, eine lebhaftere Schilddrüsentätigkeit hervorzurufen, wissen wir doch, daß die Schilddrüse für die normale Regeneration des Blutes von großer Wichtigkeit ist. So ist es wohl die Gesamtheit der Körperfunktionen in einer gewissen Periode, welche notwendigerweise zu funktionellen und strukturellen Änderungen der Schilddrüse führt.

9. Veränderungen der Schilddrüse unter verschiedenen physiologischen Bedingungen.

I. Einflüsse von seiten des Nervensystems.

Schon bei Besprechung des Sekretionsprozesses in der Schilddrüse wurde erwähnt, daß die Erregung sekretorischer Nerven durch Pilokarpin morphologische Veränderungen in den Schilddrüsenepithelien hervorrufen kann (ANDERSSON). Von andern Autoren wurde nun versucht, durch unmittelbare Eingriffe an den Nerven ihren Einfluß auf die Thyreoidea zu studieren. Die Versuche betreffen einerseits die Nervi laryngei und andererseits den Halssympathikus.

Elektrische Reizung der Nervi laryngei, welche nach ASHER und FLACK von wesentlichem Einfluß auf Depressor- und Adrenalinwirkung ist, erzeugt beim Hund nach HÜRTHLE keinerlei Veränderungen des histologischen Bildes. Dasselbe negative Ergebnis erhielt BRIAN beim Kaninchen. Nach DURDUFI und PRUSS bewirkt Faradisation eine Hyperämie der Drüse, was wohl durch Reizung von gefäßerweiternden Nerven zu erklären ist. KATZENSTEIN sah nach Durchschneidung der Nervi laryngei vom 50.—75. Tage nach der Operation eine starke Kolloidanhäufung in den Follikeln mit hochgradiger Abplattung des Epithels. Im Kolloid hatten sich zahlreiche Epithelien und deren Zerfallsprodukte angesammelt. Nach dem 75. Tage war das Epithel darmzottenförmig angeordnet, das Kolloid fehlte fast ganz und das Bindegewebe war vermehrt. KATZENSTEIN schließt hieraus, daß die Schilddrüse nach Ausrottung der sie versorgenden Nerven degeneriert, und daß im zweiten Stadium größere Epithelbezirke zugrunde gehen und von den Epithelien kein Kolloid mehr gebildet werden kann. Zur Stütze dieser Ansicht werden auch Beobachtungen von HALE WHITE beim Menschen angeführt. Dieser Forscher sah Atrophie der Schilddrüse bei Druckatrophie des linken Rekurrens infolge von Aneurysmen des Aortenbogens, aber schon der Umstand, daß die Atrophie beidseitig und von sehr starker Sklerose begleitet war, spricht gegen eine trophische Bedeutung der Nerven. Derselbe Autor sah übrigens später bei einseitiger Degeneration des Nervus recurrens eine ganz normale Schilddrüse.

LÜBCKE, der ebenfalls die Nervi laryngei und die Pharyngeusäste beim Hunde resezierte, konnte keine Degeneration des Schilddrüsengewebes finden, obschon

er die Tiere zum Teil über 100 Tage nach der Operation leben ließ. Die Follikel waren vergrößert, das Epithel hypertrophiert, das Kolloid hatte eine Verdünnung erfahren. Das Bindegewebe zeigte eine Verdickung der Fasern. Alle diese Veränderungen führt LÜBCKE auf die arterielle Hyperämie zurück. BIAGI fand nach der Nervendurchschneidung keinen Unterschied gegenüber dem normalen Gewebe, ebenso HORSLEY und MARTINI. Das Ausbleiben der Degeneration in den Versuchen LÜBCKES wird jedoch von KATZENSTEIN dadurch erklärt, daß bei bloß einseitiger Nervenresektion nervöse Anastomosen von der andern Seite her genügen, um die Degeneration zu verhindern. Doch scheint mir auch diese Deutung verfehlt, denn tatsächlich lassen die KATZENSTEINschen Befunde gar nicht die Annahme einer Degeneration zu, vielmehr halte ich die Zotten in den Follikeln für den Ausdruck einer hyperplastischen Wucherung, bei welcher Kolloid verflüssigt und in vermehrtem Maße aufgesaugt wird.

Vagusdurchschneidung hat nach WIENER keinen Einfluß auf die Schilddrüse.

Der Einfluß des Sympathikus auf die Schilddrüse wurde ebenfalls von WIENER studiert. Während die Exstirpation des Ganglion cervicale supremum ein negatives Resultat ergab, erhielt WIENER bei Exstirpation des Ganglion cervicale infimum eine Atrophie der gleichseitigen Schilddrüsenhälfte, kombiniert mit Abnahme des Thyreoglobulingehaltes. WIENER folgert daraus, daß dem Sympathikus ein trophischer und sekretorischer Einfluß auf die Schilddrüse zukommt. Da die Durchschneidung des fünften und sechsten Rückenmarksnerven Atrophie ohne Abnahme des Thyreoglobulingehaltes zur Folge hat, schreibt WIENER den Rami communicantes dieser Nerven einen trophischen Einfluß zu, während die sekretorischen Fasern einen andern Ursprung haben müssen. WIENER ist auch der Meinung, daß die Nervenfasern, welche in den Nervi laryngei verlaufen, nach den Ergebnissen KATZENSTEINs nur sympathischer Natur sein können. Die Nachprüfung der WIENERSchen Versuche durch BISTRITZKY hat ergeben, daß zwar nach Entfernung des Ganglion cervicale infimum eine Abnahme des Gewichtes und des Thyreoglobulingehaltes der betreffenden Schilddrüse eintritt, daß aber Veränderungen des histologischen Baus nicht zustande kommen.

Nach MISSIROLI soll die Herausnahme des Halssympathikus zunächst eine erhöhte Absonderung der Schilddrüsenepithelien mit Vermehrung der Granula und des Kolloids, später aber eine teilweise Degeneration des Epithels verursachen. CASAGLI, der beim Kaninchen das Ganglion cervicale supremum ein- oder beidseitig entfernte, konnte zwar wie MISSIROLI vorübergehend Zeichen einer verstärkten Sekretion feststellen, doch hält er dieselben für eine einfache Folge der Hyperämie, welche sich nach der Durchtrennung der Vasokonstriktoren einstellt. Der Sympathikus soll nach diesem Autor weder eine fördernde noch eine hemmende Wirkung auf die Sekretion haben. Damit stimmt aber nicht überein, daß REDAELLI beim Hunde durch elektrische Reizung des 1. sympathischen Halsganglion eine Steigerung der Sekretion und Zunahme des Kolloids beobachten konnte. Ebenso fand REINHARD bei chronischer Reizung des einen Halssympathikus eine Vergrößerung der entsprechenden Schilddrüsenhälfte mit Vermehrung des Kolloids, während die vollständige Entfernung des Sympathikus eine Verkleinerung des entsprechenden Lappens mit Verminderung des Kolloids zur Folge hatte. SCHILF und HEINRICH vermißten freilich nach Exstirpation des Halssympathikus eine Veränderung der Schilddrüse.

Erwähnt sei noch, daß nach SINAKEWITSCH und OSSOKIN die vasomotorischen Nervenfasern, und zwar Konstriktoren und Dilatatoren durch die Nervi laryngei verlaufen. Letzterer Autor konnte übrigens Vasomotoren für die Schilddrüse auch in den Nervi pharyngei nachweisen.

Die Ergebnisse der Versuche, durch Nervenreizung oder -durchschneidung morphologische Veränderungen an der Schilddrüse zu erzeugen, lauten also zum Teil noch widersprechend. Immerhin dürfte nach den Angaben von WIENER, MISSIROLI, REDAELLI und REINHARD den sympathischen Fasern eine sekretorische Funktion zukommen, während der Vagus eine solche nicht zu besitzen scheint. Höchstwahrscheinlich sind auch die in den Nervi laryngei und pharyngei verlaufenden sekretorischen Fasern sympathischer Natur. In diesem Sinne haben sich neuestens auch CANNON und MAC KEEN ausgesprochen, welche nur bei Reizung des Sympathikus, nicht aber des Vagus einen Aktionsstrom in der Schilddrüse auslösen konnten. Letzterer ließ sich auch nach Durchtrennung der Nervi laryngei bei Reizung des Sympathikus feststellen.

Wenn nun auch die Schilddrüsensekretion vom Nervensystem aus beeinflußt werden kann, so ist sie andererseits wahrscheinlich doch nicht vollständig vom Nervensystem abhängig. Vielmehr wird die Sekretion sich auch ohne nervöse Reizung abspielen können, da ja die Schilddrüse auch auf rein chemische Reize reagieren kann. In ähnlichem Sinne haben sich neuerdings SCHILF und HEINRICH ausgesprochen.

In diesem Zusammenhang sei auch noch erwähnt, daß nach CENI die Schilddrüse vom Gehirn abhängig ist. Zerstörung des Großhirns soll bei Hühnern und Tauben nach 35 bis 90 Tagen eine diffuse kolloide Hypertrophie der Schilddrüse erzeugen. Junge Tiere, welche die Enthirnung 2—3 Jahre überlebten, zeigten, falls sie geschlechtlich infantil geblieben waren, eine Hypoplasie der Schilddrüse, bei guter Entwicklung hingegen fast in der Hälfte der Fälle eine Hyperplasie mit starkem Epithelwachstum (Papillen, reichliches interfollikuläres Epithel) und geringem Kolloidgehalt. Beim Hund kann nach Entfernung eines Großhirnlappens oder nach Entrindung einer Hemisphäre dieselbe Schilddrüsenveränderung wie bei den Vögeln auftreten. CENI schließt daraus, daß bei den Vögeln ein Zentrum für die Schilddrüsenfunktion im Vorderhirn, speziell im Corpus striatum liege, während es bei den Säugetieren im ganzen Hirnmantel verstreut sei. Dieses Zentrum soll eine hemmende, trophodynamische Wirkung auf die Schilddrüse haben. Da aber CENI erwähnt, daß ähnliche hyperplastische Veränderungen wie bei enthirnten Tieren auch bei normalen Hühnern vorkommen und man überdies weiß, wie häufig bei Hunden kropfige Hyperplasien der Schilddrüse sind, so scheint mir die Existenz eines solchen Zentrums noch keineswegs gesichert. DE LISI erwähnt, daß die Schilddrüsenveränderungen nach Enthirnung auch bei kastrierten Tieren auftreten, so daß also der Einfluß des Gehirns auf die Schilddrüse nicht über die Keimdrüsen geht.

Neuerdings haben sich auch KRAUS und HOLZER für eine Beeinflussung der Schilddrüse durch Hirnveränderungen ausgesprochen. Zum Beispiel kann bei primärer Idiotie die Schilddrüse schwer verändert, atrophisch oder sklerotisch sein und gleichzeitiger Zwergwuchs kann von den Defekten im Gehirn abhängig sein.

II. Einfluß der Ernährung.

Neuere Untersuchungen an tierischem Material haben ergeben, daß Menge und Art der Nahrung nicht ohne Einfluß auf das histologische Bild der Schilddrüse sind, und es ist daher geboten, bei allen Versuchen, welche unter bestimmten Gesichtspunkten an der Schilddrüse vorgenommen werden, die Art der Ernährung zu berücksichtigen.

Zunächst ist zu untersuchen, wie sich die Schilddrüse im Hungerzustand verhält. Hierüber liegen Untersuchungen von BARBERA und BRCCI an Kaninchen und Hunden vor. Sie fanden bei Kaninchen nach 7—11 tägigem und bei Hunden

nach 21 tägigem Hungern eine deutliche Verkleinerung der Epithelien, wobei aber das Protoplasma bedeutend mehr zurückgebildet war als der Kern. Im Vergleich zu den Kernen der Nebennierenzellen war die Verkleinerung der Kerne in der Schilddrüse geringer. Die Interzellularsubstanz nimmt im Hungerzustand ebenfalls ab, so daß die Epithelien manchmal durch weite Zwischenräume getrennt sind. Die Kolloidproduktion hört im Hungerzustand nicht auf, ist jedoch weniger lebhaft als bei gut genährten Tieren, so daß zum Teil nur die zentralen Teile der Lumina kolloidhaltig sind. Diese Erscheinung dürfte meines Erachtens freilich eher auf eine allmähliche Resorption des schon gebildeten Kolloids hindeuten.

Etwas abweichend sind die Ergebnisse von MISSIROLI, welcher Kaninchen bis zu 10 Tagen hungern ließ. Er beobachtete nach 5—7 Tagen eine sehr starke Kolloidanhäufung in den Follikeln, die Zellen und ihre Kerne sind infolgedessen sehr klein und die Granula der Zellen sehr spärlich. Nach 10 tägigem Hungern ist die Atrophie der Epithelien aufs äußerste gesteigert, dabei hat aber das Kolloid an Menge etwas abgenommen und ist dichter geworden. Werden hungernde Tiere wieder gefüttert, so ändert sich das histologische Bild schon nach einigen Stunden. Das Epithel ist nach 24 Stunden wieder kubisch und reich an Granula, die Kerne sind größer und chromatinreicher und das Kolloid ist zum großen Teil in den Follikeln verschwunden, während die Lymphgefäße gefüllt erscheinen.

TRAINA und REDAELLI fanden gleich wie MISSIROLI eine Kolloidvermehrung bei hungernden Kaninchen; die Fettkörnchen der Epithelien sollen nach TRAINA keine Veränderung erleiden. Nach NICHOLSON hingegen treten in der Schilddrüse des Meerschweinchens große Fetttropfen auf, nachdem sich vorher die Mitochondrien in Granula verwandelt haben.

Bei hungernden Mäusen und Ratten, die in verschiedenen Zwischenräumen getötet wurden oder nach 2—6 Tagen von selbst starben, konnte ich kein einheitliches histologisches Bild feststellen. Namentlich war der Kolloidgehalt sehr wechselnd, bei einzelnen Mäusen schien er leicht vermehrt zu sein, während die Schilddrüsen der verhungerten Ratten sozusagen gar kein Kolloid mehr enthielten und Desquamation und Degeneration des Epithels zeigten. Da jedoch die Schilddrüsen dieser Ratten vergrößert waren und stellenweise noch Zeichen von Epithelwucherung aufwiesen, halte ich es für möglich, daß sämtliche Veränderungen nicht durch die Inanition, sondern durch kropfige Entartung verursacht waren. Einigermmaßen konstant war bei den hungernden Tieren nur eine leichte Verkleinerung der Epithelzellen und ihrer Kerne, was mit den Befunden von BARBÈRA und BICCI übereinstimmt. Ob mehr oder minder Kolloid vorhanden ist, hängt höchstwahrscheinlich von dem Zustand der Schilddrüse vor der Hungerperiode ab. Die Befunde von MISSIROLI wären wohl so zu deuten, daß im Anfang der Hungerperiode zwar noch Kolloid gebildet, aber nur mangelhaft abgeführt wird, während später bei Verminderung der Sekretion das Kolloid zum Teil resorbiert wird.

Von Interesse ist auch das Verhalten der Schilddrüse bei winterschlafenden Tieren. Es ist ja der Winterschlaf auch eine Art Hungerzustand, wobei freilich das Tier an diesen Zustand durch allgemeine Herabsetzung des Stoffwechsels angepaßt erscheint. PEISER fand nun bei Fledermäusen am Ende des Winterschlafs eine auffallende Armut an Kolloid, letzteres hatte sich meist ins Zentrum des Lumens zurückgezogen. Das Epithel war stark abgeplattet. Bei einem Igel, der vom Oktober bis Februar nichts gefressen hatte, aber nicht in tieferen Winterschlaf verfallen war, zeigte sich zwar auch ein Schwund des Kolloids bis auf ganz geringe Reste, hingegen war das Epithel kubisch oder zylindrisch, jedenfalls höher als bei der Sommerschilddrüse. PEISER schließt auf Grund der Kolloidarmut der Winterschilddrüse, daß die sekretorische Tätigkeit während des Winterschlafs vermindert sei, indem mehr Kolloid abgeführt als produziert werde. In ähnlicher Weise fand ADLER bei winterschlafenden Fledermäusen hochgradige Atrophie und Kolloidschwund, wobei die

Rückbildung schon im Herbst beginnt, im Frühling hingegen neue Follikel gebildet werden. Beim winterschlafenden Igel sind nach ADLER die Epithelien fast platt, das Kolloid ist fast ausschließlich gerbsäurefest, während im Frühjahr das Epithel höher, fast zylindrisch wird und vorwiegend fuchsinsophiles Kolloid sezerniert wird.

Ich selbst habe die Schilddrüsen von zwei winterschlafenden Murmeltieren untersucht, die zu Anfang März ausgegraben wurden. Die meisten Bläschen waren noch voll entfaltet und mit dünnflüssigem Kolloid prall ausgefüllt, nur wenige enthielten gar kein Kolloid oder waren teilweise gefüllt. Das Epithel war kubisch oder leicht abgeplattet, im interstitiellen Gewebe waren nirgends kolloidähnliche Massen zu sehen.

Dieser Befund stimmt nicht ganz mit den Bildern von PEISER und ADLER überein, doch ist es sehr wohl möglich, daß ganz zu Ende des Winterschlafes — die Murmeltiere schlafen ja bis Ende April — auch bei diesen Tieren eine Verarmung an Kolloid festzustellen wäre. Wenigstens deutet die Leere einzelner Follikel in meinen Präparaten auf Resorption des Kolloids ohne genügenden Ersatz hin. Dies stände im Einklang mit den Bildern, die BARBERA und BICCI bei länger hungernden Tieren gesehen haben.

Was nun die Art der Ernährung betrifft, so scheint die Schilddrüse namentlich auf eine einseitige Eiweißnahrung zu reagieren. So fand WATSON bei jungen, nur mit Ochsenfleisch ernährten Ratten nach $1\frac{1}{2}$ —4 Monaten in 3 von 12 Fällen eine Vergrößerung der Schilddrüse, wobei zweimal das Gewicht der Drüse gegenüber der Kontrolle auf das Doppelte gestiegen war. Mikroskopisch konnte er bei fast allen Tieren Wucherung des Epithels, Hyperämie, Verminderung des Kolloids und schleimige Degeneration der Epithelien und des Kolloids feststellen. Was er unter letzterem versteht, ist freilich nicht klar. WATSON konnte sogar bei säugenden Jungen von Ratten, welche mit Fleisch ernährt wurden, eine Beeinflussung der Schilddrüse erkennen, welche sich hauptsächlich in Hyperämie, geringer Bläschenbildung und Mangel an Kolloid äußerte. Nur bei einigen sehr gut genährten Tieren waren kolloidhaltige Bläschen vorhanden. Die Versuche WATSONS wurden später durch TANBERG bestätigt, der die eine Hälfte eines Wurfes junger Ratten mit Fleisch und die andere Hälfte mit Milch und Brot ernährte. Die Schilddrüse der mit Fleisch ernährten Tiere war nach drei Monaten erheblich größer und schwerer als die der übrigen Tiere und auch mikroskopisch war vermehrtes Zellenwachstum nachzuweisen. Wurden junge Ratten übrigens ausschließlich mit Fleisch ernährt, so gingen sie nach 8—10 Wochen zugrunde.

In ähnlicher Weise sah auch MARINE bei Ratten, welche mit Schweineleber gefüttert wurden, eine Hypertrophie mit Vergrößerung der Epithelien und Verminderung des färbbaren Kolloids auftreten, wobei aber merkwürdigerweise nur die 1 bis 3 Tage gelagerte Leber eine Wirkung entfaltete, während ganz frische Leber oder 4 bis 6 Tage alte Leber die Schilddrüse nicht beeinflusste. Dies scheint dafür zu sprechen, daß bestimmte Stoffe, welche nicht während der ganzen Dauer der Autolyse vorhanden sind, auf die Schilddrüse wirken. BURGET erhielt bei Fütterung mit Leber und magerem Fleisch bei erwachsenen Ratten regelmäßig eine Hyperplasie, während junge, noch wachsende Tiere auf diese Diät nicht reagierten. Verstärkt wurde die Hyperplasie der erwachsenen Tiere durch Aufenthalt in schmutzigen Käfigen. Auch TSUJI erhielt durch Fütterung mit Milch und Eidotter eine starke Hyperplasie der Rattenschilddrüse mit Verkleinerung der Follikel und Vergrößerung der Epithelien, ebenso TANABE bei Fütterung mit Fleisch, Endivie und Gerste, wobei kalkreiches Wasser die Hyperplasie begünstigte, Jod hingegen sie verhinderte.

Auch die Schilddrüse des Hundes scheint bei eiweißreicher Kost sehr rasch Veränderungen einzugehen. MISSIROLI fand bei Hunden, die er nach 2-tägigem Hungern 12 Stunden lang mit Hühnereiweiß ernährte, ein hohes Follikel-epithel mit reichlichen Lipoidgranula und großen, bläschenförmigen chromatinreichen Kernen, während manche Follikel kein Kolloid enthielten. Die Kontrolluntersuchung bei hungernden Tieren, sowie bei Hunden, welche mit Fett oder Zucker ernährt worden waren, ergab ein abgeplattetes Epithel mit kleinen Kernen und

sehr starkem Kolloidgehalt der Bläschen. MISSIROLI schließt hieraus, daß die Schilddrüsenfunktion in spezifischer Weise mit der Resorption von Eiweißstoffen in Beziehung stehe. Die histologischen Bilder bei den mit Eiweiß gefütterten Tieren deutet er im Sinne einer vermehrten sekretorischen Tätigkeit. Nach BENSLEY reagiert auch die Schilddrüse des Opossums auf eine reichliche Proteinnahrung mit Hyperplasie.

Im Gegensatz zu MISSIROLIS Befunden sah SCHEPELMANN das Epithel bei mit Cerealien gefütterten Gänsen doppelt so hoch wie bei karnivoren Gänsen und des weiteren hat FORDYCE mitgeteilt, daß die Rattenschilddrüse bei reiner Milchnahrung große, kolloidreiche Bläschen mit kleinen Epithelien zeigt, während bei Darreichung von Milch und Brot die Bläschen kleiner und weniger kolloidhaltig sind und das Epithel zylindrisch wird. Ausschließliche Mehlnahrung verursacht nach WATSON bei jungen Ratten neben allgemeinem Gewichtsverlust ein mehr zelluläres Aussehen der Schilddrüse mit kleineren Bläschen, größeren Epithelien und weniger Kolloid, als man es bei Tieren sieht, welche Milch und Brot erhalten haben.

Die Versuche, die ich selbst an Ratten angestellt habe, haben kein klares und einfaches Resultat ergeben. Je drei Tiere wurden mit Ochsenfleisch, Schweinespeck oder Zucker gefüttert und nach 1, 3 und 15 Tagen getötet. Nur ein mit Fleisch gefüttertes Tier starb am 15. Tage spontan. Das histologische Bild der Schilddrüse zeigte bei den verschiedenen Tieren keine weitgehenden Unterschiede. Namentlich war bei den mit Fleisch ernährten Tieren keine Verminderung des Kolloids und keine Veränderung des Epithels zu konstatieren. Nur die nach 15 Tagen gestorbene Fleischratte zeigte eine starke Atrophie des Epithels, also gerade das Gegenteil von dem, was erwartet wurde. Die mit Speck oder Zucker ernährten Tiere besaßen zum Teil sogar ein höheres Epithel und kleinere Bläschen als die Fleischtiere. Danach scheint also die Rattenthyreoidea auf eine einseitige Eiweißkost auf keinen Fall so rasch zu reagieren, wie dies von MISSIROLI für die Hundeschilddrüse behauptet wird.

WATSON und TANBERG haben nun allerdings die Ernährung mit Fleisch viel längere Zeit durchgeführt als ich. Dabei scheinen aber die Tiere in ihrem Allgemeinzustand zu leiden. Bei ausschließlicher Fleischnahrung gehen sie zugrunde oder nehmen an Gewicht ab. Junge Tiere zeigen ein vermindertes Wachstum (WATSON). Jedoch scheinen die Schilddrüsenveränderungen auch bei Zusatz von geringen Mengen Kohlehydraten zustande zu kommen, wenigstens erhielten die Ratten TANBERGS neben Fleisch noch etwas Heu. Bei zwei Ratten, die während acht Monaten vorwiegend mit Fleisch ernährt wurden, fand ich zwar keine Vergrößerung der Thyreoidea, aber doch eine deutliche Epithelwucherung, bestehend in der Bildung solider Zellhaufen und kleiner Bläschen mit Desquamation.

Danach dürfte also erwiesen sein, daß eine fortgesetzte einseitige Ernährung mit sehr eiweißreichen Nahrungsstoffen doch einen Einfluß auf das histologische Bild der Schilddrüse hat, im Sinne einer gesteigerten Epithelwucherung mit Abnahme des Kolloids. Die starke Vergrößerung der Schilddrüse, die TANBERG beobachtet hat, scheint sogar geradezu zu kropfigen Wucherungen hinüberzuleiten. Offenbar sind es die Abbauprodukte des Eiweißes, die einen funktionellen Reiz auf das Schilddrüsenepithel auszuüben vermögen. Damit stimmt überein, daß bei Fischen (Salmoniden) Hyperplasien und echte Tumoren der Schilddrüse vorwiegend bei sehr eiweißreicher Nahrung entstehen (MARINE und LENHART, GAYLORD und MARSH).

Der Einfluß einer fettreichen Nahrung auf die Schilddrüse ist erst neuerdings von E. und M. MELLANBY und MAC CARRISON studiert worden. Die ersteren Forscher fanden bei jungen Hunden, die mit reichlicher Butter ernährt wurden, eine Hyperplasie der Schilddrüse, während bei Zufuhr von Lebertran als einzigem Fett die Schilddrüse klein und normal blieb. Die Hyperplasie bei Verabreichung von Butter ist jedoch weniger stark, wenn sich die Tiere frei bewegen können. Zu den gleichen Ergebnissen kam MAC CARRISON, der bei Tauben, die er mit viel Butter ernährte, in 65% eine Kropfbildung feststellen konnte. Histologisch zeigten diese Schilddrüsen wenig oder kein Kolloid, hohes Epithel mit Sprossung, kurz ein Bild ähnlich einer Basedowstruma. Auch die Zufuhr

von Ölsäure wirkte in diesem Sinne, während Lebertran, vielleicht wegen seines Jodgehaltes, die Kropfbildung verhinderte. MAC CARRISON nimmt an, daß für die normale Funktion der Schilddrüse eine „Fat-thyroid-jodine balance“ notwendig sei und daß ein Übermaß des Fettes in der Nahrung dieses Gleichgewicht störe und zu vermehrter Funktion der Schilddrüse führe. Seine weiteren Auffassungen werden in dem Kapitel über die Ätiologie des Kropfes noch näher besprochen werden.

Erwähnenswert ist auch der Einfluß der Vitamine auf die Schilddrüse. Bei der experimentellen Polyneuritis der Vögel, bei welcher der Faktor B fehlt, ist der Kolloidgehalt etwas vermindert und einzelne Zellen Nekrobirose (FUNK und DOUGLAS, MAC CARRISON), was also für einen schädigenden Einfluß der Avitaminose sprechen würde. Demgegenüber fand KORENCEVSKY meist „tätige“, d. h. epithelreiche Läppchen ohne Kolloid. Fehlte auch der Faktor A, so waren alle Läppchen „tätig“. Bei Ratten erzeugt Avitaminose (Fehlen des Faktors A oder A und B) eine Atrophie der Schilddrüse (GLANZMANN, HINTZELMANN). Die Atrophie betrifft besonders das Epithel, die Follikel sind verkleinert, doch können einzelne Follikel auch kompensatorisch vergrößert sein (HINTZELMANN). Fehlen des Faktors B macht Verminderung und Abrundung der Mitochondrien (NICHOLSON).

Beim experimentellen Skorbut des Meerschweinchens (Fehlen des Faktors C) ist nach STINER die Schilddrüse stark hyperämisch, oft deutlich vergrößert und zeigt manchmal eine Hyperplasie mit kleinfollikulärem, mehr parenchymatösem Bau.

Erwähnt sei noch, daß nach WATSON bei wildlebenden Ratten recht erhebliche Variationen des histologischen Schilddrüsenbildes vorkommen. Neben dem kolloidreichen Typus, der am häufigsten ist, finden sich auch Drüsen mit kleinen Bläschen und sehr wenig Kolloid und sogar kolloidfreie mit Degeneration und Desquamation des Epithels. Da die Ratten, welche an einem bestimmten Standort gefangen wurden, stets dasselbe Bild darboten, meint WATSON wohl mit Recht, daß die Art der Nahrung die Ursache der histologischen Verschiedenheiten sei.

Auch MAC CARRISON begegnete bei wilden Ratten erheblichen örtlichen Unterschieden, so z. B. sah er in der Ebene mehr den kolloidreichen Typus, in der indischen Hügelgegend hingegen den aktiv sezernierenden Typus mit kleineren Bläschen und höherem Epithel. Er führt die letztere Beschaffenheit auf die vermehrte Beanspruchung zurück, welche die Schilddrüse in höheren Gegenden infolge des Sauerstoffmangels erfährt.

10. Veränderungen der Schilddrüse durch chemische Einflüsse (inkl. Vergiftungen).

Wie andere drüsige Organe reagiert auch die Schilddrüse nicht bloß auf nervöse, sondern auch auf chemische Reize und es ist von vornherein nicht unwahrscheinlich, daß gewisse chemische Stoffe die Sekretion vermehren, andere jedoch vermindern.

Zu den ersteren gehört unbedingt das Jod, dessen innige Beziehungen zu der Schilddrüsenfunktion schon in einem früheren Kapitel behandelt worden sind. Sicher ist, daß kleinere Dosen Jod die Kolloidsekretion anregen und zu einer Speicherung desselben in den Bläschen führen, wobei dieses Kolloid in der Regel eosinophil ist und nur selten basophile Schollen einschließt. Die Bläschen vergrößern sich, ihre Form nähert sich der Kugel und mit zunehmender Kolloid-

anhäufung platten sich die Epithelien ab und die intralobulären Septen werden immer schmaler, wobei auch die Blutgefäße komprimiert werden.

Diese Wirkung des Jods läßt sich besonders deutlich bei der wachsenden und hypertrophischen Schilddrüse nachweisen, sie ist experimentell beim Meerschweinchen (GARNIER), beim Hund (DES LIGNERIS und MARINE, LENHART, BREITNER), bei der Ratte (SASAKI, LANGHANS und WEGELIN, TANABE) und bei den Salmoniden (MARINE und LENHART, GAYLORD und MARSH) festgestellt worden. Die wachsende Schilddrüse wird also durch das Jod in den mehr ruhenden Typus der ausgewachsenen Schilddrüse übergeführt, in welcher für den gewöhnlichen Bedarf genügend Sekret aufgestapelt ist; dabei steigt der Gehalt an Thyreoglobulin (WIENER). Fortgesetzte Jodzufuhr kann freilich nach DES LIGNERIS' Meinung zu vorzeitigem Altern und zur Schädigung der Schilddrüse führen, indem die Zellen wegen ungenügender Blutzufuhr atrophieren und sich nicht mehr zu regenerieren vermögen. Beim Menschen reagiert vor allem auch die hyperplastische Schilddrüse in dieser Weise auf Jodzufuhr, doch sprechen verschiedene Beobachtungen dafür, daß es bei großen Jodgaben zu stärkerem Untergang der Epithelien, zu vermehrter Kolloidresorption und sogar zu entzündlicher Infiltration kommen kann.

Eine dem Jod analoge Wirkung haben die Schilddrüsenpräparate, z. B. das Jodothyryn (v. BRUNS, v. GEORGIEWSKY, BACIELLI, COURRIER). Doch gibt VON BRUNS an, daß hier schon bedeutend kleinere Dosen wirksam sind als beim reinen Jod oder Jodkali. Bei der hyperplastischen Hundeschilddrüse vergrößern sich die Follikel und füllen sich mit reichlichem Kolloid und ebenso sind die Lymphgefäße mit kolloidähnlichen Massen ausgefüllt, so daß also neben der vermehrten Bildung auch eine vermehrte Abfuhr des Sekrets angenommen werden darf (v. BRUNS-BAUMGARTEN). Das überschüssige Epithel der hyperplastischen Drüse aber geht durch Atrophie allmählich zugrunde, wobei das Bindegewebe sich vermehrt und die Wand der Arterien sich verdickt.

Schilddrüsenmedikation verursacht beim Meerschweinchen eine Abrundung der Mitochondrien und später eine starke Verminderung derselben, ebenso wandeln sich nach Injektion von Jodkali die Mitochondrien in Granula um (NICHOLSON).

Während also das Jod die sekretorische Tätigkeit der Epithelien im Beginn anregt, hat es bei fortgesetzter Zufuhr in Dosen, die nicht mehr physiologisch sind, einen schädlichen Einfluß auf das Parenchym, wobei es auch zu vermehrter Resorption des Kolloids kommen kann (BREITNER). Nimmt man mit KOTTMANN an, daß das Kolloid durch die Jodaufnahme stärker dispers wird, so ist die vermehrte Resorption leicht verständlich.

Bei Kaulquappen bewirkt Fütterung mit Schilddrüsensubstanz eine Hypoplasie der Schilddrüse (ROMEIS). Ähnliches sah ich bei jungen Ratten.

Auf alle Fälle ist das in kleinen Dosen zugeführte und die Schilddrüsensekretion anregende Jod imstande, sezernierendes Parenchym zu sparen und damit auch der Kropfentwicklung vorzubeugen, wie das heute schon durch zahlreiche Versuche in großem Maßstab bewiesen ist (Kropfprophylaxe in Amerika und der Schweiz).

Über die Wirkung des zweiten Schilddrüsenstoffes, des Nukleoproteids, auf die Schilddrüse selbst, wissen wir noch sehr wenig. Einzig GRÖBLY hat hierüber Versuche angestellt und kommt zu dem Ergebnis, daß Zufuhr von Nukleoproteid das Schilddrüsenkolloid schwer löslich und kompakt macht und es auf diese Weise vor der Resorption schützt. GRÖBLY ist auch geneigt, die Basophilie des Kolloids auf einen vermehrten Nukleoproteidgehalt zurückzuführen.

Beim Studium des Sekretionsprozesses in der Schilddrüse lag es natürlich sehr nahe, auch Substanzen, welche die Sekretion anderer Drüsen lebhaft

anreizen, wie Pilokarpin und Physostigmin, auf ihre Wirksamkeit zu prüfen. Einige Autoren (v. WYSS, SCHÄFER, ANDERSSON, REDAELLI) haben auch nach Injektion dieser Alkaloide eine Zunahme des Kolloids und vermehrte Sekretion oder wenigstens hydropische Schwellung der Drüsenepithelien (GALEOTTI) festgestellt, und zwar sollen diese nach ANDERSSON chromophobes Sekret liefern. E. SCHMID konnte jedoch bei seinen sorgfältigen Untersuchungen nie einen Unterschied zwischen der pilokarpinisierten und der Kontrolldrüse finden und nach WIENER wird auch der Thyreoglobulingehalt nicht vermehrt, so daß also eine Einwirkung parasympathisch wirkender Substanzen auf die Schilddrüsensekretion noch sehr fraglich erscheint. Nach ROGER und GARNIER wird die Schilddrüse bei akuter Pilokarpinvergiftung nur hyperämisch, während die chronische Vergiftung zur Epitheldesquamation und reichlicher Anhäufung von Kolloid in den Lymphbahnen führt.

Von anderen Alkaloiden wurden Kokain, Morphin, Chinin und Strychnin geprüft (MILLS). Kokain ist unwirksam, Morphin und Chinin vermindern die Aktivität der Schilddrüse und Strychnin bewirkt das Gegenteil. Das Epithel wird nach Strychninzufuhr höher, Kern und Zelleib färben sich blasser und das Kolloid nimmt ab und wird vakuolisiert. Nikotin macht keine Schilddrüsenveränderungen (CRISPINO). Morphin, Pilokarpin und Atropin verursachen eine körnige Umwandlung und die beiden ersteren Gifte auch eine Verminderung der Mitochondrien (NICHOLSON).

Die histologischen Veränderungen der Schilddrüse bei verschiedenen anderen Intoxikationen sind noch wenig studiert. Beim chronischen Alkoholismus des Menschen bewegen sie sich nach DE QUERVAÏN und SARBACH in der Richtung der toxisch-infektiösen Schilddrüsenreaktion, d. h. es kommt zu Kolloidschwund, Epitheldesquamation und Hyperämie. Ähnliches sah ich bei einer Oxalsäurevergiftung. Die experimentelle Alkoholvergiftung ruft im akuten Stadium eine Vermehrung der azidophilen und basophilen Granula und zugleich Hyperämie hervor, während die chronische Vergiftung zu Vermehrung des Bindegewebes führt (SERAFINI). Letzteres kommt auch beim Menschen vor (SCHMIEGELD). Chloroformnarkose bewirkt nach SCAGLIONE zunächst Vermehrung der fuchsinophilen Körnchen und Plasmosomen in den Epithelien, sowie des Kolloids, während nach etwa vier Stunden die Sekretion versiegt und die Epithelien unter Degeneration ihrer Kerne sich abstoßen.

Bei akuter Arsen- und Phosphorvergiftung kommt es zu einer leichten Zunahme des Kolloids und vermehrter Füllung der Lymphgefäße, während die subakute und chronische Vergiftung zur Verminderung des Kolloids und Atrophie der Epithelien führt (MACAGGI).

Dasselbe sah CRISPINO bei akuter und chronischer Phosphorvergiftung, nur fand er auch Desquamation und Nekrose der Epithelien. Nach GURRIERI ist beim Hund das Kolloid vermindert, die Epithelien sind zylindrisch und das Bindegewebe leicht vermehrt, während nach ROGER und GARNIER außer dem Kolloidschwund noch Epitheldesquamation vorhanden ist, die sich bis zur Nekrose steigern kann. Nach NICHOLSON führt die Phosphorvergiftung zur körnigen Umwandlung und Verminderung der Mitochondrien und zur Verfettung der Epithelien.

Blei scheint unwirksam zu sein (CRISPINO), hingegen hat die Verabreichung von Thallium eine Atrophie der Follikel mit Kolloidschwund und Abflachung des Epithels zur Folge (BUSCHKE und PEISER), wobei auch die Hoden atrophieren und das allgemeine Wachstum gehemmt wird.

Demnach hat es den Anschein, daß eine Anzahl von Giften (Strychnin, Alkohol, Chloroform, vielleicht auch Pilokarpin, Arsen und Phosphor) zunächst die Schilddrüsensekretion anregen, daß aber größere Dosen oder längere Zufuhr des Giftes das Parenchym deutlich schädigen und schließlich zur Sklerose führen.

Auch bei Autointoxikationen hat man nach Schilddrüsenveränderungen gesucht. Zum Beispiel soll nach HÜRTHLE der Ikterus nach Unterbindung des Ductus choledochus oder nach Toluylendiaminvergiftung eine vermehrte Sekretion zustande bringen, wobei die im Blute kreisende Galle direkt als Sekretionsreiz wirken soll. Es sollen mehr Kolloidtropfen in den Hauptzellen auf-

treten und zugleich füllen sich die Follikel und Lymphräume stärker mit Kolloid. Bestätigt wurden HÜRTHLES Resultate durch GALEOTTI, der besonders eine Vermehrung der fuchsinophilen Granula fand und eine ähnliche Wirkung durch Gallensäuren hervorbrachte, während andere Substanzen, wie Leuzin, Neurin und Menschenharn die Sekretion hyaliner Schollen anregen und Kreatin, Xanthin sowie faulende Substanzen beide Sekretarten vermehren sollen. Beim Choledochusverschluß des Menschen sah LINDEMANN zahlreiche Vakuolen im Kolloid und vermehrte Füllung der Lymphgefäße, was er ebenfalls als Sekretionssteigerung, und zwar als vermehrte antitoxische Funktion der Schilddrüse deutet. Die Galle soll keineswegs einen normalen Reiz für die Schilddrüsensekretion darstellen. Doch ist zu erwähnen, daß BOZZI nach Choledochusunterbindung keine Schilddrüsenveränderung auftreten sah und daß auch L. R. MÜLLER eine solche für zweifelhaft hält. Ich selbst konnte mich bei Fällen von schwerem menschlichen Ikterus ebenfalls nicht von einer vermehrten Sekretion der Schilddrüsenepithelien überzeugen.

Urämie infolge beiderseitiger Nephrektomie soll beim Tiere die Sekretion steigern und zu Hyperämie und Kolloidvermehrung führen (MARTINI). Bei der menschlichen Urämie wurden jedoch derartige Veränderungen vermißt (SARBACH).

Daß aber die Schilddrüse auf Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung des Blutes, z. B. auf Sauerstoffmangel reagiert, wird durch die Versuche von REICH und BLAUDEL bewiesen, welche nach künstlicher Trachealstenose während 10—21 Tagen bei Ratten eine Abplattung des Epithels mit Kernpyknose, sowie Vermehrung und Eindickung des Kolloids sahen. Die genannten Autoren legen diese Bilder als Herabsetzung der Funktion aus und führen sie namentlich auf eine gestörte Abfuhr des Kolloids zurück. Dabei ist freilich eine anfängliche Steigerung der Sekretion durch Sauerstoffmangel nicht ausgeschlossen. Ähnliche, wenn auch nicht so einheitliche Resultate erhielt DEUCHER. Jedenfalls dürften auch bei manchen menschlichen Kolloidströmen die der Schilddrüse zugeführten Sauerstoffmengen einen wesentlichen Einfluß auf das histologische Bild haben (BREITNER).

11. Veränderungen der Schilddrüse durch physikalische Einflüsse.

I. Einfluß der Temperatur.

Während beim Menschen von Einflüssen der Temperatur auf die Schilddrüse bis jetzt nichts Sicheres bekannt ist — denn die Veränderungen bei fieberhaften Infektionskrankheiten sind viel eher auf Toxinwirkungen als auf die erhöhte Temperatur zu beziehen —, zeigt die Schilddrüse der Kaltblüter ein sehr deutliches Reaktionsvermögen gegenüber Temperaturschwankungen. Die sehr interessanten Versuche von ADLER haben nämlich dargetan, daß Froschlarven, welche andauernder Hitze oder einem Wechsel von Kälte und Hitze oder umgekehrt ausgesetzt wurden, recht verschiedene Schilddrüsen besitzen, wobei auch Wachstum und Metamorphose beeinflußt werden. In Hitzekulturen ist nämlich das Wachstum verlangsamt und besonders die Metamorphose hinausgeschoben, so daß größere Frösche entstehen als in der Norm. Dabei bleibt die Schilddrüse klein. In Kältehitzekulturen hingegen entstehen durch Überwiegen der Wachstumsverlangsamung Zwergfrösche, deren Schilddrüsen einer fortschreitenden Atrophie verfallen. In Hitzekältekulturen endlich überwiegt die Verzögerung der Metamorphose, so daß übergroße Frösche entstehen. Die

Schilddrüse reagiert auf den Eintritt der Kälte mit Wucherung der höher gewordenen Epithelien, intra- und interfollikulärer Bläschenneubildung und Verflüssigung des Kolloids. Sie kann dabei vielfach größer werden als normal.

Aus diesen Versuchen, sowie aus der Beobachtung, daß Froschlarven aus dem Gebirge eine größere Schilddrüse mit kleineren Bläschen besitzen als solche von der Meeresküste (Adria), schließt ADLER, daß die Schilddrüse durch die Außentemperatur direkt beeinflußt wird und jedenfalls einen feinen Regulierungsmechanismus für den Körper darstellt. In der freien Natur spielen freilich außer der Temperatur noch andere Faktoren eine wichtige Rolle.

Bei Warmblütern (Kaninchen, Meerschweinchen und Katzen) hat MILLS ganz ähnliche Veränderungen infolge extremer Außentemperatur beschrieben. Hitze vermehrt das Kolloid und flacht das Epithel ab, Kälte hingegen vermehrt nach Ansicht des Autors die Tätigkeit der Drüse, indem das Epithel höher und heller wird und das Kolloid sich unter Vakuolisierung vermindert. Gerade entgegengesetzt lauten die Angaben von HART, der bei der grauen Hausmaus bei abnormer Wärmewirkung (32—40°) Kollaps der Follikel, hochgradigen Kolloidschwund und Verkleinerung des ganzen Organs sah, während länger dauernde Kälte (4—7°) die Menge und Dichte des Kolloids, sowie die Zahl der Sekretvakuolen im Epithel vermehrte und die Drüse vergrößerte. In seinen Schlußfolgerungen spricht HART freilich dasselbe aus wie MILLS, daß nämlich dauernde Hitzewirkung zur Herabsetzung, dauernde Kältewirkung hingegen zur Steigerung der Funktion führt. In letzterem Fall werden der Stoffumsatz und die Wärmebildung erhöht, während die Hitzede-generation der Schilddrüse gerade das Gegenteil herbeiführt. Vielleicht beruht der Unterschied in den histologischen Befunden von MILLS und HART auf der Verschiedenheit der Versuchsdauer, jedenfalls aber zeigt dieses Beispiel, wie sehr die Deutung der histologischen Befunde bei den einzelnen Untersuchern auseinandergeht und welche Vorsicht bei den Rückschlüssen auf die Funktion geboten ist.

Immerhin darf man HART zustimmen, daß äußere Faktoren dadurch, daß sie die Funktion der Thyreoidea und anderer endokriner Organe verändern, auch den gesamten Organismus zu beeinflussen imstande sind. Ja HART geht soweit, den endokrinen Drüsen auch einen bestimmenden Einfluß auf die Phylogene-se beizumessen, indem sie dazu befähigt sein sollen, äußere Kräfte in innere umzuwandeln. Ob freilich die Einwirkung auf das Keimplasma wirklich neue Typen schaffen kann, muß noch weiter geprüft werden.

In neuerer Zeit hat ADLER auch bei winterschlafenden Säugetieren einen Einfluß der Temperatur auf die Schilddrüse angenommen, indem er Schilddrüsenveränderungen (Schwund des Kolloids, Kollaps der Follikel) hauptsächlich bei solchen Fledermäusen fand, welche der Kälte besonders ausgesetzt waren. Einspritzung von Schilddrüsenextrakt bewirkte beim winterschlafenden Igel vermehrte Atmungshäufigkeit, Steigerung der Temperatur um 27—28° innerhalb 3 Stunden und Erwachen aus dem Schlaf. ADLER schließt aus diesem Verhalten, daß eine Insuffizienz der Schilddrüse beim Winterschlaf hypotonisierend auf das Wärmecentrum wirke, daß aber auch die Atrophie der Schilddrüse für minimalen Stoffverbrauch Sorge.

Nach CRAMER soll experimentelle Hyperpyrexie beim Säugetier starke Hyperämie, hochgradige Epithelabstoßung und Schwund des Kolloids bewirken. Da aber bei diesen Experimenten Tetrahydronaphthylamin verwendet wurde, so ist eine toxische Wirkung nicht ganz ausgeschlossen und ebenso wird im allgemeinen beim Menschen schwer zu entscheiden sein, ob ähnliche Veränderungen der Schilddrüse, wie sie bei fieberhaften Krankheiten auftreten, die Folge der hohen Temperatur oder der toxischen Wirkung der Bakterien sind.

II. Einfluß des Lichtes.

Nach ASCHOFF und SOROUR übt der Grad der Belichtung auf die Schilddrüse einen viel größeren Einfluß aus als die verschiedene Ernährung. Ratten,

welche im Dunkeln gehalten werden, zeigen eine auffallend vergrößerte Schilddrüse, in der das Kolloid dünnflüssig ist oder ganz fehlt und das Epithel auffallend hochzylindrisch wird, so daß fast basedowähnliche Bilder entstehen können. Umgekehrt ist die Schilddrüse bei Ratten, welche dem Licht besonders stark ausgesetzt sind, auffallend klein und atrophisch. Die Wirkung der Dunkelheit scheint aber nur bei genügendem Eisengehalt der Nahrung einzutreten.

Nach Bestrahlung mit der Quarzlampe (täglich während drei Wochen) sah ich bei der diffusen Kolloidstruma eines 13jährigen Mädchens absolut keine regressiven Veränderungen am Epithel, im Gegenteil zeigte dasselbe sehr lebhaftes Wachstum. Das Kolloid war zum Teil verflüssigt.

III. Einfluß der Röntgen- und Radiumstrahlen.

Die Frage, ob das Schilddrüsengewebe dem Einfluß der Röntgen- und Radiumstrahlen unterliegt, ist in der letzten Zeit wegen der Verwendung dieser Strahlen zur Behandlung des Kropfes von Bedeutung geworden. Von vornherein ist anzunehmen, daß die Schilddrüsenepithelien durch kleine Dosen gereizt, durch größere hingegen gehemmt oder sogar geschädigt werden. Tatsächlich hat auch die klinische Beobachtung ergeben, daß nach Röntgenbestrahlung öfters zunächst Zeichen von Thyreoidismus auftreten und daß sich bei Basedowstrumen sogar eine Verschlimmerung des Krankheitsbildes einstellen kann (GILMER, KIENBÖCK). Andererseits ist fortgesetzte starke Bestrahlung sogar imstande, innert kurzer Zeit die Basedowstruma so zu schädigen, daß das klinische Bild des Myxödems entsteht (CORDUA).

Histologische Untersuchungen an bestrahlten Schilddrüsen liegen bis jetzt nur in geringer Zahl vor und auch im Tierversuch ist die Wirkung nur ungenügend erforscht. Die meisten Autoren nehmen rein theoretisch eine Verminderung der Sekretion an, BECK denkt auch an eine Endarteriitis obliterans, die das Parenchym zur Atrophie bringen soll und NEMENOW an eine Neutralisation giftiger Substanzen. KRAUSE und ZIEGLER, PFEIFFER, RAVE fanden in der bestrahlten tierischen Schilddrüse keine Veränderungen, während ZIMMERN und BATTEZ einen völligen Schwund der drüsigen Elemente feststellten. Die sorgfältigen Untersuchungen von REDAELLI ergaben, daß die Röntgenbestrahlung in der Rattenschilddrüse zuerst Hyperämie und verminderte Färbbarkeit der Epithelkerne, dann hydropische Schwellung der Epithelien und des Interstitiums und zuletzt Nekrose und heftige Entzündung (mit Fibrin und Leukozyten) hervorruft. Das Kolloid wird dabei dünnflüssig und stark vakuolisiert. Nach COULAUD bewirkt eine schwache Bestrahlung Verkleinerung der Bläschen und Verminderung des Kolloids, bei stärkerer Bestrahlung kommt es zu Desorganisation des Epithels, wobei die Kerne verschieden groß sind, sich schlecht färben und allmählich zerfallen. Danach üben also größere Röntgendosen einen stark schädigenden Einfluß auf die Schilddrüse aus.

In der menschlichen Schilddrüse fand MURRAY eine diffuse interalveoläre Bindegewebswucherung, die auf Kosten des Parenchyms zustande kommen soll, BREHM eine sklerosierende Entzündung. Ich selbst sah in einem Fall von Struma diffusa parenchymatosa gar keine Veränderungen und in einem Fall von Struma diffusa et nodosa colloides hie und da eine Verdickung der bindegewebigen Septen mit Lymphozyteninfiltration, was vielleicht als Strahlenwirkung gedeutet werden darf. Das Epithel zeigte aber auch hier keine Schädigung.

Die γ -Strahlen des Radiums bewirken nach LAZARUS-BARLOW bei Ratte und Kaninchen eine Verminderung des Kolloids, deren Grad von der Dauer

der Bestrahlung und des Überlebens des Tieres abhängig ist. Das Epithel kann vakuolisiert und seine Kerne können geschrumpft und dunkel gefärbt sein, doch ist es oft auch ausgezeichnet erhalten. Bei der Katze pflegen Veränderungen zu fehlen. Beim Menschen vermag eine längere Radiumbehandlung das Bild der chronischen Thyreoiditis mit Fibrosis und Epithelschwund hervorzubringen (DUFFY).

Aus den spärlich vorliegenden Beobachtungen geht jedenfalls hervor, daß die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Schilddrüse in erster Linie von der Dosierung abhängig ist, daß aber verglichen mit anderen Organen die Schilddrüse keineswegs als sehr radiosensibel gelten kann. Wahrscheinlich ist auch die Beschaffenheit der Schilddrüse selbst von Belang, z. B. werden epithelreiche wachsende Strumen wohl rascher geschädigt als ruhende, kolloidreiche Drüsen. Die Verwachsungen mit der Umgebung, auf welche manche Chirurgen hingewiesen haben, sind auf sekundäre Bindegewebswucherung in der Kapsel zurückzuführen.

12. Mißbildungen.

Die Lehre von den Mißbildungen der Schilddrüse umfaßt bereits eine zahlreiche Kasuistik, doch läßt sich dieselbe nach einheitlichen Gesichtspunkten in eine bestimmte Ordnung bringen. Wir unterscheiden:

1. Vollständige Aplasie des Schilddrüsengewebes.
2. Mangelhafter Deszensus der Schilddrüsenanlage mit Heterotopie von Schilddrüsengewebe in der Zungenwurzel.
3. Partielle Aplasie der Glandula thyroidea.
4. Einfache Hypoplasie.
5. Erhaltenbleiben des Ductus thyreoglossus.
6. Heterotopie von Schilddrüsengewebe im Verlauf des Ductus thyreoglossus (obere Nebenschilddrüsen).
7. Abirrig von Schilddrüsengewebe durch Abschnürung (laterale, untere und intratracheale Nebenschilddrüsen).

Die Gruppen 5, 6 und 7 sind schon in den Kapiteln 4 und 5 besprochen worden, da sie mit der normalen Entwicklung aufs innigste zusammenhängen und zum Teil wegen ihrer verhältnismäßigen Häufigkeit mehr in das Gebiet der Variation als in die eigentliche Teratologie gehören. Hingegen sollen die übrigen Gruppen noch etwas genauer besprochen werden.

I. Vollständige Aplasie des Schilddrüsengewebes.

Die vollständige Aplasie der Schilddrüse, worunter wir den Mangel jeglichen Schilddrüsengewebes verstehen, ist eine sehr seltene Erscheinung. Viele in der Literatur aufgeführte Fälle, welche als kongenitale Athyreosis oder Thyreoaplasie bezeichnet worden sind, gehören, streng genommen, nicht hierher, da bei ihnen heterotopes Schilddrüsengewebe gefunden wurde, wenn auch die Schilddrüse an der normalen Stelle fehlte. Sie sind in die Gruppe 2 einzureihen.

Da das heterotope, hauptsächlich in der Zungenbasis gelegene Schilddrüsengewebe nur in einem Teil der Fälle als makroskopisch sichtbare Bildung auftritt, so ergibt sich, daß nur eine genaue mikroskopische Untersuchung der Zungenbasis und Halsorgane, womöglich auf Schnittserien, den vollständigen Mangel an Schilddrüsengewebe sicherstellen kann. Dieser Forderung genügen nur ganz wenige Fälle, während bei anderen, nur makroskopisch untersuchten,

die Frage unentschieden bleibt, ob totale Aplasie oder nur heterotope Hypoplasie vorlag. Dies gilt z. B. von den Fällen von BOURNEVILLE, CURLING, FLETCHER-BEACH, SCHIFFMACHER, BERNHEIM-KARRER, QUINCKE, HEYN u. a. Bei dem Fall von LANGHANS wurde zwar das Fehlen der Schilddrüse am Hals mikroskopisch sicher festgestellt, hingegen fehlen Angaben über die Zungenbasis.

Ein vollständiger Mangel fand sich in drei Fällen von ERDHEIM, ferner in je einem Fall von PEUCKER, DIETERLE, SCHILDER und RÖSSLE. Höchstwahrscheinlich gehört auch der Fall von MARESCH hierher, bei dem zwar seitlich in der Nähe eines Epithelkörperchens 12 kolloidhaltige Azini gefunden wurden, von denen es jedoch zweifelhaft ist, ob sie tatsächlich Schilddrüsenewebe darstellten. Ebenso liegen die Verhältnisse bei dem Fall von MURATOW. Wichtig ist, daß

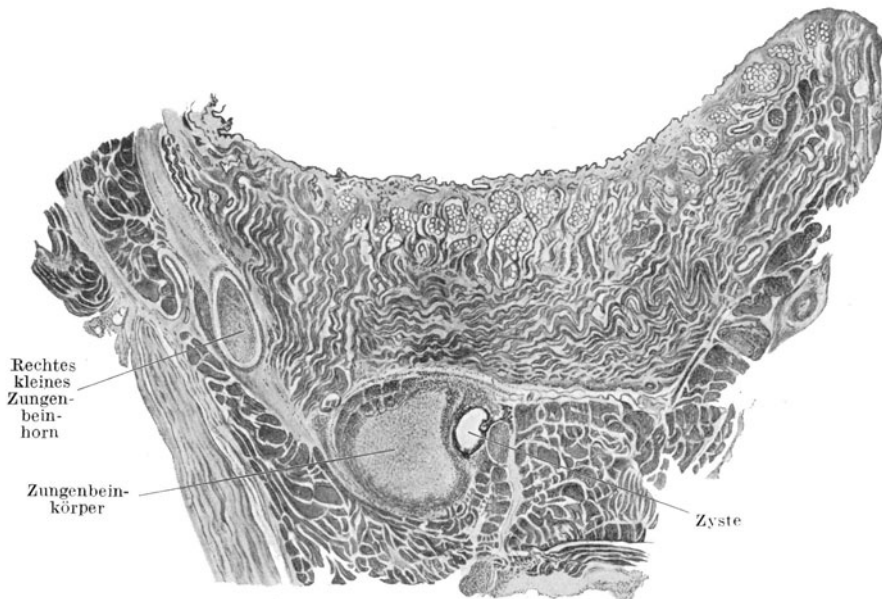


Abb. 14. Vollständiger Schilddrüsenmangel bei einem 20 Tage alten Kind. Zyste am Zungenbein. Lupenvergrößerung.

DIETERLE in seinem Fall auch das Fehlen der Schilddrüsenarterien nachweisen konnte, ein deutlicher Beweis, daß nicht eine intrauterine Schädigung die Schilddrüse zum Verschwinden bringt.

In einem von mir selbst untersuchten Falle (Sekt. Nr. 306, 1915) wurde jegliches Schilddrüsenewebe vermißt, trotzdem die Halsorgane vom Foramen coecum bis zur Bifurkation der Luftröhre auf Schnittserien untersucht wurden. Es handelte sich um ein 20 Tage altes, nur 49 cm langes Kind weiblichen Geschlechts, das an einer Pneumonie gestorben war.

Der Ductus lingualis, der sich nur $2\frac{1}{2}$ mm tief in den Zungenrund einsenkte, war in den oberen Teilen mit mehrschichtigem Plattenepithel, in den unteren mit mehrzeiligem, flimmerndem Zylinderepithel ausgekleidet und verästelte sich nur wenig. Seitlich und in der Tiefe setzten sich an ihn zahlreiche Schleimdrüsen an, während von Schilddrüsenewebe nichts zu entdecken war.

Links neben dem Zungenbeinkörper, in eine kleine Grube desselben eingelagert, fand sich ferner eine Zyste von 1 mm Durchmesser, die sich nach oben allmählich verengte (Abb. 14). Ihre Auskleidung bestand aus einem mehrschichtigen, teils abgeplatteten, teils zylindrischen Epithel, welches stellenweise auch Flimmerhaare trug. In diese Zyste mündeten verschiedene Schleimdrüsen ein und dementsprechend bestand der Zysteninhalt

aus Muzin, dem desquamierte Epithelien beigemennt waren. Schilddrüsengewebe fehlte auch in dieser Gegend vollkommen.

Weiter unten rechts neben dem ersten Trachealring findet sich in dem Winkel zwischen Luft- und Speiseröhre ein oberes Epithelkörperchen von $1\frac{1}{4}$ mm Länge und $1\frac{3}{4}$ mm Breite und Dicke. Es besteht fast ausschließlich aus sehr hellen Zellen mit scharf gezeichneten Zellgrenzen, nur selten färbt sich das Protoplasma einer Zelle blaß mit Eosin. Die Gefäße sind sehr stark gefüllt.

Etwas weiter oben und vorn, ungefähr in der Höhe des unteren Randes des Ringknorpels, findet sich ein Thymusmetamer, das aus mehreren Läppchen von $1\frac{1}{2}$ mm Länge und Breite und $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ mm Dicke besteht. Die Läppchen enthalten meistens nur wenig Rindensubstanz, während das Mark stark entwickelt und reich an Epithelsträngen und Hassalschen Körperchen ist. Das größte der Thymusläppchen steht nun in mehreren Schnitten durch einen breiten Fortsatz in unmittelbarer Verbindung mit der Wand einer buchtigen Zyste (Abb. 15), welche mit einem ein- oder mehrschichtigen, kubischen oder abgeplatteten Epithel ausgekleidet ist. Von dem Epithel dieser Zyste gehen solide oder trichterförmig ausgehöhlte

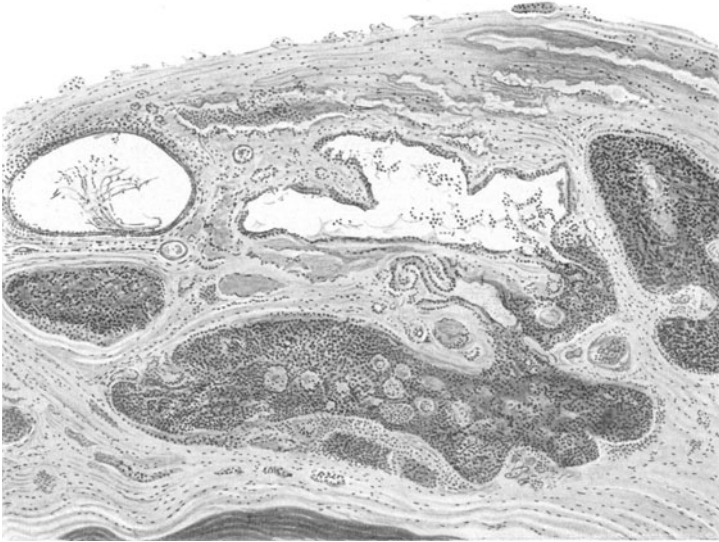


Abb. 15. Vollständige Thyreoaplasie bei einem 20 Tage alten Kind. Oben branchiogene Zysten, im Zusammenhang damit Thymusgewebe, in der Mitte einige tubulöse Drüsen. (Lupenvergrößerung.)

Stränge direkt in das Mark des Thymusläppchens über, während sich das Rindengewebe noch eine Strecke weit unter dem Zystenepithel verbreitet. Im Lumen der Zyste liegen neben desquamierten Epithelien zahlreiche Thymuslymphozyten. Ohne Zweifel handelt es sich hier um eine branchiogene Zyste, deren Epithel das Mark des Thymusgewebes liefert.

Zwischen und dicht neben dem Thymusläppchen erscheinen nun etwas weiter oben neben dem Ringknorpel mehrere kleine Zysten, welche zum Teil buchtige Gestalt besitzen. Die drei größten dieser Zysten haben einen größten Durchmesser von 1 – $1\frac{1}{2}$ mm, sie sind abgeplattet, indem ihr Breitendurchmesser meist nur $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ mm beträgt. Die Auskleidung besteht aus einer oder mehreren Schichten von kubischen oder polyedrischen Zellen, hier und da sind die obersten Zellagen deutlich abgeplattet. Die eine dieser Zysten gibt den oben erwähnten Fortsatz in ein Thymusläppchen ab, während von den anderen drüsige Bildungen ausgehen, die sich an verschiedenen Stellen zu kleinen Drüsenläppchen formieren. In diesen Läppchen liegt hier und da ein zentraler Ausführungsgang, welcher in das Zystenlumen ausmündet und ganz deutlich aus einem zweiseichtigen kubischen oder zylindrischen Epithel nach Art der Speicheldrüsenausführungsgänge zusammengesetzt ist. Diese Ausführungsgänge verzweigen sich stark und gehen in tubulöse Endstücke mit sehr engem Lumen und polyedrischem, ein- oder zweiseichtigem Epithel über. Viele Epithelien besitzen ein so helles Protoplasma, daß man eine Schleimsekretion annehmen kann und es ist auch in einzelnen Ausführungsgängen eine Masse vorhanden, die sich mit Hämatoxylin bläulich färbt. An anderen Stellen liegen mehr solide Stränge und Epithelhäufchen ohne deutliches

Lumen, doch sind hier die Zellen oft etwas gelockert und die Kerne zum Teil pyknotisch, so daß man an postmortale Veränderungen denken kann.

Ferner sind unabhängig von den größeren Zysten dicht neben einzelnen Thymusläppchen ganz kleine Hohlräume mit einschichtigem kubischem oder plattem Epithel vorhanden. Diese Hohlräume gehen an der Peripherie in tubulöse oder alveoläre Zweige über, welche ein kubisches oder zylindrisches Epithel besitzen, dessen Protoplasma sich stark mit Eosin färbt (Abb. 16). Im Lumen dieser Endstücke findet sich eine homogene, kolloidartige, eosinophile Masse, so daß diese Bläschen eine oberflächliche Ähnlichkeit mit Schilddrüsengewebe besitzen. Doch handelt es sich, wie die genaue Untersuchung zeigt, nicht um vollkommen isolierte Bläschen und außerdem ist an zwei Stellen ein unmittelbarer Zusammenhang mit dem Mark der benachbarten Thymusläppchen nachweisbar, so daß es sich also um branchiogene Kanälchen handelt, deren kolloidähnliches Sekret sich wegen Mangel eines Ausführungsganges in dem Lumen der Bläschen und zum Teil auch der etwas größeren Hohlräume angestaut hat

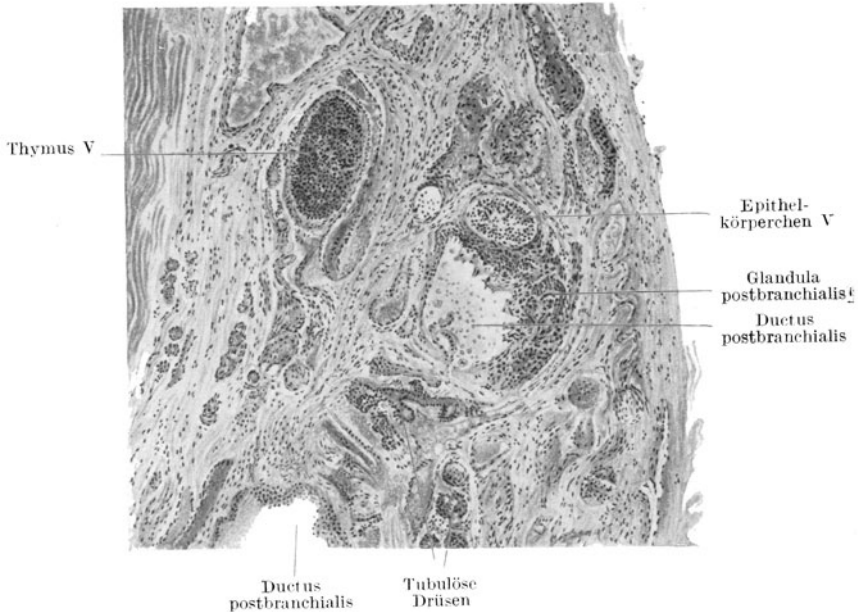


Abb. 16. Vollständiger Schilddrüsenmangel bei einem 20 Tage alten Kind. Post- oder ultimobranchialer Körper mit tubulösen Drüsen. Daneben Thymus V und Epithelkörperchen V. (Lupenvergrößerung.)

Endlich ist noch ein ganz kleines Epithelkörperchen von 120 μ Durchmesser (Abb. 16) zu erwähnen, das dicht neben einer kleinen Zyste liegt und die gleichen hellen Zellen besitzt, wie das obere Epithelkörperchen.

Nach diesem histologischen Befund kann es sich bei den beschriebenen Zysten nur um den post- oder ultimobranchialen Körper handeln, wobei die Zysten als Duktus, die Drüsen als Glandula postbranchialis (GETZOWA) zu bezeichnen wären. Letztere hat zum Teil den Charakter einer Schleimdrüse. An die Zysten sind eine Thymus V und ein Epithelkörperchen V angeschlossen. Einige branchiogene Kanälchen, welche zum Teil in das Thymusmark übergehen, zeigen zwar einen kolloidähnlichen Inhalt, sind aber nicht als echtes Schilddrüsengewebe aufzufassen.

Auf der linken Seite konnte ich entsprechende Bildungen nicht auffinden, doch war die betreffende Gegend bei der Sektion verletzt worden, so daß sich das Fehlen des postbranchialen Körpers leider nicht sicher behaupten läßt.

Die unteren Epithelkörperchen fehlten.

Bei allen diesen Fällen ergab die genaue Untersuchung des Zungengrundes, in welchem ja auch bei normaler Schilddrüse ausnahmsweise Schilddrüsengewebe vorkommen kann (M. B. SCHMIDT), einen vollständigen Mangel an solchem

Gewebe. Hingegen ist der Ductus lingualis voll ausgebildet, ja es kann für die Fälle von vollständigem Mangel fast als charakteristisch gelten, daß der Ductus lingualis eigentümliche geschwulstartige Wucherungen aufweist, welche von ERDHEIM zuerst genauer beschrieben worden sind. Sie sollen weiter unten noch im Zusammenhang besprochen werden.

Die Lebensdauer ist bei vollständigem Schilddrüsenmangel sehr beschränkt, meistens beträgt sie nur einige Monate oder 1—2 Jahre. Eine Ausnahme macht der Fall von RÖSSLE, der eine 28jährige Zwergin betrifft. Bei den Fällen von MURATOW und MARESCH ist ebenfalls eine längere Lebensdauer angegeben (6 resp. 11 Jahre). Sehr auffallend ist das Überwiegen des weiblichen Geschlechts (7 Mädchen, 2 Knaben).

II. Mangelhafter Deszensus der Schilddrüsenanlage mit Heterotopie von Schilddrüsenengewebe im Zungengrunde.

In diese Gruppe gehören die meisten Fälle von sog. Athyreosis. Hier fehlt die Anlage der Schilddrüse nicht, sie vermag sich aber nicht vom Pharynx zu trennen und liefert deshalb nur heterotopes Drüsengewebe in der Zungenbasis, das zugleich in den meisten Fällen der Menge nach ungenügend, also hypoplastisch ist. Die genaueren Verhältnisse, welche die Abschnürung der Drüsenanlage vom Rachen und ihr Herabsteigen hemmen, sind uns noch völlig unbekannt. HAMMAR vermutet, daß die enge Verbindung der Schilddrüsenanlage mit der Gabel des Truncus arteriosus frühzeitig gelöst wird, vielleicht durch einwachsendes Mesenchym und daß dadurch auch die Hypoplasie entsteht, indem die beiden Lappen der Schilddrüsenanlage dann ungenügend ernährt werden. Für die formale Genese mag diese Annahme genügen, die kausale Genese hingegen bleibt uns nach wie vor verborgen.

Daß der Aplasie der eigentlichen Schilddrüse wirklich ein mangelhafter Deszensus der Schilddrüsenanlage zugrunde liegt, geht daraus hervor, daß bei genauer Untersuchung niemals Reste des Duktus an der normalen Stelle der Schilddrüse gefunden wurden. Immerhin kann die Hemmung früher oder später eingetreten sein. Ein Beispiel für die letztere Möglichkeit ist ein Fall von SCHILDER, bei dem ein Processus pyramidalis und eine Glandula praehyoidea gefunden wurden, während Isthmus und Seitenlappen völlig fehlten. Meistens aber wird der Deszensus viel früher gehemmt, so daß die Entwicklung von Schilddrüsenengewebe nur in der Zungenbasis stattfindet, während unterhalb des Zungenbeins jegliches Schilddrüsenengewebe fehlt.

Die Menge des an abweichender Stelle gebildeten Schilddrüsenengewebes ist nun sehr wechselnd. Wir finden in der Kasuistik alle Grade vertreten, von kleinsten Häufchen von Follikeln bis zu makroskopisch hervortretenden Bildungen. So z. B. wurden bei den Fällen von ASCHOFF, MAC CALLUM und MARSHAL FABYAN, GETZOWA und HAMMAR nur kleine Teilchen von Schilddrüsenengewebe mit einem Durchmesser von 2—3 mm gefunden, und ich selbst sah bei 2 Fällen Schilddrüsenläppchen von 4,5 und 7 mm Durchmesser, während UNGERMANN und SCHULTZE kastanien- und walnußgroße Zungengrundtumoren erwähnen, welche fast ausschließlich aus Schilddrüsenengewebe bestanden. Hieran reihen sich große Geschwülste, welche den ganzen Zungengrund einnehmen und wegen Stenose des Rachens und Kehlkopfeinganges chirurgische Eingriffe nötig machen. Doch ist zu betonen, daß diese als Struma baseos linguae bezeichneten Fälle wohl nicht mehr in das Gebiet der reinen Mißbildungen gehören, sondern zu den hyperplastischen Prozessen und echten Geschwülsten zu rechnen sind. Allerdings scheinen sich Hyperplasien und Geschwülste gerade auf dem Boden der heterotopen

Schilddrüsenanlage besonders leicht zu entwickeln, wobei wohl die Übernahme der Funktion der Entstehung von vikariierenden Wucherungen besonders günstig ist. Eine scharfe Grenze läßt sich jedenfalls nicht ziehen. Übrigens sei noch erwähnt, daß nicht bei allen Fällen von sog. Zungenstruma eine Aplasie der Thyreoidea vorhanden ist, denn in den Fällen von GALISCH, STAELIN, ILRAITH, MEIXNER (1) und ONODI wurde die Schilddrüse an normaler Stelle gefunden, und zwar normal, verkleinert (ONODI) oder leicht vergrößert (STAELIN). Hier handelte es sich also nur um akzessorisches, strumös entartetes Schilddrüsen-gewebe in der Zungenbasis. (Näheres im Kapitel Nebenkröpfe.)

Für den innigen Zusammenhang dieser Zungenschilddrüsen mit der Entwicklungsstörung des Ductus thyreoglossus sprechen vor allem jene Fälle, welche eine genaue Untersuchung der ganzen Zungenbasis gestatteten. Besonders wertvoll sind in dieser Beziehung die Befunde von ASCHOFF und ERDHEIM, die später von verschiedenen Autoren bestätigt wurden (DIETERLE, SCHILDER, ZUCKERMANN, HAMMAR). Der Ductus lingualis zeigt nämlich nicht das normale Verhalten, sondern läßt epitheliale Wucherungen der verschiedensten Art aus sich hervorgehen, welche, wie schon erwähnt, auch bei vollständiger Aplasie des Schilddrüsen-gewebes (Gruppe 1) zu den fast regelmäßig wiederkehrenden Erscheinungen gehören. Zunächst wurde meistens auf Sagittalschnitten durch das Foramen coecum eine Gabelung des Duktus gefunden, wobei die beiden Äste einen spornartigen, mit geschichtetem Plattenepithel überkleideten Fortsatz begrenzen. In letzterem finden sich meistens Kugeln von Plattenepithel mit konzentrischer Schichtung. Von den Enden des Duktus zweigen sich nun einerseits solide Plattenepithelstränge mit Schichtungskugeln und kleinen Plattenepithelzysten ab, andererseits schließen sich hier kavernöse Räume an, welche teils mit einschichtigem kubischem oder platttem Epithel, teils mit geschichtetem Flimmerepithel ausgekleidet sind. Ihr Inhalt besteht aus Schleim und abgestoßenen Epithelien und in sie münden nicht selten typische Schleimdrüsen ein. Diese kavernösen Räume sind so zahlreich und liegen so dicht, daß sie mit den normal hier vorkommenden BOCHDALEK'schen Gängen nicht identisch sein können und nur durch Wucherung des Epithels erklärlich sind. ERDHEIM hält diese abnormen Sprossungs- und Abschnürungsvorgänge für eine echte Geschwulstbildung, doch scheint mir dies nicht ganz berechtigt zu sein, denn es ist zu bedenken, daß die Ausbildung des Ductus thyreoglossus und seiner Abkömmlinge unterhalb des Zungenbeins unterbleibt und infolgedessen die vom Duktus ausgehende Gewebsbildung sich auf engem Raume in der Zungenbasis abspielt, so daß sich hier die Produkte des Duktus stark anhäufen müssen. Es sind deshalb diese Epithelwucherungen eher als Gewebsmißbildungen, denn als echte Geschwülste aufzufassen. Dafür spricht auch ihr einnige Vermischung mit den übrigen Geweben der Zunge; es sind nämlich sowohl in den Randteilen als hier und da im Zentrum Muskelbündel anzutreffen und außerdem fehlt eine bindegewebige Abkapselung. ZUCKERMANN erwähnt auch noch eine kleine Knorpelinsel. Daß in ganz seltenen Fällen bei normaler Schilddrüse auch echte Tumoren des Ductus lingualis in der von ERDHEIM beschriebenen Zusammensetzung vorkommen, zeigt der Fall von WAGNER, welcher Metastasen in den regionären Lymphknoten aufwies.

Während nun in den Fällen von vollständigem Fehlen des Schilddrüsen-gewebes die Epithelwucherungen des Ductus lingualis nur aus den genannten Epithelarten bestehen (Fälle von DIETERLE, SCHILDER 1, ERDHEIM 1, 2, 3), kommt es in der Mehrzahl der Fälle von mangelhaftem Deszensus zur Heteroplasie von Schilddrüsen-gewebe in der Zungenbasis, wobei sich solide Zellstränge, Schläuche und fertige kolloidhaltige Follikel unmittelbar an die kavernösen Räume anschließen und zum Teil zwischen denselben liegen. Oft ist die Menge

des Schilddrüsengewebes recht bedeutend (SCHILDER, ZUCKERMANN, eigene Beobachtungen).

Wir können demnach Wucherungen des Ductus lingualis mit und ohne Schilddrüsengewebe unterscheiden. Wenn SCHILDER die letzteren als indifferente Sprossungsprodukte des Duktus bezeichnet, so hat er wohl nicht ganz recht, da doch die Bildung von Schleimdrüsen eine hohe Differenzierung beweist.

Die von UNGERMANN ausgesprochene Vermutung, daß es noch eine dritte Gruppe von epithelialen Bildungen des Zungengrundes, nämlich reines Schilddrüsengewebe ohne sonstige Wucherungen des Ductus lingualis gebe, hat durch den in Schnittserien untersuchten Fall von v. SIEBENTHAL ihre Bestätigung gefunden.

Was nun die funktionelle Wertigkeit des Schilddrüsengewebes in der Zunge anlangt, so scheint dieselbe recht verschieden zu sein. Während bei einem Teil der Fälle das Schilddrüsengewebe die Entstehung eines infantilen Myxödems nicht verhindern konnte (ASCHOFF, MAC CALLUM und MARSHAL FABYAN, SCHULTZE, SCHILDER, ZUCKERMANN, SCHULTZ, v. SIEBENTHAL, eigene Beob.), finden wir bei anderen Fällen gar keine Zeichen von mangelhafter Funktion der Schilddrüse (UNGERMANN). Daß das Schilddrüsengewebe in der Zunge einen vollwertigen Ersatz der normalen Drüse darstellen kann, geht ferner aus den Fällen von SELDOWITSCH, v. CHAMISSO, LINDT und ASCH hervor, bei denen sich nach der Entfernung einer Zungenstruma die typischen Zeichen der Kachexia thyreopriva ausbildeten. Der Fall von ASCH ist deshalb noch besonders interessant, weil neben der exstirpierten Zungenstruma ein Epithelkörperchen lag, dessen Entfernung Tetanie zur Folge hatte. Dieses Epithelkörperchen leitet ASCH von der zweiten Kiementasche ab. Der ungenügenden Schilddrüsenfunktion entsprechend finden wir in der ersten Gruppe nur eine geringe Lebensdauer, da das Myxödem die Entstehung interkurrenter Krankheiten begünstigt. Bei dem Fall von SCHULTZE wurde die Kranke immerhin 26 Jahre alt, hier führten Metrorrhagien den Tod herbei.

Hervorzuheben ist noch, daß auch hier das weibliche Geschlecht ganz überwiegend betroffen ist. WALTHER, der 69 Fälle von Zungenschilddrüsen und Zungenstrumen zusammengestellt hat, fand in diesem Material nur fünf männliche Individuen und auch die beiden Fälle, die ich gesehen habe, betrafen junge weibliche Personen.

Eine weitere Begleiterscheinung des mangelhaften Deszensus des Ductus thyreoglossus, fast ebenso ständig wie die epithelialen Wucherungen in der Zungenbasis, sind die branchiogenen Zysten in der Schilddrüsengegend. (Fälle von MARESCHEK, PEUCKER, ERDHEIM, ASCHOFF, DIETERLE, MAC CALLUM und MARSHAL FABYAN, GETZOWA, SCHILDER, RÖSSLE, ZUCKERMANN, HAMMAR, SCHULTZ, Verf.) Sie sind oft schon makroskopisch als kleine, fast erbsengroße Bläschen seitlich an der Schildknorpelplatte deutlich zu erkennen, in anderen Fällen deckte freilich erst die Untersuchung von Schnittserien ihr Vorhandensein auf. Diese Zysten liegen meist in der Nähe der oberen Epithelkörperchen, sie besitzen manchmal buchtige Gestalt und sind mit einem ein- oder zweischichtigen kubischen Epithel oder teilweise auch mit zylindrischem Flimmerepithel ausgekleidet. In die Zysten münden tubulöse und azinöse Drüsen und Kanälchen mit teilweise gitterförmig angeordnetem Epithel ein. In den Lichtungen kann eine kolloidartige Masse enthalten sein. Einzelne Forscher haben auch echte Schleimdrüsen beschrieben und endlich wird von GETZOWA angegeben, daß in der Nähe der Zysten auch solide Zellhaufen in Form eines klein-alveolären Gewebes vorkommen.

In der Deutung dieser Gebilde gehen die meisten neueren Autoren darin einig, daß sie von dem postbranchialen Körper (sog. laterale Schilddrüsenanlage)

abstammen. Dafür spricht einerseits die morphologische Übereinstimmung der Zysten und Drüsen mit dem postbranchialen Körper der Tiere und menschlichen Föten (VERDUN, FUSARI, HERMANN und VERDUN, GETZOWA), andererseits der Umstand, daß in einzelnen Fällen den Zysten und ihren Anhängseln ein eigenes kleines Epithelkörperchen und Thymusmetamer beigegeben ist. Der zystische Hohlraum würde dem Canalis centralis (PRENANT) des postbranchialen Körpers entsprechen, während die drüsigen Bestandteile als Glandula postbranchialis zu bezeichnen wären (GETZOWA).

Nach anderen Untersuchern (GROSCHUFF, ERDHEIM, SCHILDER, ZUCKERMANN) hingegen stellen Zysten und drüsige Gebilde keine einheitliche Organanlage dar. Die Zysten sollen aus indifferenten Resten der vierten Kiementasche hervorgehen, während die drüsigen Bestandteile, welche z. B. SCHILDER beschreibt, von diesem Autor als echtes Schilddrüsengewebe aufgefaßt und der lateralen Schilddrüsenanlage zugeschrieben werden. Derselben Ansicht ist UNGERMANN.

Der Streit der Meinungen dreht sich also um die von embryologischer Seite noch nicht sicher entschiedene Frage, ob der post- oder ultimobranchiale Körper wirklich einen Anteil am Aufbau der Schilddrüse hat oder nicht. Die sehr genauen Untersuchungen von GETZOWA, namentlich der Befund einer Glandula postbranchialis mit zentraler Zyste bei einem Neugeborenen mit normaler Thyreoidea, scheinen mir jedoch dafür zu sprechen, daß das Epithel der Zysten ein vom Schilddrüsengewebe verschiedenes Drüsensystem hervorzubringen vermag. Letzteres kann freilich dem Schilddrüsengewebe morphologisch sehr ähnlich sein (wie in den Fällen von SCHILDER, MAC CALLUM und MARSHAL FABYAN), doch ist es damit nicht absolut identisch, wie ich mich auch an meinem eigenen Fall überzeugen konnte und wie auch RÖSSLE bestätigt.

HAMMAR will die Tatsache, daß der postbranchiale Körper bei Thyreoplasie meist auf dem Zystenstadium stehen bleibt, damit erklären, daß eine Induktion von seiten der medianen Schilddrüsenanlage wegfällt, dagegen spricht jedoch die Ausbildung einer eigenen Glandula postbranchialis (GETZOWA). Ob der mangelhafte Deszensus der Schilddrüsenanlage dem Fortbestehen des postbranchialen Körpers besonders förderlich ist, erscheint sehr zweifelhaft. Sein häufiges Vorkommen beim Kretinismus (GETZOWA) deutet darauf hin, daß er auch bei normalem Deszensus erhalten bleiben kann und jedenfalls durchaus nicht immer in der medianen Schilddrüsenanlage aufgeht. Nur ist er bei Athyreosis leichter aufzufinden. Von einer ausgleichenden Hypertrophie kann jedenfalls nicht die Rede sein und gerade hierin kommt wohl die funktionelle Verschiedenheit gegenüber dem Schilddrüsengewebe sehr deutlich zum Ausdruck.

Erwähnt sei noch, daß an den oberen Epithelkörperchen hier und da kleine Zysten ohne drüsige Anhänge vorkommen, welche wohl einfache Epithelreste der 4. Kiementasche darstellen (ERDHEIM). Sie entsprechen den branchiogenen Kanälchen, welche KÜRSTEINER am unteren Epithelkörperchen entdeckt hat. Hier kommen sie freilich viel regelmäßiger vor und leiten sich vom Epithel der dritten Kiementasche ab.

Die Epithelkörperchen werden bei Athyreosis stets vorgefunden, allerdings manchmal nur in der Zweizahl, doch waren sie histologisch stets normal. Die Thymus jedoch war in den meisten Fällen kleiner als normal und zeigte in einem Fall von ZUCKERMANN histologisch starke Atrophie, besonders der Rinde, ebenso in meinem Fall und demjenigen von SCHULTZ. HAMMAR findet einen subnormalen Gehalt an Parenchym, und zwar hauptsächlich an Marksubstanz neben schwacher akzidenteller Involution. Man könnte hier an den Wegfall eines fördernden Einflusses von seiten der Thyreoidea denken (HAMMAR), doch ist in diesem Punkte Vorsicht geboten, da der oft starke Marasmus der

Athyreotischen leicht zu akzidenteller Involution der Thymus Anlaß geben kann.

Endlich ist noch die Kombination der Athyreosis mit Mißbildungen anderer Organe erwähnenswert. SCHILDERS Fall wies noch eine Spina bifida, der Fall von W. H. SCHULTZE eine Verdoppelung des Nierenbeckens und zahlreiche pigmentierte Naevi auf. HEYN beschreibt einen Fall mit Defekt der Nasenscheidewand und einen zweiten mit Situs inversus viscerum.

Es kann also die Athyreosis eine Teilerscheinung einer Entwicklungsstörung sein, welche an anderen Organen ebenfalls zum Ausdruck kommt. Auf weitere fast regelmäßig anzutreffende Abnormitäten anderer Organe sei hier nicht eingegangen, sie sind die Folge des Schilddrüsenmangels und sollen an anderer Stelle angeführt werden.

III. Partielle Aplasie der Schilddrüse.

Defekte einzelner Schilddrüsentile sind ziemlich häufig. An bestimmten Stellen unterbleibt die Ausdifferenzierung der Schilddrüsenanlage. Hierher gehört z. B. der nicht seltene Mangel des Isthmus (GRUBER, WEIBGEN, EHLERS, WENGLOWSKI, DUBS). EHLERS konnte diese Anomalie unter 300 Leichen sogar 15mal konstatieren.

Weit bemerkenswerter sind die Fälle von Mangel eines Schilddrüsenlappens. In der älteren Literatur sind derartige Fälle von LUSCHKA, WEIBGEN, EHLERS, WENGLOWSKI, DIETERLE kurz mitgeteilt und neuerdings hat DUBS über vier derartige Fälle berichtet. Ferner haben ERDHEIM und ZUCKERMANN auf wichtige histologische Befunde aufmerksam gemacht, die den Verhältnissen bei mangelhaftem Deszensus des Ductus thyreoglossus entsprechen. ERDHEIM fand nämlich in einem Fall von linksseitiger Aplasie der Schilddrüse in der Zungenbasis eine tumorähnliche Wucherung des Ductus lingualis, welche mit den oben beschriebenen Gewebsmißbildungen völlig übereinstimmte und sogar einige Schilddrüsenfollikel enthielt. Offenbar hatte auch hier die unvollkommene Ausbildung der Glandula thyroidea die Wucherung im Zungengrund ausgelöst. Doch scheinen solche Bildungen bei halbseitiger Aplasie sehr selten zu sein, denn nur noch in einem Fall von ZUCKERMANN war eine schwache Andeutung von Wucherung des Duktus in Form von Epithelkugeln im Sporn des Foramen coecum zu finden.

Regelmäßiger kommen auf der Seite der Aplasie Zysten unterhalb des Ringknorpels vor (ERDHEIM, DIETERLE, ZUCKERMANN), welche den Zysten des postbranchialen Körpers wahrscheinlich entsprechen, aber von ERDHEIM und ZUCKERMANN als einfache branchiogene Zysten gedeutet werden. Selbständiges Drüsengewebe mit Follikelbildung ist bis jetzt an ihnen nicht beobachtet worden.

ZUCKERMANN hebt hervor, daß alle Fälle von halbseitiger Schilddrüsenaplasie die linke Seite betreffen. Die Schilddrüse zeigt als bilateral-symmetrisches Organ in diesem Punkt ganz dasselbe Verhalten, wie gewisse paarige Organe, z. B. Lunge und Niere, bei denen auch die Aplasie auf der linken Seite bei weitem häufiger ist. Eine Erklärung hierfür zu geben, hält schwer, doch ist es mir noch am wahrscheinlichsten, daß eine stärkere Krümmung des Herzschlauches die linksseitige Organanlage unterdrücken kann.

IV. Hypoplasie der Schilddrüse.

Über die einfache Hypoplasie der Schilddrüse ist nur wenig Positives bekannt. Abnorme Kleinheit bei der Geburt ist ganz selten beobachtet worden, so z. B.

von GRUBER bei einem Fall, der zugleich Mikrostomie und Hypoplasie der Thymus und andere Mißbildungen aufwies. Hier war die Schilddrüse in Form von zwei kleinen, vollständig getrennten Läppchen der Trachea angelagert, vom Isthmus fehlte jede Spur. Angeborene Hypoplasie ist auch von DEMME beschrieben, ferner sah Russow bei einem 2¹/₂jährigen myxödematösen Kinde eine abnorm kleine Schilddrüse, deren Seitenlappen nur 1,8 cm lang und 0,1 cm dick waren. Sehr interessant ist auch der Fall von MARCHAND, bei welchem beiderseits neben dem Ringknorpel ein hanfkorngroßes Stück Schilddrüsengewebe und weiter unten ein 12 mm langes plattes Stück ausgebildet waren. Daneben fand sich noch heterotopes Gewebe in der Zungenbasis. Die rudimentäre Ausbildung des Schilddrüsengewebes führte hier zum typischen Bilde des sporadischen Kretinismus, doch erreichte die Patientin immerhin ein Alter von 35 Jahren. Vielleicht gehören auch die Fälle von DOLEGA und PALTAUF hierher. Bei beiden war die Schilddrüse sehr klein und dazu lag Zwergwuchs vor.

Als hypoplastisch sind auch noch jene abnorm kleinen Schilddrüsen zu bezeichnen, welche während der extrauterinen Wachstumsperiode infolge irgendwelcher Hemmungen die normale Größe nicht erreichen. Es handelt sich hier fast immer um Erkrankungen oder Funktionsausfall anderer endokriner Drüsen, wobei die Schilddrüse sekundär in Mitleidenschaft gezogen wird. So bleibt bei frühzeitiger Kastration die Schilddrüse sehr klein (TANDLER und GROSZ) und ebenso fand ich bei einem Knaben mit Dystrophia adiposo-genitalis eine ganz auffallend kleine Schilddrüse. Wahrscheinlich ist auch in einem Falle von GOLDSTEIN die abnorme Kleinheit der Schilddrüse von der hochgradigen Hypoplasie der retinierten Hoden abhängig gewesen. Es ist jedoch klar, daß derartige Hypoplasien nicht mehr in das Gebiet der eigentlichen Mißbildungen fallen.

Eine einseitige Hypoplasie des linken Schilddrüsenlappens mit gleichzeitigem Kropf des rechten Lappens hat ROHDE bei zwei Brüdern beschrieben. Der linke Lappen hatte hier nur die Größe eines Kirschkerns und war von einer ganz feinen Arteria thyreoidea superior versorgt, während die Arteria thyreoidea inferior fehlte. Daß die Hypoplasie links saß, stimmt gut damit überein, daß auch die vollständige Aplasie eines Lappens bisher bloß links beobachtet worden ist. Hypoplasie eines Schilddrüsenlappens bei Hund und Ratte sah SCHILDER.

13. Regressive Prozesse.

I. Degenerative Veränderungen des Epithels.

a) Kernveränderungen. Die leichteste Veränderung äußert sich in einer Störung der Kernplasmarelation und führt zum Auftreten von abnorm großen Kernen (ISENSCHMID, LANGHANS und WEGELIN), deren Chromatinstruktur entweder normal ist oder sich durch eine gewisse Aufhellung kennzeichnet. Solche Kerne erreichen einen Durchmesser von 8–15 μ und finden sich namentlich in diffusen, parenchymatösen Strumen des kindlichen und erwachsenen Alters. Daß sie eine regressive Erscheinung sind, ergibt sich wohl daraus, daß zwar der Kern die Fähigkeit des Wachstums besitzt, sich aber nicht mehr zu teilen vermag, nachdem er eine gewisse Größe überschritten hat. Manchmal ist die Vergrößerung der Kerne mit einer Verklumpung des Chromatins verbunden, wobei dann auch die Form der Kerne sehr unregelmäßig werden kann. Solche große, dunkle Kerne findet man in der senil-atrophischen Drüse und im atrophischen Gewebe in der Nähe von Adenomknoten, sowie in großer Zahl in den atrophisch-sklerotischen Schilddrüsen von Kretinen.

Neben abnorm großen Kernen kann man manchmal auch mehrkernige epitheliale Riesenzellen antreffen (PERRIN DE LA TOUCHE und DIDE,

eigene Beobachtung), wie sie ja in anderen Drüsen (Niere, Leber) bekannt sind. Die dicht gehäuftten Kerne haben meistens eine schöne bläschenförmige Struktur, sind nur wenig kleiner als normale Kerne und entstehen jedenfalls durch amitotische Teilung, während das Protoplasma sich nicht zu teilen vermag. Solche Riesenzellen kommen in diffusen parenchymatösen Strumen vor, bei der Ratte noch häufiger als beim Menschen.

Aufquellung der Kerne mit Verminderung und Auflösung des Chromatins sieht man in stark atrophischen Drüsen, manchmal bis zu dem Grade, daß nur noch die Kernmembran Hämatoxylin annimmt. Findet in einem solchen geblähten Kern sekundär eine Entquellung statt, so legt sich die Kernmembran in Falten, so daß oft ganz eigentümliche Figuren entstehen.

Pyknose der Kerne ist sehr oft zu sehen, doch muß eine annähernd gleichmäßige Pyknose der meisten oder aller Epithelkerne, wobei sie klein, rund und dunkel gefärbt erscheinen, stets den Verdacht auf kadaveröse Veränderungen erwecken. Sehr oft ist in diesem Falle das Epithel vollständig abgestoßen. Hingegen sieht man öfters Kernpyknose in Epithelien, welche durch Dehnung seitens des Bläscheninhaltes stark abgeplattet sind. Die Kerne erscheinen dann in der Seitenansicht stark zusammengedrückt und sehr dunkel, aber auch in der Flächenansicht sind zwischen schön bläschenförmigen Kernen einzelne geschrumpfte, zackige, gleichmäßig dunkelgefärbte Kerne vorhanden, so daß die Pyknose nicht etwa optisch vorgetäuscht wird. Sogar zwischen kubischen Epithelien kann man einzelne pyknotische, geschrumpfte Kerne antreffen, welche wahrscheinlich absterbenden Zellen angehören. In größerer Zahl treten sie in atrophischen Schilddrüsen auf und endlich ist die Pyknose in desquamierten Epithelien eine sehr häufige Erscheinung.

Von der Pyknose ist oft nur ein kleiner Schritt zur Karyorrhesis, bei welcher der untergehende Kern in einzelne kokkenähnliche Chromatinkörner zerfallen ist. Auch dies sieht man hauptsächlich in hochgradig atrophischen Drüsen, sowie hier und da in abgestoßenen Epithelien.

b) Protoplasmaveränderungen. Schon oben wurde hervorgehoben, daß LANGENDORFF und HÜRTHLE innerhalb des Epithelbelags der Follikel beim Hunde Kolloid- und Hauptzellen unterscheiden, wobei erstere ein dichter gekörntes und schließlich fast homogenes Protoplasma besitzen sollen. In der menschlichen Schilddrüse ist zwar ein deutlicher Unterschied zwischen diesen beiden Zellarten nicht vorhanden, aber auch hier erfährt z. B. bei starker Abplattung der Zellen das Protoplasma oft eine Verdichtung und verliert in Altmann-Präparaten seine körnige Beschaffenheit (glasige oder hyaline Degeneration von PERRIN DE LA TOUCHE und DIDE). Da hiermit meist eine starke Kernpyknose verbunden ist, so ist es fraglich, ob solche Zellen zum normalen Zustand zurückkehren und die Absonderung wieder aufnehmen können.

Als leichtesten Grad der Zellschädigung hat NICHOLSON eine Umwandlung der Mitochondrien in runde Körner bei sehr verschiedenen äußeren Einwirkungen (Arterienligatur, Hungern, Vergiftungen) beschrieben. Zugleich vermindern sich die Mitochondrien bei lokaler Anämie und im Hungerzustand sehr stark.

Ob in den Schilddrüsenepithelien eine trübe Schwellung entsprechend derjenigen in den Leber- und Nierenepithelien vorkommt, ist schwer zu entscheiden, da die normalerweise vorhandenen Fetttröpfchen einen großen Teil des Zelleibes einnehmen. Immerhin sieht man z. B. bei akuten Infektionskrankheiten manchmal eine Schwellung des Protoplasmas mit Kuppenbildung gegen das Lumen, doch hängt dies vielleicht eher mit vermehrter Sekretion zusammen. PERRIN DE LA TOUCHE und DIDE sprechen von einer parenchymatösen Degeneration, bei welcher die Zellen geschwellt und feingekörnt sein sollen.

Pathologische Verfettung ist ebenfalls in den Schilddrüsenepithelien nur schwer mit Bestimmtheit zu erkennen, da, wie wir gesehen haben, die Fettkörnchen einen ganz normalen Bestandteil des Epithels bilden (ERDHEIM, HÄBERLI, ARNDT) und mit dem Alter an Zahl und Größe zunehmen. Die Frage ist nur, ob dieses Fett, das hauptsächlich aus Lipoiden oder Fettgemischen besteht, unter pathologischen Verhältnissen eine starke Zunahme erfährt. Die von HÄBERLI in dieser Richtung angestellten Untersuchungen hatten ein vorwiegend negatives Ergebnis, indem weder bei Marasmus noch bei Fettleibigkeit und auch nicht bei Anämie, akuten oder chronischen Infektionskrankheiten ein stärkerer Fettgehalt gefunden wurde, als der betreffenden Altersstufe entsprach. Nur bei Kreislaufstörungen mit anhaltender Stauung in der Schilddrüse fand HÄBERLI regelmäßig eine über das Normale hinausgehende Fettmenge (von ARNDT nicht bestätigt). In neuerer Zeit haben nun freilich FUKUSHI und EGUCHI die Behauptung aufgestellt, daß bei Arteriosklerose, Karzinom, Eiterungsprozessen, Schrumpfnieren, Tuberkulose und akuten Infektionskrankheiten am meisten Fett in der Schilddrüse zu finden sei und daß ein Teil dieses Fettes infolge der Krankheit abgelagert werde. Doch geht schon aus dem Umstand, daß bei Arteriosklerose und Karzinom die Verfettung am stärksten war, die überragende Bedeutung des Alters hervor und dasselbe ergibt sich aus der Tabelle, in welcher die genannten Verfasser die Grade der Verfettung nach dem Alter geordnet haben. Individuelle Unterschiede in der Raschheit des Alterns, in der Lebhaftigkeit des Stoffwechsels mögen bewirken, daß auch in ein und derselben Altersstufe die Fettmenge ziemlich stark schwankt. Daneben aber möchte ich nicht bezweifeln, daß auch eine durchaus pathologische Verfettung in der menschlichen Schilddrüse vorkommt, z. B. sieht man in den atrophischen Schilddrüsen junger Kretinen oft eine äußerst starke Verfettung, deren degenerative Natur aus den gleichzeitig vorhandenen schweren Kernveränderungen mit aller Deutlichkeit hervorgeht. Im Experiment bewirkt die Phosphorvergiftung eine deutliche Verfettung (NICHOLSON).

Die Fettkörnchen, welche bei geringer Zahl und Größe nur den gegen das Lumen gerichteten Teil des Zelleibes einnehmen, können bei hohen Graden der Verfettung fast Kerngröße erreichen und sich so im ganzen Zelleib verteilen, daß sie sogar den Kern verdecken. Bei alten Individuen enthalten sie zugleich gelbbraunes Pigment. Besonders stark ist die Verfettung auch in abgestoßenen Epithelien, die durch die vorspringenden Fetttropfen oft Maulbeerform annehmen und stark vergrößert sind. Hier handelt es sich unzweifelhaft um eine degenerative Verfettung, da die Kerne solcher Zellen stark geschrumpft sind. Ferner findet man in der Nähe solcher Zellen, manchmal aber auch ohne Desquamation, oft freie Fetttropfen im Kolloid.

Nekrose der Epithelien kommt in ausgedehnterem Maße vor allem in den seltenen anämischen Infarkten, ferner in der Nähe von Abszessen vor. Einzelne Epithelien können bei Desquamation der Nekrose verfallen, sie zeigen dann meistens ein sehr dichtes, stark azidophiles Protoplasma und einen pyknotischen oder stark abgeblästen Kern. Derartige, auf einzelne Zellen beschränkte Nekrosen sah z. B. VALENTIN bei schwerer Verbrennung.

Eine höchst eigentümliche Epitheldegeneration hat PETTAVEL bei einem 10 Tage alten, an Purpura verstorbenen Kinde beschrieben, dessen Mutter ebenfalls an Purpura litt. In der leicht vergrößerten Schilddrüse fanden sich herdwiese in den Follikeln sehr große Zellen von 20–25 μ Durchmesser mit vakuolärem Protoplasma und großen, meist dunklen, oft ganz bizarr geformten Kernen. Ferner ließen sich bei Färbung mit Kreysl violett in Kernen und Protoplasma feine, rotviolett gefärbte Körnchen darstellen. Diese großen Zellen lagen zum Teil noch innerhalb des Epithelbelages der Bläschen, zum Teil füllten sie das

Lumen der Bläschen aus. Über ihre Natur und Genese konnte sich PETTAVEL nicht näher aussprechen, sie erinnern aber durchaus an die protozoenartigen Gebilde in den Harnkanälchen Neugeborener, wie sie z. B. von J. MÜLLER beschrieben worden sind und für welche er Syphilis als ätiologischen Faktor vermutet. Ob die im Protoplasma vorhandenen Körnchen aus dem Kern ausgetretene Chromatinbestandteile oder evtl. Kokken waren, ließ sich in PETTAVEL'S Fall nicht entscheiden.

II. Atrophie.

Die einfache Atrophie ist eine erworbene Verkleinerung der Schilddrüse, in deren Verlauf es zu einer Volumsabnahme und einem teilweisen Untergang der Drüsenzellen kommt und zumeist auch das aufgespeicherte Kolloid abnimmt. Dabei verhält sich das Stützgewebe passiv, d. h. es zeigt im mikroskopischen Bild höchstens eine relative Zunahme, ja es gibt vielleicht auch Fälle, in denen das Bindegewebe mit dem Parenchym atrophiert. Hierdurch unterscheidet sich die einfache Atrophie von der Sklerose, die freilich auch sehr häufig mit einem Untergang des Parenchyms verbunden ist, so daß zwischen den beiden Prozessen keine scharfe Grenze zu ziehen ist.

a) Senile Atrophie. (Die Schilddrüse des Greisenalters.)

Gleich wie andere Organe des menschlichen Körpers verfällt auch die Schilddrüse nach dem 50. Lebensjahr einem Rückbildungsprozeß, der sich im eigentlichen Greisenalter, d. h. ungefähr vom 65. Jahr an, besonders bemerkbar macht und ähnlich wie bei Herz, Leber und Nieren zu einer sehr erheblichen Verkleinerung des Organs führen kann. Ob diese senile Atrophie der Schilddrüse derjenigen der anderen Organe genau parallel geht, ist freilich noch nicht festgestellt.

In der älteren Literatur finden sich nur vereinzelte Angaben über die Altersveränderungen der Schilddrüse (L. MÜLLER, HORSLEY, WÖFLER, PILLIET, ZIEGLER, ORTH, DE QUERVAIN). Die Autoren stellten im wesentlichen eine Verkleinerung der Bläschen und eine Vermehrung des Bindegewebes fest. In neuerer Zeit hat CLERC an einem umfangreicheren Material die senile Rückbildung studiert, wobei sich wesentliche Unterschiede gegenüber der Schilddrüse des mittleren Alters ergaben.

Sehr deutlich ist vor allem die Abnahme der Größe und des Gewichtes jenseits des 50. Lebensjahres (KLOEPPPEL, CLERC). Die Verminderung des Volumens betrifft im allgemeinen das Organ ziemlich gleichmäßig, doch kann der Isthmus besonders stark betroffen sein, so daß er nur noch als dünner Strang erscheint. Sprechend sind die Zahlen für die Gewichte in den verschiedenen Lebensaltern. Während für die norddeutschen Drüsen um das 40. Lebensjahr herum das normale Gewicht etwa 28 g beträgt, fand CLERC nach dem 50. Lebensjahr nur noch ein Durchschnittsgewicht von 22,7 g. Bei besonders starker Atrophie kann das Gewicht sogar unter 10 g heruntergehen. In kropfbehaffeten Gegenden läßt sich freilich bei den meisten Personen eine solche Gewichtsverminderung wegen der zahlreichen und großen Adenomknoten nicht feststellen. Makroskopisch fällt bei der senilen Schilddrüse meistens auch eine Verbreiterung der Bindegewebszüge und eine dunkel-braungelbe Verfärbung der Drüsenläppchen auf. Die Konsistenz ist sehr derb.

Die mikroskopischen Veränderungen betreffen sowohl das Parenchym als auch das Stroma. Am Parenchym macht sich fast durchwegs eine Verkleinerung der Bläschen bemerkbar, so daß nach CLERC der durchschnitt-

liche Durchmesser nur noch 75—90 μ beträgt gegenüber 250 μ im mittleren Lebensalter. Stellenweise können sogar die Bläschen vollkommen verschwinden und an ihre Stelle treten dann Haufen und Stränge mit meist locker gelagerten durcheinander gewürfelten Epithelien. Letztere zeigen an diesen Stellen sowohl als auch in den kleineren Bläschen sehr häufig Degenerationserscheinungen, indem namentlich Pyknose der Kerne auftritt. Auffallend sind ferner in den kleinen Bläschen Epithelien mit hellem Protoplasma und sehr großen, zum Teil verklumpten Kernen. Solche große Kerne deuten wohl, ähnlich wie die abnorm großen Kerne in der Umgebung von Myokardschwelen, eine gewisse Schädigung der betreffenden Zellen an. Bilder, welche auf Neubildung von Bläschen hindeuten, vermißt CLERC in den senilen Schilddrüsen fast ganz. Nur an Stellen, wo kleine Adenomknoten oder knotige Hyperplasien sich zu bilden im Begriffe sind, findet man sie häufiger. Die Entstehung derartiger Wucherungen ist wahrscheinlich als Ausgleich für den Untergang zahlreicher Drüsenbläschen zu deuten, sie sind auch in kropffreien Gegenden nicht selten (BORBERG).

In den Epithelien findet mit zunehmendem Alter auch eine ausgesprochene Vermehrung der Lipoidsubstanzen und des fetthaltigen Pigments statt. Die gelben und bräunlichen Körnchen sind größer und zahlreicher als in früheren Altersstufen und füllen manchmal den Zelleib der Epithelien ganz aus. Auf ihre starke Vermehrung ist die schon makroskopisch auffallende braungelbe Farbe der senilen Schilddrüsen zu beziehen. Im BIELSCHOWSKY-MARESCH-Präparat reduzieren sie Silber, werden jedoch durch Wasserstoffsperoxyd nur wenig gebleicht. Die Pigmentkomponente scheint also dem Melanin nahe zu stehen.

Im Kolloid findet eine starke Eindickung statt, indem stark glänzende basophile Klumpen auftreten, die nicht die geringsten Zeichen von Retraktion aufweisen. Mit dieser Eindickung hängt wohl auch das ziemlich häufige Vorkommen der von GÜNTHER beschriebenen Kolloidkristalle zusammen. Kolloid in den Lymphgefäßen ist seltener als in den früheren Altersstufen.

Sehr ausgesprochen ist fast immer eine Sklerosierung des Organs, welche hauptsächlich durch Verbreiterung der interlobulären Septen zustande kommt, wobei aber auch das intralobuläre Bindegewebe eine Vermehrung erfahren kann. In manchen Fällen findet sich auch eine Lymphozytenansammlung in Form von kleinen Häufchen, die höchstwahrscheinlich an solchen Stellen auftreten, wo Teile des Parenchyms zugrunde gehen. Sklerose der Arterien ist nach CLERC vom 50. Jahre an stets nachweisbar. Namentlich trifft man sehr häufig neben der Verdickung der Intima auch eine Verkalkung der Membrana elastica interna an.

Alle diese Veränderungen lassen also erkennen, daß die senile Atrophie der Schilddrüse auf einem Schwund des Parenchyms und einer Vermehrung des Stromas beruht. Ob letztere absolut oder nur relativ ist, ist allerdings schwer zu entscheiden. Auf alle Fälle dürfte auch hier, wie in andern Organen, der Untergang des Parenchyms der Sklerosierung vorangehen, da die Degenerationszeichen der Epithelien oft auch in Drüsen gefunden werden, deren Stroma nicht oder kaum vermehrt erscheint.

Etwas schwierig ist die Frage nach der funktionellen Bewertung der senilen Schilddrüsenatrophie zu beantworten. Nachdem man einmal eine gewisse Ähnlichkeit im Symptomenkomplex des Myxödems und der Alterskachexie wahrgenommen hatte (HORSLEY), konnte es nicht ausbleiben, daß auch die Atrophie der Schilddrüse als Ursache der Senilität beschuldigt wurde (VERMEHREN, LORAND). Aber abgesehen davon, daß diese Betrachtungsweise sehr oberflächlich ist, bestehen auch anatomische Unterschiede zwischen Alterskachexie und Myxödem.

So z. B. hat schon EWALD betont, daß die Atrophie des Intestinaltrakts beim Myxödem fehlt, ferner haben wir bei der Alterskachexie keine Hypophysenvergrößerung. Es kann demnach die Atrophie der Schilddrüse keinesfalls als Ursache der Seneszenz des übrigen Körpers in Betracht kommen, sie ist vielmehr eine Teilerscheinung der allgemeinen Seneszenz, die auf Arteigentümlichkeiten des Idioplasmas beruht. Damit soll natürlich nicht gesagt sein, daß die Funktion der Schilddrüse im Alter nicht vermindert sei. Dies erscheint sogar in Anbetracht des beträchtlichen Parenchymschwundes und der Epitheldegeneration recht wahrscheinlich. Aber diese Funktionsverminderung wird sich im Rahmen der allgemeinen Herabsetzung der körperlichen Leistungen halten und kaum stärker sein als die Funktionsverminderung anderer Drüsen mit innerer Sekretion. Ich stimme deshalb BIEDL bei, der ebenfalls die primäre Rolle der Schilddrüsenatrophie bei der Alterskachexie ablehnt.

b) Inanitionsatrophie.

Über die Schilddrüsenveränderungen, welche sich im Tierversuch bei absolutem Hungern ausbilden, wurde schon oben berichtet. Sie lassen sich dahin zusammenfassen, daß anfänglich eine Vermehrung des Kolloids vorhanden ist, der jedoch später eine Verminderung folgt, wobei auch die Epithelien sich beträchtlich verkleinern. Für die menschliche Pathologie kommen mehr die chronischen Inanitionszustände in Betracht, wie sie sich bei allgemeiner Unterernährung, ferner bei Psychosen mit Nahrungsverweigerung, bei chronischer Ruhr und bei der Ödemkrankheit vorfinden. Die Kriegsjahre mit ihrer Lebensmittelknappheit haben leider den deutschen und österreichischen Pathologen genügend Gelegenheit gegeben, auf diesem Gebiete Erfahrungen zu sammeln. Selbstverständlich wird ein sicheres Urteil über die Atrophie nur bei Ausschaltung aller Knotenkröpfe möglich sein.

Als feststehend kann betrachtet werden, daß die Schilddrüse in recht erheblichem Maße an der allgemeinen Atrophie des Körpers teilnimmt und daß ihr Gewicht dabei um die Hälfte oder noch stärker abnehmen kann (OBERNDORFER, KRIEGER, JAFFÉ und STERNBERG). Solche Drüsen wiegen oft nur noch 12–15 g. Einmal fanden JAFFÉ und STERNBERG bei chronischer Ruhr eine nur 7 g schwere Drüse. Nach OBERNDORFER atrophiert bei der Ödemkrankheit die Schilddrüse sogar stärker als die übrigen Organe, indem ihr Gewichtsverlust $\frac{1}{2}$ bis $\frac{2}{3}$ beträgt, während z. B. Herz, Leber und Nieren nur $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4}$ des normalen Gewichts einbüßen. Es ist wohl möglich, daß diese hochgradige Atrophie der Schilddrüse auch bei der Pathogenese der Ödeme eine Rolle spielt, da ja nach EPPINGER in gewissen Fällen die Ödembildung durch Schilddrüsenzufuhr rückgängig gemacht werden kann. Der Kolloidgehalt der atrophischen Drüsen ist nicht einheitlich, doch scheinen die kolloidarmen Drüsen in der Mehrzahl zu sein. Das Verhalten des Stromas ist bis jetzt nicht genauer untersucht.

Weniger als bei der Inanition scheint die Schilddrüse bei der Geschwulstkachexie zu leiden, bei welcher nach KRIEGER die Gewichtsabnahme ungefähr nur $\frac{1}{5}$ beträgt. Häufig ist ferner eine erhebliche Atrophie bei chronischen fieberhaften Erkrankungen, z. B. bei Tuberkulose, zu finden, doch ist es klar, daß hier sowohl wie bei der Geschwulstkachexie keine reine Inanitionsatrophie vorliegt, sondern toxische Einwirkungen einen bedeutenden Anteil an der Organveränderung haben.

Bei atrophischen Säuglingen fand MATTEI eine regellose Anordnung der Bläschen mit Kolloidinfiltration des Stromas und eine deutliche Sklerose ohne Entzündung, aber mit fortschreitender Zerstörung des Drüsengewebes.

c) Druckatrophie.

Atrophie der Schilddrüse durch Druck von außen wird wohl nur ganz selten, z. B. bei großen, zystischen Lymphangiomen des Halses beobachtet. Um so häufiger kommt sie, und zwar bis zu den höchsten Graden, bei der Struma nodosa vor. Die oft rasch wachsenden Adenomknoten platten die benachbarten Schilddrüsenläppchen ab, diese werden gedehnt und ordnen sich zwiebelschalenförmig rund um die Knoten an. Dabei verkleinern sich ihre Bläschen, deren Durchmesser unter 25μ heruntergehen kann, das dünnflüssige, eosinophile Kolloid schwindet und es bleiben nur stark glänzende, meist basophile Schollen übrig. Oft wandeln sich die atrophischen Follikel in kleine Zellhäufchen um. Ferner kommt es nach DE COULONS Untersuchungen zu schweren Veränderungen der Zellkerne (Wandhyperchromatose, Aufblähung, Pyknose, Verklumpung des Chromatins in auffallend großen Kernen). Oft habe ich auch starke Verfettung der Epithelien gefunden. Die Atrophie des Parenchyms geht ferner mit einer relativen Vermehrung des interlobulären Bindegewebes einher (siehe Kapselbildung der Adenome).

Bei Anwesenheit von zahlreichen Adenomknoten erreicht die Atrophie des Schilddrüsengewebes oft ganz außergewöhnliche Grade. DE COULON, der die Knoten frei präparierte und das Gewicht der Schilddrüsenreste bestimmte, fand letztere oft nur noch 1—8 g schwer und in einigen Fällen konnte er die atrophischen Reste erst mit dem Mikroskop auffinden. Daß in derartigen Fällen nicht schwere Ausfallssymptome von seiten der Schilddrüse vorhanden sind, erklärt sich nur durch die Annahme, daß auch die Adenomknoten zur Funktion herangezogen werden.

III. Sklerose.

Unter Sklerose verstehen wir eine Vermehrung des Bindegewebes, welche zu einer Verhärtung der Schilddrüse führt. Sie kann eine normal große oder diffus hyperplastische Drüse befallen oder auch, was sehr häufig ist, die Atrophie der Drüse begleiten. Da bei letzterer meistens das Bindegewebe verhältnismäßig vermehrt ist, so ergibt sich hieraus auch eine gewisse Sklerosierung, die aber rein passiven Charakter hat. Findet jedoch bei Atrophie des Parenchyms eine stärkere Bindegewebswucherung statt, so ist man berechtigt, von aktiver Sklerose zu sprechen. Es ist jedoch klar, daß hier fließende Übergänge vorkommen und daß die Entscheidung, ob einfache Atrophie oder Sklerose, oft nicht möglich ist.

Außer der Konsistenzzunahme ist in der sklerotischen Schilddrüse meistens schon makroskopisch die Verbreiterung der interlobulären Septen erkennbar. Dabei können die Läppchen ihre normale Größe und Durchsichtigkeit bewahren, was namentlich bei normaler Größe des Organs der Fall ist, oder aber sie sind verkleinert, braunrot oder braungelb und von geringer Durchsichtigkeit. Letzteres wird man hauptsächlich in atrophischen Drüsen treffen. Bei sehr hohen Graden der Sklerose verschwindet manchmal die lobuläre Zeichnung der Schnittfläche und es kann stellenweise oder in einem ganzen Lappen eine derbe, weißgraue, schwielige Masse vorliegen, die oft mit der Umgebung stark verwachsen ist. In diesem Falle ist dann meistens das ganze Organ stark verkleinert.

Bei der histologischen Untersuchung kann man im Beginn der Sklerose manchmal kleine, unregelmäßig verstreute Herde finden, in denen die Bindegewebsvermehrung von einem interlobulären Septum oder von einer Arterie aus in die benachbarten Läppchen einstrahlt und mit feinen Fibrillen jedes Bläschen einhüllt. Die französischen Autoren haben diese Art sehr zutreffend „Sclerose en araignée“ genannt. In anderen Fällen beschränkt sich die

Bindegewebswucherung fast ausschließlich auf die interlobulären Septen und ist annähernd gleichmäßig ausgebreitet, so daß dann das Drüsengewebe in längliche Läppchen scharf abgeteilt wird (Type elliptique ou ogival, ROGER und GARNIER). Oder die Läppchen können auch rund sein (Type arrondi), so daß man an die annuläre Leberzirrhose erinnert wird. ROGER und GARNIER vergleichen die mäßigen Grade dieser Sklerose mit der kindlichen Schilddrüse, in der ja die interlobulären Septen breiter sind als beim Erwachsenen, doch ist das Bild nicht so regelmäßig wie dort. Bei sehr hohen Graden der Sklerose verwischt sich dann meistens der Unterschied zwischen inter- und intralobulärem Bindegewebe, indem auch letzteres stark zunimmt und mit den breiteren Septen zusammenfließt. Der Läppchenbau geht dann verloren.

PERRIN DE LA TOUCHE und DIDE unterscheiden folgende Arten von Sklerose, die aber wohl selten ganz rein vorkommen: 1. Totale diffuse Sklerose, 2. monoalveoläre Sklerose, 3. peri- und intralobuläre Sklerose, 4. perilobuläre Sklerose, 5. insuläre Sklerose (von den großen Gefäßen ausstrahlend).

Das wuchernde Bindegewebe zeichnet sich manchmal durch einen beträchtlichen Zellreichtum aus, meistens aber ist es zellarm und die Vermehrung kommt hauptsächlich durch eine Verbreiterung der kollagenen Fasern zustande, die oft hyalinen Charakter haben. Das neugebildete Bindegewebe kann sehr reich an elastischen Fasern sein. PERRIN DE LA TOUCHE und DIDE, TORRI, MARTINI beschreiben auch eine schleimige Umwandlung des Bindegewebes und MARTINI erwähnt Verkalkung, was jedoch nach meinen Erfahrungen außerordentlich selten ist. Hingegen kommt es vor, daß in den Bindegewebszügen hier und da Gruppen von Fettzellen auftreten, was namentlich in den atrophisch-sklerotischen Schilddrüsen von Kretinen nicht selten zu beobachten ist.

Die Blutgefäße sind innerhalb des zellarmen sklerotischen Bindegewebes in der Regel spärlich und die Arterien zeigen oft eine Verdickung ihrer Intima und Adventitia (ROGER und GARNIER). Die Lymphgefäße sind bei stärkerer Sklerose meistens leer oder gar nicht mehr erkennbar, da sie veröden.

Nicht selten sieht man im sklerotischen Gewebe auch noch Überreste entzündlicher Vorgänge, z. B. Lymphozyten- und Plasmazelleninfiltrate, wobei solche Stellen meist auch stärker vaskularisiert und mit Fibroblasten durchsetzt sind. Ferner können im Bindegewebe Lymphknötchen mit Keimzentren eingestreut sein. Doch gibt es ätiologisch gut charakterisierte Gruppen von Sklerosen, bei denen von Anfang an jegliche entzündliche Begleiterscheinungen fehlen.

Was den Zustand des Parenchyms betrifft, so kann dasselbe trotz der Sklerose noch verhältnismäßig gut erhalten sein und histologisch nur geringe Abweichungen von der Norm aufweisen. Es ist dies namentlich bei derjenigen Form der Sklerose der Fall, bei welcher die Bindegewebswucherung ausschließlich die interlobulären Septen betrifft. Die Bläschen können normal weit oder sogar erweitert sein, ihr Epithel ist dann gewöhnlich infolge Kolloidstauung abgeplattet. Andere Bläschen besitzen mittlere Größe, meistens sind aber die Bläschen gegenüber der Norm doch verkleinert und ihr Epithel zeigt oft stärkere Verfettung oder Kerndegenerationen. In diesen kleinen Bläschen findet sich meistens nur eingedicktes, basophiles Kolloid in Form von stark glänzenden, manchmal konzentrisch geschichteten Kugeln und bei den höchsten Graden der Sklerose können letztere nach Untergang des Epithels mitten im Bindegewebe liegen. Auch bleiben nach völligem Schwund des Kolloids hier und da nur kleine Epithelhäufchen zurück.

Die Entstehung der Sklerosen ist nichts weniger als einheitlich. Es gibt primäre, nicht entzündliche Sklerosen und solche, welche sich an einen Entzündungsprozeß anschließen und dann gewissermaßen ein Narbenstadium darstellen.

Bei den nicht entzündlichen Sklerosen kommen ätiologisch vor allem Toxinwirkungen in Betracht, welche wohl ganz langsam einsetzende, geringgradige, aber fortgesetzte Schädigungen des Parenchyms hervorrufen, mit denen dann die Vermehrung des Bindegewebes Hand in Hand geht. Weitaus am besten studiert ist die Sklerose der Schilddrüse bei der chronischen Tuberkulose anderer Organe. Während im Anfangsstadium der Tuberkulose und bei den akuten Formen nach der Ansicht mancher Autoren (besonders PONCET und LERICHE, COSTA) durch vermehrte Funktion eine kropfige Schwellung der Schilddrüse auftreten soll, ist die Sklerose namentlich eine Begleiterscheinung der ausgesprochen chronischen Lungenphthise. Sie ist hier nach den Untersuchungen zahlreicher Forscher (ROGER und GARNIER, TORRI, KASHIWAMURA, DE QUERVAIN, SARBACH, PERRIN DE LA TOUCHE und DIDE, VITRY und GIRAUD, MARTINI, KEHL) ein sehr häufiger, ja fast ständiger Befund, hat aber durchaus keinen spezifischen Charakter. Nach COULAUD ist freilich eine ausgesprochene Sklerose nur in 3% aller Fälle vorhanden, etwas häufiger soll sie allein um die Gefäße herum ausgebildet sein. Auch scheint sie nur bei erwachsenen Phthisikern zur Ausbildung zu kommen, da ISENSCHMID und KEHL einen Einfluß der Tuberkulose auf die kindliche Schilddrüse nicht feststellen konnten. In der Regel ist die sklerotische Schilddrüse zugleich atrophisch, ihr Gewicht kann sogar auf die Hälfte heruntergehen und ihr Jodgehalt ist dementsprechend sehr niedrig (unter 1 mg absoluter Jodgehalt nach GIRAUD). Andererseits kommt bei Phthise ausnahmsweise auch eine hypertrophische Sklerose vor (ROGER und GARNIER), die sich wahrscheinlich in einer vorher bestehenden diffusen Struma entwickelt.

Ob die erworbene Syphilis zu einer primären, nicht entzündlichen Schilddrüsensklerose führt, ist noch nicht einwandfrei festgestellt, hingegen hat die angeborene Syphilis häufig einen solchen Einfluß, wobei auch das Parenchym in seiner Entwicklung gehemmt wird (PERRANDO). Ausnahmsweise kommt auch bei anderen Infektionskrankheiten (Diphtherie, Typhus) eine Vermehrung des Stromas vor (KASHIWAMURA), doch ist hier ein ursächlicher Zusammenhang fraglich, da sich die Sklerose nicht in so kurzer Zeit ausbilden wird.

Hingegen sind wohl chronische Vergiftungen mit Alkohol und Phosphor infolge ihrer schädlichen Wirkung auf das Epithel imstande, eine Sklerose herbeizuführen. Bei einem Fall von chronischem Alkoholismus hat SCHMIERGELD eine starke Sklerose festgestellt und GOLDZIEHER hebt hervor, daß bei Leberzirrhose die Schilddrüse klein ist, ein atrophisches Parenchym und vermehrtes Bindegewebe aufweist, was wohl in den meisten Fällen dem Alkohol zur Last gelegt werden darf. Die Sklerose, die KASHIWAMURA bei zwei Fällen von Leuchtgasvergiftung fand, dürfte jedoch kaum mit diesem Gifte im Zusammenhang stehen. Ferner wurde schon früher erwähnt, daß übermäßige Zufuhr von Jod nicht bloß Untergang des Parenchyms, sondern auch Wucherung des Bindegewebes zur Folge hat, wobei freilich entzündliche Vorgänge mitspielen können.

Bei der Geschwulstkachexie, bei welcher neben der Inanition auch toxische Einwirkungen die Schilddrüse schädigen können, ist manchmal neben der Atrophie eine gewisse Sklerose vorhanden, doch ist sie nicht so stark wie bei der chronischen Tuberkulose (MARTINI). DE QUERVAIN vermißte sie vollkommen und KARLEFORS konnte bei Krebskranken keine Veränderungen der Thyreoidea finden.

In neuerer Zeit wird auch das Vorkommen einer Schilddrüsensklerose bei Geisteskrankheiten viel erörtert.

So fanden CLAUDE und SCHMIERGELD bei der genuinen Epilepsie Kolloidarmut und Sklerose der Schilddrüse und BORBERG, der die endokrinen Drüsen bei einer ganzen Anzahl

von Psychosen untersuchte, sah eine Sklerose bei zwei Fällen von klimakterischer Psychose, ferner waren bei *Dementia senilis* die Veränderungen viel stärker ausgesprochen als bei gewöhnlicher Senilität, während bei Epilepsie und manisch-depressivem Irresein nur ganz geringe Abweichungen von der Norm gefunden wurden. Im Vordergrund des Interesses steht jedoch die *Dementia praecox*, bei welcher wenigstens von einigen Autoren (DERCUM und ELLIS, FRANK, BORBERG) in einem Teil der Fälle eine deutliche Sklerose der Schilddrüse festgestellt wurde, und zwar unabhängig von der Atrophie der Drüse und gleichzeitiger Lungentuberkulose. Das Gewicht der Schilddrüse kann sogar vermehrt sein (FRANK). In etwas anderer Richtung bewegten sich die Untersuchungen von WITTE, der auf Grund eines großen, leider meist nur makroskopisch untersuchten Materials die Behauptung aufstellt, daß die Schilddrüse der Schizophrenen viel seltener eine Atrophie erleide, als die der anderen Geisteskranken und wahrscheinlich auch der Geistesgesunden. Diffuse Kolloidstrumen sollen überwiegen, nach FRANK können solche neben der Sklerose bestehen. Nach FAUSER und HEDDÄUS hingegen sollen bei Geisteskranken, namentlich auch bei Schizophrenen und Epileptikern keine charakteristischen Veränderungen der Schilddrüse vorkommen. Sind solche vorhanden, so sind sie die Folge einer Kropfendemie oder begleitender Krankheiten, besonders Tuberkulose.

Sollte sich die Häufigkeit der Schilddrüsen-sklerose bei *Dementia praecox* bestätigen, so müßte man natürlich die Frage nach ihrer Genese aufwerfen. Wenn auch durch die Untersuchungen von CENI eine gewisse Abhängigkeit der Schilddrüse vom zentralen Nervensystem wahrscheinlich gemacht ist, so wird man doch die Schilddrüsenveränderung von den wenig ausgesprochenen und noch umstrittenen Hirnveränderungen der *Dementia praecox* nicht direkt herleiten dürfen, sondern eher der Meinung FRANKS zustimmen, daß die Hirnveränderungen und diejenigen des endokrinen Systems auf gleicher Stufe stehen und ihre gemeinsame Ursache in einer Konstitutionsanomalie, vielleicht dem hypoplastischen Typus, haben. Daß andererseits die *Dementia praecox* auf innersekretorischen Störungen beruhen könnte, soll nicht bestritten werden, aber die Schilddrüse wird hier kaum eine wesentliche Rolle spielen.

Die sekundären, auf entzündlicher Basis entstandenen Sklerosen werden in der Regel mit einem viel stärkeren Ausfall an Parenchym verbunden sein, als die oben beschriebenen Sklerosen. Sie stellen ein Abheilungsstadium der verschiedensten entzündlichen Prozesse dar, sind öfters diffus ausgebreitet und führen manchmal zu hochgradiger Schrumpfung der ganzen Drüse. Die akute und chronische Thyreoiditis, tuberkulöse und syphilitische Prozesse können eine Sklerose im Gefolge haben, wobei sich der entzündliche Ursprung da und dort noch durch Lymphozyten- oder Plasmazelleninfiltrate verrät. Auch Gefäßveränderungen sind hier viel ausgesprochener als bei den einfachen Sklerosen.

Je ausgedehnter der Untergang des Parenchyms ist, desto deutlicher werden die Insuffizienzerscheinungen zutage treten und so muß man sich nicht wundern, daß bei schweren Sklerosen das Myxödem in seiner klassischen Form oder auch in mehr rudimentärer Ausprägung beobachtet wird. Auch das Krankheitsbild der *Adipositas dolorosa* kann mit einer atrophischen Schilddrüsen-sklerose verknüpft sein (DERCUM und seine Schule, LOENING und FÜSS), doch scheinen hier die Schilddrüsenveränderungen keineswegs konstant zu sein. Auf die Beziehungen zwischen Sklerose und endemischen Kretinismus soll später eingegangen werden.

Bei den einfachen, nicht entzündlichen Sklerosen ist das Parenchym meistens noch so reichlich erhalten, daß die Schilddrüse ihrer Funktion genügen kann. Immerhin nehmen manche Forscher (MORIN, MEMBREY u. a.) an, daß die Atrophie und Sklerose der Schilddrüse infolge Versagens der antitoxischen Funktion das Fortschreiten einer Tuberkulose begünstige und deshalb prognostisch ungünstig sei. Doch handelt es sich hier wohl um eine Verwechslung von Ursache und Wirkung, denn es ist doch viel wahrscheinlicher, daß die Atrophie und Sklerose der Schilddrüse die Folge der schweren Tuberkulose ist, als umgekehrt. Auf die Beziehungen der Schilddrüsenveränderung zu gewissen Psychosen wurde schon oben hingewiesen.

Hier sei auch noch des Krankheitsbildes der multiplen Blutdrüsen-sklerose gedacht, da ja die Schilddrüse mit anderen endokrinen Drüsen in inniger

Korrelation steht und diese Beziehung offenbar gleichartige Schädigungen in verschiedenen Drüsen begünstigt. Man kann hier an besondere Tropismen bestimmter Vira zu funktionell und vielleicht auch biochemisch einander nahestehenden Organen denken. Die von CLAUDE und GOUGEROT im klinischen Bild erkannte „Insuffisance pluriglandulaire“ hat nämlich als anatomische Grundlage zumeist einen sklerosierenden Prozeß, der sich in verschiedenen Drüsen abspielt, so daß die von FALTA gewählte Bezeichnung „multiple Blutdrüsenklerose“ hier durchaus zutreffend erscheint. Immerhin gibt es Ausnahmefälle, bei welchen die Sklerose fehlt und eine einfache Atrophie die verminderte Organfunktion verursacht (LINDEMANN). Ferner gehen anatomischer und klinischer Befund keineswegs immer parallel, da öfters die Funktion einer oder mehrerer Drüsen viel schwerer gestört ist, als es dem anatomischen Bild entsprechen würde.

Die manchmal höchst auffallende Gleichartigkeit des Prozesses in verschiedenen Drüsen macht es wahrscheinlich, daß es sich von Anfang an um eine pluriglanduläre Erkrankung handelt und nicht etwa nur um sekundäre korrelative Störungen nach Erkrankung einer einzigen Drüse. Immerhin gibt es pluriglanduläre Sklerosen, bei denen nach dem ganzen klinischen Verlauf angenommen werden muß, daß nicht alle Drüsen gleichzeitig oder wenigstens nicht in gleicher Stärke erkranken. Denn zu den funktionellen Störungen von seiten einer Drüse gesellen sich nach und nach immer mehr Symptome, die auf die Erkrankung anderer Drüsen hindeuten, bis schließlich das Maß voll ist und aus der Summe der Störungen meistens eine schwere, zum Tode führende Kachexie hervorgeht. Doch können bis zum Tode die von einer einzigen Drüse ausgelösten Störungen, z. B. die des Myxödems oder des Morbus Addisonii vorherrschen.

Nach FALTA werden bei der multiplen Blutdrüsenklerose meistens die Schilddrüse, die Hypophyse, die Nebennieren und die Keimdrüsen ergriffen, und demgemäß kombinieren sich die Symptome der Hypothyreose, der hypophysären Kachexie oder Dystrophia adiposo-genitalis, des Morbus Addisonii und des Späteunuchoidismus. Als spezielle Schilddrüsen Symptome werden Gedunsenheit und Trockenheit der Haut, Kältegefühl, Haar- und Zahnausfall und Brüchigkeit der Nägel angeführt. Die Schilddrüse ist, wie LANDSTEINER und EDELMANN hervorheben, bei fast allen autoptisch untersuchten Fällen in hohem Grade verändert gefunden worden, sie ist dasjenige Organ, das oft den Eckpfeiler oder wenigstens einen stetig wiederkehrenden Bestandteil im gesamten Krankheitsbild darstellt, während die anatomischen Veränderungen der übrigen Blutdrüsen sich als weniger konstante Größen um sie herum gruppieren. In der Regel ist die Schilddrüse hochgradig sklerotisch und atrophisch, doch gibt es auch Fälle mit geringer oder fehlender Atrophie (CLAUDE und SOURDEL, DONATH und LAMPL, VEIT, ZONDEK) oder es kann auch bei starker Atrophie die Sklerose fehlen (LINDEMANN). In einzelnen Fällen sind auch lymphozytäre Infiltrate oder Lymphfollikel mit Keimzentren im sklerotischen Bindegewebe verstreut (MARESCH).

Auf die einzelnen Fälle von Blutdrüsenklerose einzutreten, ist hier nicht der Ort. Ich will nur erwähnen, daß zu den 12 Fällen mit Autopsie, welche in der Arbeit von LANDSTEINER und EDELMANN (1920) angeführt sind, seither noch mehrere hinzugekommen sind (DONATH und LAMPL, VEIT, HIRSCH, UEMURA, LINDEMANN, ZONDEK, MÜLLER), wobei freilich hervorzuheben ist, daß in LINDEMANN'S Fall nach Ansicht des Autors keine Sklerose, sondern eine einfache Atrophie der endokrinen Drüsen vorlag. Die Schilddrüse wog in diesem Fall nur 6,6 g und bestand aus kleinen, meist leeren Follikeln mit atrophischen Epithelien. Das intralobuläre Bindegewebe war nicht vermehrt, nur die

interlobulären Septen schärfer ausgesprochen als normal. Der von PETSCHACHER und HÖNLINGER beschriebene Fall von pluriglandulärer Insuffizienz zeichnete sich ebenfalls durch das Fehlen einer Sklerose aus. Die Schilddrüse bot hier das Bild der Struma nodosa mit Atrophie des Drüsengewebes dar.

Die Ursache der multiplen Blutdrüsenklerose aufzuklären, gelang bisher lange nicht in allen Fällen. In der Vorgeschichte spielen akute Infektionskrankheiten eine oft ziemlich dunkle Rolle, doch muß natürlich für die meisten endokrinen Drüsen zugegeben werden, daß sie durch akute metastatisch-entzündliche Prozesse, z. B. auch septische Embolien, oder auch nur durch heftige toxische Schädigungen einen dauernden Ausfall an Parenchym mit Sklerose des Stützgewebes erleiden können. Die Tuberkulose scheint nicht gerade häufig als ätiologischer Faktor in Betracht zu kommen (Fall von CLAUDE und GOUGEROT, Tuberkel in der sklerotischen Thyreoidea), hingegen sind wohl eine ganze Anzahl Fälle der angeborenen oder erworbenen Syphilis zuzuschreiben, wobei wie im Falle von BIANCHI neben sklerotischen Prozessen in den einen Drüsen Gummata in den anderen vorhanden sein können. Bemerkenswert ist, daß öfters eine Verbindung mit Leberzirrhose beobachtet worden ist (SOURDEL, GOUGEROT und GY, UEMURA, LANDSTEINER und EDELMANN, VEIT) und daß auch Pankreas, Milz und Nieren an der Sklerose teilnehmen können. Ob in solchen Fällen auch die Syphilis ätiologisch in Betracht kommt oder ob der chronische Alkoholismus, wie CLAUDE und GOUGEROT vermuten, ähnliche Veränderungen zu erzeugen vermag, ist an Hand der wenig zahlreichen Fälle noch nicht sicher zu entscheiden.

In der Regel werden also von außen kommende Schädlichkeiten die multiple Blutdrüsenklerose hervorbringen, jedoch ist in Anbetracht der Seltenheit solcher Fälle die Hypothese von CLAUDE und GOUGEROT sehr einleuchtend, wonach eine angeborene Widerstandslosigkeit der endokrinen Drüsen von Bedeutung ist. Gerade die Fälle, bei denen eine einfache Atrophie die Grundlage der Störungen darstellt, bilden eine wesentliche Stütze für eine solche Annahme und man kann sich dann leicht vorstellen, daß schon die normale Funktion genügt, um in verhältnismäßig kurzer Zeit die Drüsensubstanz aufzubauchen und einen vorzeitigen Alterszustand herbeizuführen.

IV. Amyloidosis.

Die amyloide Entartung der Schilddrüse ist fast immer eine Teilerscheinung einer allgemeinen Amyloidosis, doch kann von einer Gesetzmäßigkeit ihres Auftretens nicht gesprochen werden. Sie kann bei allgemeinem Amyloid entweder völlig fehlen oder dann im Verhältnis zu anderen Organen sehr stark entwickelt sein, ohne daß bestimmte Gründe für diese ungleiche Verteilung zu entdecken wären. Ähnliches ist uns ja auch von anderen Drüsen, z. B. der Leber bekannt, was in unzweideutiger Weise für eine lokale Disposition zur Amyloidosis spricht.

Schon VIRCHOW hat die Amyloidosis der Schilddrüse als eine häufige Erscheinung bezeichnet, womit meine Erfahrungen völlig übereinstimmen. Unter 9 mikroskopisch untersuchten Fällen von allgemeiner Amyloidosis fand ich achtmal die Schilddrüse beteiligt. Ähnlich lauten die Erfahrungen von KYBER und SCHILDER, während PETERS und STOFFEL von der Seltenheit des Schilddrüsenamyloids sprechen. Doch ist der Grad der Amyloidablagerung meistens gering. Ätiologisch kommt in allererster Linie chronische Tuberkulose in Betracht, die in fast allen meinen Fällen vorhanden war, doch ist in der Literatur auch Syphilis und Bronchiektasie (KIRCH) angeführt. Auch in meinem

Material befindet sich ein Fall von Amyloidosis bei Bronchiektasie mit putrider Bronchitis.

Geringere Grade der Amyloidosis lassen sich makroskopisch ohne Anwendung der Jodreaktion nicht erkennen. Bei höheren Graden zeichnet sich die Schilddrüse durch ihre derbere Konsistenz aus, das Gewebe kann auffallend brüchig und trocken sein (v. EISELSBERG) und enthält sehr wenig Blut. Die Durchsichtigkeit, sonst eine Haupteigenschaft des Amyloids, kommt in der Schilddrüse bei reichlichem Kolloidgehalt wenig zur Geltung, da das Kolloid selbst sagoähnlich aussieht. Doch wird bei einzelnen Fällen über ein speckiges Aussehen der Schnittfläche berichtet.

Histologisch zeigt das Amyloid ähnlich wie in Leber, Niere und Milz innige Beziehungen zu den Gefäßen einerseits und zum retikulären Stützgewebe andererseits. Von den Gefäßen zeigen besonders die kleinen Arterien, welche in und zwischen den Drüsenläppchen verlaufen, Amyloidablagerung in ihrer Media, bei stärkerer Amyloidosis sind aber auch die interlobulären Venen betroffen. Ferner sieht man in den Läppchen manchmal auch zylindrische Ablagerungen um die Kapillaren herum, wobei das Kapillarlumen komprimiert erscheint, das Endothel zunächst jedoch erhalten bleibt. Später veröden freilich zahlreiche Kapillaren, wobei auch das Endothel verschwindet.

In zweiter Linie findet die Amyloidablagerung im Stroma der Drüsenläppchen statt, und zwar oft unabhängig von den Kapillaren. Denn nur so ist es zu erklären, daß größere und kleinere Follikel oft von einem ganz ununterbrochenen Ring von Amyloid umzogen sind. Dieser Ring legt sich unmittelbar an das Epithel an und hat das Aussehen einer dicken Membrana propria. Bei reichlicher Amyloidablagerung treten dann homogene Balken und Schollen zwischen den Follikeln auf, wobei letztere stark auseinandergedrängt werden und die Bindegewebsfasern verschwinden. Doch lassen sich in den Anfangsstadien der Amyloidosis die feinen Fasern des Stützgewebes mittels van Gieson- oder Bielschowskyfärbung ganz deutlich darstellen, so daß also hier dasselbe Verhalten der Gitterfasern festzustellen ist, wie z. B. in der Milz (EBERT). Es spricht dies sehr für Ausfällung des Amyloids ohne direkte Beteiligung der Stützsubstanz. Letztere dient nur als Leitbahn für die Amyloidinfiltration (EBERT).

Bei geringer Amyloidosis scheint das Follikel-epithel in seiner Lebensfähigkeit nicht stark gestört zu werden. Auch bei hochgradiger Amyloidosis wurde es unverändert gefunden, doch muß ich auf Grund meiner Präparate gleich wie SCHILDER annehmen, daß bei stärkerer Ablagerung viele Follikel atrophieren und zugrunde gehen. Denn öfters sieht man inmitten der amyloiden Massen zusammengefallene Follikel oder auch nur noch kleine Häufchen von stark geschrumpften Epithelien mit pyknotischen Kernen. Das Kolloid scheint dabei aus den Follikeln resorbiert zu werden. Andere Degenerationserscheinungen wie Desquamation, Kerndegeneration, Unregelmäßigkeiten in der Größe der Kerne möchte ich freilich eher der kropfigen Entartung zuschreiben, die in meinem Material vorwiegend ist. Erwähnt sei noch, daß SCHILDER in einem Fall Rundzelleninfiltrate und Riesenzellen am Rand der amyloiden Schollen antraf, also deutliche Zeichen eines Abbaues der amyloiden Substanz. Ich habe bei zwei Fällen von großem Amyloidkropf ebenfalls Infiltrate von Lympho- und Leukozyten und Plasmazellen gesehen, ferner ist mir eine starke Entwicklung von Fettgewebe in den interlobulären Septen aufgefallen.

In den Anfangsstadien der Amyloidosis ist meistens die Peripherie der Drüsenläppchen betroffen, wenn dies auch nicht für alle Fälle zutrifft. Die interlobulären Septen bleiben mit Ausnahme der Gefäßwandungen meistens frei von Amyloid, doch habe ich bei stärkerer Ablagerung auch hier amyloide

Balken angetroffen. Hingegen sind mir Amyloidschollen in den größeren Lymphgefäßen bisher nie begegnet. Hervorheben möchte ich noch, daß SCHILDER bei den geringen Graden der Amyloidosis eine ausgesprochen herdförmige Ablagerung fand. Dieser Befund, den ich vollauf bestätigen kann, ist schwer zu erklären, er setzt lokale Stoffwechselstörungen voraus, die uns vorläufig noch ganz unbekannt sind oder dann Stellen mit verlangsamter Zirkulation, welche die Amyloidablagerung begünstigen.

In der großen Mehrzahl der Fälle hält sich die Amyloidablagerung in der Schilddrüse in mäßigen Grenzen, so daß eine Vergrößerung des Organs kaum zustande kommt. Eine Ausnahme machen die Fälle von v. EISELSBERG und SCHILDER, bei denen die Schilddrüse so stark vergrößert war, daß sie bis zum Kiefer hinaufreichte und starke Atembeschwerden verursachte. In beiden Fällen wurde die Diagnose auf Struma maligna gestellt. Die Untersuchung des „Amyloidkropfes“ ergab eine überaus starke, fast diffuse Amyloidablagerung in der Schilddrüse.

Zwei ähnliche Fälle habe ich selbst beobachtet:

1. 52jähriger Mann (J. N. 618, 1912). Kropf seit zwei Jahren. Geringe Schluckbeschwerden. Seit langer Zeit Emphysem, häufig Bronchitis. Guter Allgemeinzustand. Leichtes Ödem unter dem Kiefer. Verdacht auf Sarkom der Schilddrüse. Operative Entfernung eines Schilddrüsenlappens von 11:6:6 cm. Konsistenz derb, Schnittfläche hellbraun, stark durchscheinend und trocken. Schilddrüsenläppchen von 2–3 mm Durchmesser, dazwischen graue, fibröse Züge. Mikroskopisch massenhaft Amyloid in den Läppchen mit hochgradiger Atrophie der Bläschen.

2. 30jährige Frau (J. Nr. 620 und S. Nr. 153, 1917). Verdacht auf Struma maligna. Exstirpation eines Schilddrüsenstückes von 13:8:5 cm mit einem Gewicht von 320 g. Läppchen groß, stark durchscheinend, mehrere Knoten von 2–5 cm Durchmesser. Sehr viel Amyloid in den Schilddrüsenläppchen, noch reichlicher in den Adenomknoten. Bei der Sektion sackförmige Bronchiektasien mit putrider Bronchitis. Amyloid in Milz, Nieren, Nebennieren, Schilddrüse, Endokard, Darm und Harnblase.

Auffallend ist in dem letzteren Falle die ungemein starke Ablagerung des Amyloids in der Schilddrüse, während sie in den anderen Organen eher gering war und in der Leber sogar vollständig fehlte. Solche Fälle nehmen eine Mittelstellung zwischen der allgemeinen und lokalen Amyloidosis ein.

Trotz der starken Beeinträchtigung der Zirkulation scheint die amyloide Degeneration bis jetzt noch in keinem Falle zu Ausfallssymptomen von seiten der Schilddrüse geführt zu haben. Die tetanischen Anfälle im Falle von v. EISELSBERG sind wohl auf die Degeneration der Epithelkörperchen zurückzuführen. Wahrscheinlich genügt die Sekretabfuhr aus den intakten Follikeln den Bedürfnissen des Organismus, wenn sie auch gegenüber der Norm wohl stark vermindert ist.

Auf eine Tatsache, die mir öfters begegnet ist, möchte ich jetzt schon aufmerksam machen. Ich habe nämlich in Schilddrüsen, die der Sitz von Knotenstrumen waren, die Amyloidablagerung innerhalb der Adenomknoten meistens viel stärker gefunden als im anstoßenden Schilddrüsenengewebe. Einzelne Fälle dieser Art sind schon von VIRCHOW, BECKMANN, SCHILDER und IPLAND beschrieben worden. Das Amyloid kann in den Knoten sogar ganz massig auftreten, während im Schilddrüsenengewebe nur feine Streifen nachweisbar sind. Die Erklärung für diese quantitative Verschiedenheit liegt wohl in den eigenartigen Kreislaufverhältnissen der Adenome, auf welche wir später eingehen werden.

Eine außerordentlich seltene Erscheinung ist das lokale Amyloid der Schilddrüse. Von BURK ist ein faustgroßer Tumor der Schilddrüse beschrieben worden, der fast ganz aus scholligem Amyloid bestand und Metastasen in Lymphdrüsen, Lungen, Leber, Nieren und Kleinhirn gemacht hatte. Auch die Metastasen waren fast ganz aus Amyloid zusammengesetzt. Leider war durch die Untersuchung nicht mehr sicher zu entscheiden, ob der Tumor ursprünglich ein Sarkom war. Ein anderer von JAQUET beschriebener Fall läßt

hingegen keinen Zweifel darüber, daß das lokalisierte Amyloid in einem Tumor aufgetreten war. Es handelte sich um ein amyloid degeneriertes Lymphosarkom des Mediastinums, dessen Metastasen in Lymphknoten, Thyreoidea und Lungen ebenfalls Amyloid enthielten. Endlich ist neulich von EDDA STOFFEL ein Karzinom der Schilddrüse mit ausgedehnter amyloider Degeneration beobachtet worden, wobei eine teilweise Resorption des Amyloids durch Riesenzellen im Gange war.

Nach diesen spärlichen Mitteilungen ist die lokale Amyloidablagerung in der Schilddrüse wohl hauptsächlich an das Auftreten von Tumoren gebunden. Zirkulationsstörungen mögen hierbei, wie schon erwähnt, eine Rolle spielen, doch sind wohl auch gewisse chemische, uns noch wenig bekannte Prozesse für die Ausfällung des Amyloids verantwortlich zu machen, wobei nach LEUFOLD an eine erschwerte Wegschaffung vermehrter Mengen von gepaarten Schwefelsäuren zu denken wäre.

Hier sei auch noch ein Fall von HEINE erwähnt, bei welchem in Herz, Nieren und Schilddrüse eine glasig-glänzende Substanz abgelagert war, welche sich nach van Gieson hellgrünlich bis gelblich färbte, aber keine Amyloidreaktion gab. Der Autor meint, daß diese hyalinen Massen vielleicht achromatisches Amyloid waren.

14. Abnorme Pigmentierung.

Von dem normalen Pigment der Schilddrüse, das zu den fetthaltigen Abnutzungspigmenten oder Lipofuszinen zu rechnen ist, war schon im ersten Kapitel die Rede. Hier sei nur noch einmal betont, daß dieses körnige Pigment mit dem Alter seine Farbnuance verdunkelt, so daß die Schilddrüse alter Leute meist schon makroskopisch eine dunkelgelbe oder gelbbraunliche Farbe auf der Schnittfläche zeigt. In Tieflandschilddrüsen sind freilich stärkere Pigmentierungen selten (persönliche Mitteilung von LUBARSCHE).

Von abnormen Pigmenten finden wir erstens das Hämosiderin vertreten, das meistens lokalen Ursprungs ist und seine Entstehung Blutungen verdankt. Da solche Blutungen größtenteils in die Lichtung der Follikel erfolgen, so findet auch die Umwandlung des Blutfarbstoffes in den Follikeln statt, wobei sich die Epithelien des Wandbelages mit Hämosiderinkörnern beladen. Auch abgestoßene Epithelien sind oft mit braunen Körnchen vollgestopft. Alle diese Körnchen geben intensive Eisenreaktion.

Da die desquamierten Epithelien oft als Phagozyten funktionieren und rote Blutkörperchen in ihr Protoplasma aufnehmen, so ist anzunehmen, daß die Umwandlung des Hämoglobins in Hämosiderin im Zelleib dieser Epithelien erfolgt. Tatsächlich sieht man auch in abgestoßenen Epithelien manchmal braune Körner von sehr verschiedener Größe. Die größeren sind nur wenig kleiner als rote Blutkörperchen. Der Kern solcher Pigmentkörnchenzellen ist manchmal nicht mehr deutlich sichtbar oder nur ganz blaß gefärbt, so daß wohl solche Zellen der Nekrose entgegengehen.

Etwas anders verhalten sich die hämosiderinhaltigen Wandepithelien. Die braunen Körner wechseln hier nur wenig in ihrer Größe, sind im allgemeinen sehr fein (1—1,5 μ), von rundlicher oder leicht eckiger Form und regelmäßig angeordnet. Sie liegen, da die Basis der Zelle größtenteils vom Kern eingenommen wird, hauptsächlich in dem gegen das Lumen gekehrten Teil der Zelle und sind hier gleichmäßig verteilt, nur wenige finden sich an der Basis.

Aus dieser regelmäßigen Verteilung und Größe möchte ich den Schluß ziehen, daß das Hämosiderin an präexistente Gebilde der Zellen, nämlich an die Granula, gebunden ist, wie sie namentlich von LOBENHOFFER beschrieben worden sind. Denn in den Wandepithelien konnte ich nie aufgeflusste Erythrozyten oder größere Pigmentschollen sehen, wie sie in den desquamierten Epithelien vorkommen. Ich nehme deshalb an, daß das Hämosiderin in gelöstem Zustande von den Wandepithelien aufgenommen wird oder daß eine lösliche Vorstufe desselben, evtl. gelöstes Hämoglobin von den Epithelien resorbiert und zu Hämosiderin abgebaut wird. Wir haben also einen ähnlichen Vorgang

anzunehmen, wie er bei der Hämosiderosis der Leber- und Nierenzellen stattfindet. Hier wird ja bekanntlich das Hämosiderin ebenfalls an die Granula der Epithelien gebunden, nachdem lösliche Bestandteile des Blutfarbstoffes in die Zellen übergetreten sind.

Bei Allgemeinerkrankungen scheint Hämosiderin nur selten in der Schilddrüse vorzukommen. Bei der perniziösen Anämie, bei der doch Leber und Niere reichlich eisenhaltiges Pigment enthalten, ist es mir in der Schilddrüse bis jetzt nie begegnet; doch wird sein Vorkommen von GULLAND und GOODALL erwähnt. Dieselben Autoren fanden es nach Injektionen von Phenylhydrazin bei Versuchstieren. Hingegen ist Hämosiderin in der Schilddrüse ein regelmäßiger Befund bei allgemeiner Hämochromatose, welche klinisch meist unter dem Bild der Bronzediabetes verläuft. Das feinkörnige, eisenhaltige Pigment sitzt zum größten Teil in den Epithelzellen, doch sind auch Kolloid und Interstitium pigmenthaltig (PREISWERK, UNGEHETER u. a.; eigene Beobachtung). Ebenso können bei atrophischen Säuglingen die Epithelzellen viel Hämosiderin enthalten (persönliche Mitteilung von LUBARSCH).

Beim Icterus neonatorum habe ich — bis jetzt allerdings nur in einem Falle — Biliburin in den Epithelien der Schilddrüse angetroffen, teils in feinkörniger Form, teils als nadelförmige, kristallinische Ausfällungen. Beim Icterus der Erwachsenen ist mir hingegen nie etwas Ähnliches begegnet.

Malariamelanin fand ich bei Malaria tropica nur in den Endothelien der Kapillaren, niemals in den Follikel-epithelien. Die Kapillarlumina können mit parasitenhaltigen Erythrozyten vollgestopft sein.

Ein viertes endogenes Pigment, das mitunter, wenn auch sehr selten, in der Schilddrüse vorkommt, ist das Melanin. M. B. SCHMIDT hat darauf hingewiesen, daß bei allgemeiner Melanose das gelöste Melanin in vielen Körperzellen, und zwar in ihren Granula ausgefällt wird und daß dabei Melanogen zu Melanin oxydiert wird. An diesem Prozesse können sich auch die Schilddrüsenepithelien beteiligen, wobei nach SCHMIDT die Pigmentierung fleckweise auftritt, indem in einzelnen Läppchen ganze Gruppen von Follikeln pigmentierte Epithelien enthalten. Einen ähnlichen Befund habe ich bei einem Fall von allgemeiner Melanose (S. 329, 1912) nach primärem Melanosarkom der Haut erheben können. Hier waren allerdings im Gegensatz zu SCHMIDT's Fall kleine metastatische Knötchen in der Thyreoidea vorhanden, aber an einzelnen Stellen enthielten die Follikel-epithelien in der Nachbarschaft der Metastasen ebenfalls feinkörniges Melanin, welches eine ähnliche Anordnung zeigte, wie es oben für das Hämosiderin beschrieben wurde. Das Pigment war jedoch stets nur in wenigen Epithelien anzutreffen, die zum Teil auch abgestoßen waren.

Von exogenen Pigmentierungen kommt in der Schilddrüse nur die Argyrie vor, als Teilerscheinung einer allgemeinen Argyrosis. Das Silber findet sich in Form von feinen schwarzen Körnern im inter- und intralobulären Bindegewebe, sowie in großer Menge in der Media der kleineren und größeren Arterien. Bei letzteren sind hauptsächlich die äußeren Schichten der Media betroffen (KINO).

15. Die Epitheldesquamation.

Die Desquamation einzelner Epithelien ist, wie schon früher erwähnt wurde, ein durchaus physiologisches Vorkommnis, das in Parallele gestellt werden darf mit dem fortwährenden Verlust einzelner Epithelien der Schleimhäute, der Lungenalveolen, der Epidermis usw. Tritt jedoch die Desquamation in höherem Grade auf, so ist sie ebenso wie an den genannten Epithelflächen als pathologischer Prozeß zu betrachten, der sehr wahrscheinlich auch mit einer veränderten Funktion des Organs verbunden ist.

Bei geringgradiger Desquamation ist meist noch ein größerer Teil des normalen Epithels in der ursprünglichen Lage zu sehen. Doch können auch diese Epithelien schon deutliche Veränderungen aufweisen, indem ihr Zelleib nach dem Lumen zu konvex vorgewölbt erscheint oder eine feine Spalte zwischen benachbarten Epithelien auftritt. Auch können die Kerne Zeichen der Pyknose oder Chromatolyse aufweisen (ISENSCHMID). Von diesem Wandbelag werden nun die stärker veränderten Zellen abgestoßen, sie gelangen ins Lumen des Follikels und scheinen im Kolloid, das meistens dünnflüssige Beschaffenheit zeigt und stark vakuolisiert ist, frei zu schwimmen. Zum Teil erscheinen diese Zellen groß und rund, wie gequollen, wobei ihr Protoplasma oft von zahlreichen kleinen Vakuolen durchsetzt ist. Andere hingegen besitzen sehr wenig dunkel granuliertes Protoplasma, das oft in Fetzen am Kern zu hängen scheint. Letzterer ist meistens degeneriert, am häufigsten pyknotisch, eckig oder zackig, manchmal aber auch sehr blaß oder dann in feine Chromatinkörner zerfallen. Neben diesen völlig isolierten Zellen trifft man manchmal auch ganze Stücke des Wandbelages abgelöst, wobei die einzelnen Zellen ihre normale Gestalt bewahrt haben. Diese abgelösten Epithellager bilden hier und da lange, gefaltete Bänder.

Bei den höheren Graden der Desquamation sind sämtliche Zellen eines Follikels abgelöst und liegen dann einzeln oder in Häufchen frei im Lumen, das unter diesen Umständen meistens kein Kolloid mehr enthält. Die Umrisse des Follikels lassen sich noch am bindegewebigen Stroma und den Kapillaren erkennen, welche die mit Epithel ausgefüllte Alveole begrenzen. Die meist gleichzeitig vorhandene Hyperämie kann freilich die Umrisse des Follikels entstellen und der Kolloidschwund kann einen Kollaps desselben herbeiführen.

In anderen Fällen findet man in Follikeln mit gut erhaltenem Epithelbelag einen größeren Haufen von abgestoßenen Epithelien, wobei die letzteren oft besonders stark verändert sind. In solchen Fällen ist die Desquamation wahrscheinlich schon vor längerer Zeit erfolgt, so daß der Wandbelag unterdessen vollkommen zur Norm zurückkehren konnte.

Mit der Desquamation parallel geht gar nicht selten eine Verfettung der Epithelien, welche sich oft schon in den wandständigen Zellen in stärkerem Grade bemerkbar macht und namentlich die freien Zellpole betrifft. Es handelt sich hier um eine Vermehrung und Vergrößerung der von ERDHEIM, HAEBERLI und ARNDT beschriebenen Fettkörnchen. Ebenso sind die abgestoßenen Epithelien manchmal förmlich mit Fettkörnchen beladen, so daß der Kern unter der Fülle derselben fast verschwindet und die Zelle selbst stark vergrößert, maulbeerförmig erscheint (SARBACH). Die Fetttröpfchen können auch doppeltbrechend sein. Schließlich sind frei im Kolloid schwimmende Fetttröpfchen zu erwähnen, welche wahrscheinlich zerfallenen Epithelien entstammen. Sind gleichzeitig rote Blutkörperchen im Follikel vorhanden, so werden sie nicht selten von den abgestoßenen Epithelzellen durch Phagozytose aufgenommen und in Hämosiderinschollen umgewandelt (Rostzellen von MERK). Dieselbe Epithelzelle kann auch Fett und Hämosiderin zugleich enthalten.

Ein seltener Befund ist das Vorkommen von riesenzellartigen Synzytien unter den desquamierten Epithelien. Es sind dies große, dunkle Protoplasmaschollen mit manchmal sehr zahlreichen kleinen, chromatinreichen Kernen. Vielleicht entstehen diese Riesenzellen durch Verschmelzung abgestoßener Epithelien.

Das Kolloid ist bei den stärkeren Graden der Desquamation entweder nur in sehr geringer Menge vorhanden oder fehlt vollständig. In ersterem Falle ist es in Form von blassen, oft gekörnten Massen zwischen den desquamierten Epithelien verteilt oder man findet größere und kleinere Schollen von basophilem, offenbar festerem Kolloid inmitten der desquamierten Zellen. Diese Schollen zeigen manchmal unregelmäßige, höckerige oder zackige Umrisse,

manchmal auch konzentrische Schichtung. Jedenfalls weist alles darauf hin, daß das dünnflüssige, eosinophile Kolloid bei stärkerer Desquamation verschwindet, indem es aus dem Lumen der Follikel resorbiert wird. Nur das basophile, gewöhnlich feste und schwer resorbierbare Kolloid bleibt in den Follikeln zurück.

Wie ist nun die Epitheldesquamation zu bewerten? Die Vermutung liegt nahe, daß es sich dabei um eine postmortale Veränderung handeln könnte und gerade in neuerer Zeit ist von VOGEL behauptet worden, daß wenigstens bei Neugeborenen und kleinen Kindern schon sehr rasch nach dem Tode die Desquamation durch Autolyse zustande komme. Freilich hat schon DE QUERVAIN gezeigt, daß ganz frische, kurz nach dem Tode fixierte Drüsen hochgradige Desquamation zeigen können, während andererseits Drüsen, welche bis zu 48 Stunden trocken aufbewahrt wurden, keine Abnormitäten aufwiesen. Und LÜBCKE fand erst bei eingetretener Fäulnis Desquamation der Epithelien. Auch die Einwirkung von stehendem oder fließendem Wasser ruft erst nach längerer Dauer Desquamation hervor (LÜBCKE, DE QUERVAIN). VOGEL legt besonderes Gewicht auf individuelle Unterschiede der Drüsen im Blut- und Kolloidgehalt, deren Bedeutung übrigens schon DE QUERVAIN zugegeben hat, indem bei sehr dünnflüssigem Kolloid die Desquamation viel leichter und rascher erfolgen soll als bei dickflüssigem Kolloid.

Nach eigenen, den Forderungen VOGELS entsprechenden Untersuchungen (s. S. 11) ist nun tatsächlich die bei Neugeborenen und kleinen Kindern vorkommende Desquamation eine kadaveröse Erscheinung, indem sofort nach dem Tode fixierte Drüsen die Durcheinanderwürfelung der Epithelien, die Zersetzung des Protoplasmas und die Kernpyknose nicht zeigen, während diese Erscheinungen in der gleichen Drüse nach 24—60 Stunden in typischer Weise anzutreffen sind. Auch in den Drüsen der Erwachsenen kann eine hochgradige Desquamation mit gleichmäßiger Kernpyknose kadaveröser Natur sein, wobei ganz besonders kolloidfremde Drüsen oder solche mit dünnflüssigem Kolloid derartigen Einflüssen unterliegen. Namentlich möchte ich mit DE QUERVAIN die Abstoßung ganzer Epithelbänder mit kubischen oder zylindrischen Zellen auf postmortale Einflüsse zurückführen. Als sicher intravital hingegen darf diejenige Form der Desquamation bezeichnet werden, bei welcher die abgestoßenen Epithelien von einem intakten oder nur von kleinsten Lücken durchsetzten Wandbelag umgeben sind und durch ihre kugelige Form, oft auch durch Verfettung beweisen, daß schon vor einiger Zeit eine Anpassung an die veränderte Oberflächenspannung oder auch eine Störung des Stoffwechsels stattgefunden hat. Ebenso ist die Phagozytose roter Blutkörperchen und ihre Umwandlung in Hämosiderin für einen intravitalen Vorgang beweisend. Auch die desquamierten Epithelien, deren Kern nicht mehr färbbar oder zerfallen ist, während die des Wandbelages normale Beschaffenheit zeigen, können nur intravital abgestorben sein und ebenso sind die mehrkernigen Epithelien ein Ergebnis vitaler Vorgänge.

Ist nun die Desquamation in vielen Fällen eine vitale Erscheinung, so haben wir in erster Linie festzustellen, unter welchen Umständen sie in stärkerem Grade in der Schilddrüse auftritt. Es sollen hier die Zustände, welche zur Desquamation führen, nur kurz aufgezählt werden, da sie in anderen Kapiteln noch genauer besprochen werden.

Einmal begünstigt die venöse Stauung die Desquamation (LÜTHI), und zwar namentlich in der kolloidfremden oder kolloidarmen Schilddrüse des Neugeborenen. Eine sehr häufige Erscheinung, offenbar eine Folge toxischer Schädigungen, ist ferner die Desquamation bei den verschiedensten Infektionskrankheiten (ROGER und GARNIER, TORRI, DE QUERVAIN, SARBACH u. a.) und ebenso bei gewissen Vergiftungen, z. B. mit Alkohol (DE QUERVAIN), Toluylendiamin,

chlorsaurem Kali (BOZZI). Es darf gesagt werden, daß die Desquamation bei der sog. toxischen Thyreoiditis (DE QUERVAIN) das histologische Bild oft geradezu beherrscht. Auch bei echt entzündlichen Prozessen der Schilddrüse ist sie eine fast regelmäßige Begleiterscheinung. Dann sind noch die Befunde von VALENTIN anzureihen, der bei tödlichen Verbrennungen stets erhebliche Desquamation vorfand. Wahrscheinlich ist auch hier ein toxischer Faktor für die Entstehung der Desquamation ausschlaggebend. Und endlich sei noch die häufige Desquamation in der Basedowstruma erwähnt. Auf welche Weise Kolloidschwund und Desquamation bei delirierenden Geisteskranken (BORBERG) zustande kommen, ist noch unaufgeklärt.

Die Desquamation ist demnach die Folge sehr verschiedenartiger Schädigungen. Manchmal tritt sie aber auch ohne jede greifbare Ursache auf, z. B. bei Individuen, welche infolge eines Traumas plötzlich gestorben sind (ISENSCHMID). Immerhin geht aus den in der Literatur niedergelegten Tatsachen hervor, daß die Desquamation bei Krankheiten toxischen und infektiösen Charakters besonders häufig und stark ist. Im selben Sinne sprechen die Experimente DE QUERVAINs und anderer Autoren.

Von großer Wichtigkeit für die richtige Bewertung der Desquamation ist es jedenfalls, daß ISENSCHMID an Hand eines großen Materials das Vorhandensein von zwei Faktoren festgestellt hat, welche besonders zur Desquamation disponieren, nämlich sehr jugendliches Alter und Herkunft aus einer Kropfgegend. Daß die Schilddrüse im frühesten Kindesalter auf Schädlichkeiten verschiedener Natur sehr leicht mit Desquamation antwortet, beruht offenbar darauf, daß in diesem Alter der Zusammenhang der Epithelien unter sich und mit dem Stroma sehr locker ist und geringfügige Ursachen imstande sind, ihn zu sprengen. Die Desquamation, welche bei Herkunft aus einer Kropfgegend in der Schilddrüse auftritt, hängt höchstwahrscheinlich mit der ohnehin lebhaften Epithelproduktion in der strumösen Schilddrüse zusammen, wobei die Zellen bei Schädigungen leichter abgelöst werden.

Zum Schluß wird man vielleicht die Frage aufwerfen, ob denn die Epitheldesquamation zu den regressiven Prozessen gehöre oder ob sie nicht vielmehr eine vermehrte Leistung der Drüse, etwa eine parenchymatöse Entzündung im Sinne ASCHOFFs ankünde. Oder man könnte sie mit einer vermehrten sekretorischen Leistung der Drüse in Verbindung bringen, z. B. stellt sich GUILLEBEAU vor, daß aus den abgestoßenen Epithelien ein Ferment frei werde, welches transsudierende Blutbestandteile in Schilddrüsensekret verwandle, wobei die Epithelien selbst eingeschmolzen werden. Sicher ist, daß auch die Fähigkeit der Phagozytose roter Blutkörperchen eine noch recht erhebliche Lebensfähigkeit der desquamierten Epithelien anzeigt. Andererseits aber sind die desquamierten Zellen doch nicht mehr vermehrungsfähig und wohl ausnahmslos dem Untergang bestimmt, worauf ganz besonders die Beschaffenheit ihrer Kerne hindeutet. Sie besitzen auch die Möglichkeit des echten Wachstums nicht mehr und lösen sich schließlich im Follikelinhalt auf. Aus diesem Grunde scheint mir die Angliederung der Desquamation an die regressiven Prozesse gerechtfertigt zu sein.

Da die Desquamation fast immer mit Verflüssigung und Verminderung des Kolloids verbunden ist, so glaube ich, ihre Entstehung am ehesten so erklären zu können, daß bei rascher Aufsaugung des Follikelkolloids der Zusammenhang zwischen Epithel und Stroma durch den Flüssigkeitsstrom gelockert wird, wobei ein Teil der Epithelien, und zwar hauptsächlich die älteren Zellen, aus dem Verbande ausgestoßen werden. Es wird dies um so leichter geschehen, als sich der Umfang des Follikels bei der Kolloidresorption verkleinert und die Erweiterung der Kapillaren in demselben Sinne wirkt. Vielleicht ist im Anfang auch eine vermehrte Diffusion von Blutflüssigkeit in der Richtung nach

dem Follikelinnern vorhanden. Jedenfalls wissen wir von anderen Organen, daß vermehrte Transsudation Epithelverbände zu lockern vermag und Desquamation zur Folge hat und so wird es auch bei der Schilddrüse sein, wenn auch der Flüssigkeitsstrom in der Hauptsache nach den Gefäßen gerichtet sein wird. Ob daneben eine gesteigerte Sekretionstätigkeit zum rascheren Verbrauch und vermehrter Abstoßung der Epithelien führt oder ob eine toxische Zellschädigung die Desquamation begünstigt, muß dahingestellt bleiben. Ersteres ist nicht gerade wahrscheinlich, weil Teilungerscheinungen an den Epithelien des Wandbelages vermißt werden.

16. Kreislaufstörungen.

I. Hyperämie.

Die aktive, arterielle Hyperämie läßt sich klinisch aus der Pulsation oder dem Vorhandensein von Gefäßgeräuschen erschließen oder sie kann bei Operationen direkt festgestellt werden. Geringe Grade der Hyperämie werden freilich keine klinischen Anzeichen machen. Künstlich kann sie durch Reizung der Vasodilatoren erzeugt werden. Ferner scheint sie die rasch vorübergehende und übrigens inkonstante Schwellung der Schilddrüse während der Menstruation zu bewirken und spielt wohl auch eine Rolle bei der Schwangerschaftsschwellung. Doch ist die Hyperämie, wenigstens bei Tieren, nicht während der ganzen Gravidität vorhanden, sondern hauptsächlich in der ersten Periode. V. BORZYSTOWSKI, der die Schilddrüse schwangerer Katzen in vivo freilegte, fand nämlich nur in der ersten Hälfte eine deutliche Hyperämie.

Ferner ist die arterielle Hyperämie ein beinahe konstantes Symptom beim Morbus Basedowii. Die oft starke Pulsation der Basedowstruma, sowie die Gefäßgeräusche deuten auf eine vermehrte Geschwindigkeit der Blutzirkulation hin. Nach den Angaben von A. KOCHER, der sich auf ein sehr großes Material stützen kann, ist eine vermehrte Blutfüllung bei der Basedowstruma intra operationem stets nachweisbar. Die Arterien sind meistens erweitert, oft stark geschlängelt und sehr dünnwandig. Ja man trifft sogar manchmal Arterien vom Durchmesser einer Arteria brachialis und axillaris. Die aktive Hyperämie erstreckt sich beim Morbus Basedowii auch auf die Kapillaren und Venen, in den Kapillaren ist sie oft auch mikroskopisch nachweisbar, während Arterien und Venen kollabiert sind. Auch bei den einfachen Kröpfen kann die Gefäß-erweiterung sehr stark sein.

Die passive oder venöse Hyperämie kommt durch Verengerung oder Verstopfung der Venen zustande oder ist eine Begleiterscheinung allgemeiner Stauung. In letzterem Falle, d. h. bei Herzfehlern, Lungenemphysem, Kyphoskoliose usw. ist sie meistens recht deutlich ausgesprochen und soll sogar zur Anschwellung der Schilddrüse (Stauungskropf, Goitre cardiaque nach REVILLIOD) führen. SOUCEK läßt auch den Kropf der Schulkinder durch Stauung infolge schlechter Körperhaltung in der Schule entstehen, was aber entschieden nicht zutrifft.

Höhere Grade der Stauung finden sich namentlich bei Unterbindung oder Thrombosen der Schilddrüsenvenen, bei Thrombose der Vena cava superior und Venae anonymae, ferner bei Lymphosarkomen des Mediastinum, intrathorazischen Strumen und Aneurysmen der Aorta, welche die zuletzt genannten Venen komprimieren (KIENBÖCK).

Makroskopisch zeichnet sich die venös-hyperämische Schilddrüse durch eine graurote bis dunkelrote Farbe aus, in den höchsten Graden erscheint sie

direkt zyanotisch. Die Durchsichtigkeit ist im allgemeinen gering, die Konsistenz bei längerer Dauer der Stauung manchmal vermehrt.

Das mikroskopische Bild wird von der starken Füllung der Venen und Kapillaren beherrscht, welche letztere oft wie künstlich injiziert erscheinen und nicht selten 2—4 Blutkörperchen in der Breite fassen. Sehr deutlich treten die ZEISSschen subepithelialen Kapillarausbuchtungen hervor, die manchmal die Epithelien auseinanderdrängen und fast bis ans Lumen des Follikels reichen. Bei hohen Graden der Stauung kann das Bild, wie dies auch LÜTHI im Experiment fand, an eine Stauungslunge erinnern, indem die prall gefüllten Kapillaren oft leicht geschlängelt verlaufen und die ZEISSschen Kapillarbuchten sich ins Lumen vorwölben. Besonders schön sah ich dieses Bild bei einer allgemeinen Stauung infolge von Kyphoskoliose.

Sehr häufig kommt es auch zu kleinen Blutaustritten in die Bläschen hinein, indem einzelne Blutkörperchen oder kleine Gruppen von solchen mitten im Kolloid, gleichsam frei schwimmend, angetroffen werden. Ich habe den Eindruck, daß es sich dabei um Diapedesis handelt, da bei Kapillarrhexis doch massigere Blutungen erfolgen müßten. Auch im interstitiellen Gewebe findet man kleine Blutungen.

Epithelabstoßung ist in Stauungsschilddrüsen meistens zu finden, wenn sie auch in vielen Bläschen fehlen kann und nur wenige Epithelien betrifft. Das Kolloid ist meistens blaß und ziemlich reichlich vakuolisiert, so daß auf eine dünnflüssige Beschaffenheit desselben geschlossen werden darf. In Lymphgefäßen und im Stroma findet man nicht selten kolloidähnliche Massen.

Das inter- und intralobuläre Bindegewebe kann bei chronischer Stauung eine leichte Vermehrung erfahren, doch ist dies keineswegs regelmäßig der Fall.

Experimentell wurden die Folgen der venösen Stauung für die Schilddrüse namentlich von SULTAN, DE QUERVAIN und seinem Schüler LÜTHI, sowie von VEREBELY und MATTIOLI studiert. LÜTHI unterband bei Hunden die Vena thyreoidea superior des einen Schilddrüsenlappens, während ein Stück des anderen Lappens zur Kontrolle diente. Bei der Operation ließ sich der Eintritt der Stauung durch Anschwellung und blaurote Verfärbung der Drüse feststellen, doch glich sich bei 4 von 14 Hunden die Stauung wieder völlig aus, indem die kleine Vena thyreoidea inferior für den Abfluß des Blutes genügte. In den meisten übrigen Fällen führte die akute Stauung zu starker Erweiterung der Kapillaren, Blutungen ins Bindegewebe und namentlich in die Bläschen hinein, Kolloidschwund und Epitheldesquamation. Die abgestoßenen Epithelien beladen sich zum Teil mit Blutpigment, das Bindegewebe erscheint bei länger dauernder Stauung vermehrt. Ähnliche Befunde verzeichnet auch MATTIOLI, der an Hunden und Kaninchen die Venenligatur ausführte. Nur gibt dieser Autor an, daß das Kolloid im Beginn der Stauung eine Zunahme erfahre. Nach EPPINGER soll die gestaute Schilddrüse des Hundes schon nach 8 Tagen die typischen Veränderungen einer strumösen Entartung zeigen (welcher Art?). In einem Falle LÜTHIS erzeugte die Venenunterbindung eine totale Nekrose der betreffenden Schilddrüsenhälfte mit hämorrhagischer Infarzierung.

LÜTHI schließt daraus, daß die venöse Stauung eine Schädigung der Schilddrüse bewirkt, welche sich in der starken Desquamation äußert. Doch tritt letztere nur ein, wenn Blutungen in die Bläschen stattgefunden haben. LÜTHI hebt noch hervor, daß sich bei seinen Experimenten eine chronische Stauung, entsprechend der Stauungsschilddrüse des Menschen, nicht erzeugen ließ. Doch sind die histologischen Bilder nach meiner Ansicht nur dem Grade nach verschieden. Bei der menschlichen Schilddrüse, bei der sich die Stauung fast immer langsam ausbildet, fehlen die massigen Blutungen, doch kommen wenigstens kleinere Blutaustritte vor. Dementsprechend ist auch die Desquamation gering und gröbere Schädigungen bleiben aus. Da das Kolloid eher spärlicher ist als in normalen Drüsen, so ist eine vermehrte Kolloidabfuhr wahrscheinlich. Letztere kommt wohl hauptsächlich auf dem Lymphwege zustande, da LÜTHI sie auch nach der Unterbindung der Venen vorfand.

Nach KIENBÖCK soll die Entstehung des „Stauungskropfes“ beim Menschen funktionell nicht ganz belanglos sein, da eine Tachykardie sich einstellen soll, welche wohl auf vermehrte Kolloidabfuhr auf dem Lymphweg zu beziehen ist. Auch STAUNIG beschreibt einen Fall von „Herzkropf“ mit Basedowsymptomen infolge einer Trikuspidalinsuffizienz. Im Tierversuch scheint freilich

nach Venenunterbindung im Verlauf von einigen Monaten eine geringe Funktionsverminderung einzutreten, welche sich bei jungen Tieren in einem Zurückbleiben im Wachstum äußert (MATTIOLI). Wahrscheinlich ist dies auf die multiplen Gefäßthrombosen und die Sklerose des Bindegewebes zu beziehen. Interessant ist ferner, daß nach MATTIOLI die Thymus der operierten Kaninchen eine deutliche Vergrößerung zeigt. Ob diese Vergrößerung vikariierender Natur ist, muß vorläufig dahingestellt bleiben.

II. Anämie.

Bei allgemeiner Anämie, die sich akut beim Verblutungstod oder chronisch bei sekundären und primären (perniziösen) Anämien findet, erscheint die Schilddrüse wie die übrigen Organe sehr blaß. Ihre gelbliche Eigenfarbe, die auf der Anwesenheit des fetthaltigen Pigmentes in den Epithelien beruht, tritt bei älteren Individuen sehr deutlich hervor. Histologisch habe ich außer der geringen Füllung der Kapillaren keine charakteristischen Veränderungen der menschlichen Schilddrüse finden können. Insbesondere scheint die Thyreoidea an der Hämosiderosis, die sich bei der perniziösen Anämie in Milz, Leber und Nieren findet, nicht beteiligt zu sein.

Die Follikel enthalten fast immer reichliches Kolloid. Eine stärkere Desquamation, welche auf die Anämie bezogen werden könnte, habe ich nie gesehen.

WANNER suchte auf experimentellem Wege den Einfluß der Anämie auf die Schilddrüse festzustellen. Er nahm bei Kaninchen teils einmalige, teils mehrmalige Blutentziehungen vor und konnte regelmäßig gewisse Veränderungen feststellen. Die Bläschen waren nämlich im Durchschnitt größer als in der Norm und enthielten reichlich Kolloid, die Epithelien waren im ganzen abgeplattet, doch zeigten die Hauptzellen häufig Quellung mit Anhäufung von Kolloidkügelchen in ihrem Protoplasma. Ferner wurden Schmelzungserscheinungen am Epithel gefunden. In den Lymphgefäßen fand sich reichlich Kolloid. Bei Hunden waren die Veränderungen nicht so deutlich wie bei Kaninchen.

WANNER deutet diese Bilder im Sinne einer vermehrten Funktion der Schilddrüse, indem er annimmt, daß zwischen Schilddrüsenfunktion und Blutbildung ein inniger Zusammenhang bestehe. Die akute Anämie soll die Schilddrüse zu vermehrter Funktion anregen, so daß die Blutbildung begünstigt wird.

Soviel läßt sich jedenfalls aus den WANNERSchen Versuchen schließen, daß die Kolloidbildung in der Schilddrüse bei akuter Anämie vermehrt wird. Wahrscheinlich geht auch das Kolloid, nach den gefüllten Lymphgefäßen zu schließen, in reichlicher Menge in die Zirkulation über.

Lokale Anämie tritt in der Schilddrüse nach Unterbindung oder Verstopfung der Arterien ein. Doch bestehen so zahlreiche Anastomosen zwischen den einzelnen Schilddrüsenarterien, daß die Verstopfung kleinerer Äste fast stets ohne Folgen bleibt und deshalb auch Infarkte nach Embolien sehr selten zur Beobachtung kommen. Multiple herdförmige Nekrosen sah ich bei einem 8jährigen, an sekundärer Schrumpfnieren gestorbenen Mädchen, bei dem mehrere kleine Schilddrüsenarterien durch bereits organisierte Thromben verstopft waren. Die Herde hatten hier eine Größe von 1–5 mm und eine rundliche oder unregelmäßige Gestalt, Leukozyten waren in breiter Zone in das nekrotische Gewebe eingewandert. Auch mehrere Venen waren, wahrscheinlich sekundär, thrombosiert. Da im Herzen keine Thromben vorhanden waren, so handelte es sich wahrscheinlich um eine autochthone Arterienthrombose, und die Infarktbildung wird wohl auf die mangelhafte Stoßkraft des erlahmenden Herzens zurückzuführen sein.

Aber auch die Hauptarterien sind imstande, sich gegenseitig zu ersetzen, indem zwischen Arteria thyreoidea superior und inferior, sowie zwischen den Arterien beider Lappen reichliche Anastomosen vorhanden sind. So können nach KOCHER (Operationslehre) drei große Arterien ohne weitere Folgen für das Schilddrüsengewebe unterbunden werden, eine Methode, die ja speziell bei

Basedowkröpfen häufig angewendet wird, um die Schilddrüsenfunktion einzuschränken. Eine Arterie genügt also, um das Schilddrüsengewebe in genügender Weise zu ernähren.

Hingegen drohen anämische Infarkte bei gleichzeitiger Ausschaltung sämtlicher vier Hauptarterien der Schilddrüse.

Ich beobachtete solche Infarkte bei einem 13jährigen Mädchen (S. Nr. 262, 1912), dem 9 Tage vor dem Tode eine Strumektomie gemacht worden war mit Resektion von Knoten in beiden Lappen. Bei der Operation waren beide Arteriae thyroideae inferiores unterbunden worden, während die Arteriae thyroideae superiores nur zeitweise abgeklemmt wurden. Diese Abklemmung hatte aber offenbar genügt, um in dem zurückbleibenden Schilddrüsengewebe ausgedehnte Nekrosen hervorzurufen. Die Epithelsäume der Bläschen erschienen als kernlose Massen, die sich mit Eosin sehr stark färbten, das Kolloid bildete stark glänzende Schollen. Nur die Kerne der bindegewebigen Septen waren zum Teil noch erhalten. Am Rande der nekrotischen Gebiete fand sich eine hämorrhagische Zone, zum nekrotischen Gewebe gehörig, ähnlich wie bei den anämischen Milz- und Niereninfarkten. Auch reaktive Erscheinungen ließen sich feststellen, indem sich an einigen Stellen ein Leukozytenwall vorfand, während an anderen Stellen die Bindegewebszellen der anstoßenden Septen eine starke Vermehrung zeigten. An den Epithelien des noch erhaltenen Schilddrüsengewebes waren regenerative Vorgänge nicht zu erkennen.

Ein ganz ähnliches Bild bot eine Basedowstruma nach Unterbindung der vier Hauptarterien in einer Sitzung (S. 328, 1917). Auch hier waren sehr große nekrotische Herde vorhanden.

Nach NICHOLSON erzeugt die Arterienligatur beim Meerschweinchen eine körnige Umwandlung und schließlich fast völligen Schwund der Mitochondrien in den Epithelien.

III. Thrombose und Embolie.

Primäre Thrombosen in den Arterien oder Venen der Schilddrüse werden, abgesehen von den häufigen Thrombosen in den Adenomknoten, nur äußerst selten beobachtet. Ein Fall von multiplen Thrombosen in mehreren kleinen Schilddrüsenarterien mit Thrombose der zugehörigen Venen wurde oben bei Besprechung der lokalen Anämie erwähnt. Sonst habe ich niemals derartige Veränderungen beobachtet, auch nicht bei Fällen von hochgradiger Sklerose der Schilddrüsenarterien.

Auch größere Embolien sind in der Schilddrüse eine große Seltenheit. Hingegen möchte ich darauf aufmerksam machen, daß bei Fettembolie im großen Kreislauf auch die Schilddrüsenkapillaren in recht erheblicher Ausdehnung durch Fetttropfen oder Fettzylinder verstopft sein können (KAUFMANN, eigene Beobachtung). Eine Verfettung der benachbarten Epithelien konnte ich nicht feststellen. Noch stärker als in den normalen Schilddrüsenläppchen ist in der Regel die Fettembolie in den Adenomknoten der Schilddrüse, da in letzteren die Zirkulation träger ist und infolgedessen die Fetttropfen leichter hängen bleiben.

IV. Blutungen.

Größere umschriebene Blutungen gehören in normalen Schilddrüsen zu den Seltenheiten und kommen wohl nur auf traumatischem Wege zustande. Hingegen begegnen wir häufig kleineren, meist nur mikroskopisch sichtbaren Blutungen, die mehr gleichmäßig über das Organ verbreitet sind.

Zunächst sei auf die schon im I. Kapitel erwähnte Tatsache hingewiesen, daß stets vereinzelte rote Blutkörperchen in den Follikeln menschlicher Schilddrüsen angetroffen werden, so daß ISENSCHMID ihr Vorkommen als physiologisch hinstellt. Daß es sich dabei nicht um postmortale oder rein agonale Blutaustritte handelt, die etwa durch die Erlahmung des Blutumlaufs bedingt wären,

geht daraus hervor, daß ISENSCHMID Involutionsformen von Erythrozyten mit Umwandlung in kolloidähnliche Massen beobachten konnte. Immerhin wird man sich fragen dürfen, ob diese Erythrozyten bei ganz normalen Individuen, bei welchen weder Krankheiten noch Traumen die Schilddrüse beeinflußt haben, auch vorkommen. In der Schilddrüse des Hundes fand BABER ebenfalls konstant Blutkörperchen innerhalb der Follikel, während andere Untersucher das regelmäßige Vorkommen von Erythrozyten in Säugetierschilddrüsen verneinen.

Werden größere Mengen von Blutkörperchen in den Follikeln oder im interstitiellen Gewebe angetroffen, so ist dies unbedingt als pathologisch aufzufassen. Solche Blutungen trifft man manchmal bei venöser Stauung, namentlich bei akuter Stauung, wie dies von LÜTHI gezeigt wurde. LÜTHI sah sogar nach Venenunterbindung vollständige hämorrhagische Infarzierung des Organs. Auf akute Stauung sind wahrscheinlich auch die bei Tetanus beobachteten Blutungen zu beziehen. Ferner sah ISENSCHMID Blutungen bei Scharlach, Diphtherie und Endokarditis, sowie bei Purpura haemorrhagica, wobei wahrscheinlich toxische Schädigungen der Kapillaren mitspielen dürften. Bei einem Fall von Morbus maculosus Werlhofii sah ich sowohl frische zirkumskripte Blutungen als auch ältere hämatogene Pigmentierungen (Hämosiderin in den Epithelien). Solche Blutungen scheinen in kindlichen Schilddrüsen häufiger vorzukommen als bei Erwachsenen.

Sehr starke Blutungen kommen auch in den Schilddrüsen asphyktischer Neugeborener vor. Die starke Zyanose der Drüse, die man hier findet, beruht zu einem großen Teil nicht bloß auf Hyperämie, sondern auch auf Hämorrhagie. Als Ursache der Blutungen kommt zum Teil die starke venöse Stauung in Betracht, zum Teil aber auch die mechanische Schädigung, welcher die Schilddrüse beim Durchtritt durch die Geburtswege ausgesetzt ist.

Die Blutungen in die Follikel hinein haben zur Folge, daß das Epithel zum Teil abgehoben und ins Lumen hinein abgestoßen wird, so daß man oft Epithelien und Blutkörperchen in buntem Durcheinander das Lumen ausfüllen sieht. Sie scheinen im Kolloid, falls solches noch vorhanden ist, suspendiert zu sein. Die abgestoßenen Epithelien zeigen häufig Pyknose der Kerne und gehen der Nekrose entgegen; manche zeigen aber noch deutliche Zeichen ihrer Lebensfähigkeit, indem sie sich mit Erythrozyten oder deren Trümmern beladen. Diese werden später in Hämosiderin umgewandelt. Aber auch die in situ gebliebenen Epithelien sind später oft hämosiderinhaltig. An dem eisenhaltigen Pigment sind längst erfolgte Blutungen sicher zu erkennen.

Neben den Blutergüssen ins Follikellumen hinein kommen auch Hämorrhagien im Stützgewebe vor, doch sind letztere meistens von geringerer Ausdehnung.

17. Lymphatische Herde in der Schilddrüse.

Lymphozytäre Infiltrate in der Schilddrüse in Form von mehr oder minder scharf begrenzten Herden sind zuerst in Kröpfen, und zwar vor allem in Basedowstrumen entdeckt worden, so daß ihr Auftreten anfänglich ohne weiteres mit einer pathologischen Veränderung der Schilddrüse in Verbindung gebracht wurde. Die systematischen Untersuchungen von SIMMONDS in einer wohl fast ganz kropffreien Gegend haben jedoch gezeigt, daß auch die normal große und normal gebaute Schilddrüse Lymphozytenherde enthalten kann.

Um das Morphologische vorwegzunehmen, so sind die kleineren Herde, welche meist einen Durchmesser von $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{2}$ mm besitzen, in der Regel gut abgegrenzt und rundlich oder oval geformt. Sie setzen sich in der Mehrzahl

der Fälle fast nur aus kleinen Lymphozyten und vereinzelt Plasmazellen zusammen, während eine eigentliche Lymphfollikelbildung mit Keimzentrum viel seltener angetroffen wird (nach SIMMONDS in kaum $\frac{1}{3}$ der positiven Fälle). Die Herde sitzen teils in den interlobulären Septen, wo sie sich eng an die Gefäße anschließen können, teils intralobulär, indem sie die Schilddrüsenbläschen auseinanderdrängen. In letzterem Falle können von den Herden schmale Lymphozytenstränge zwischen die Bläschen ausstrahlen, was namentlich bei größeren Herden zu beobachten ist, welche manchmal einen Durchmesser von 1 mm und darüber erreichen. Hier und da können die Knötchen sogar so dicht stehen, daß sie zu kleinen Haufen zusammenfließen. Dann kommt es manchmal vor, daß sie Reste atrophischer Schilddrüsenbläschen einschließen, welche oft nur noch aus kleinen Epithelhäufchen bestehen. v. WERDT gibt sogar der Meinung Ausdruck, daß Schilddrüsenepithelien sich in lymphozytenartige Zellen umwandeln können, wofür ich jedoch wie SIMMONDS, DUBOIS u. a. niemals ein beweisendes Bild gesehen habe. Auch das Fehlen elastischer Fasern in den Follikeln (DUBOIS) spricht gegen die Umwandlung von Drüsenbläschen in Keimzentren. Mitosen sind selten (HECKER).

In der normalen Schilddrüse sind nun die Lymphozytenherde entschieden ein seltener Befund. Nach SIMMONDS finden sie sich nur in 5% der Fälle, und zwar fehlen sie in den ersten zwei Lebensjahrzehnten fast vollkommen — in SIMMONDS Material ist nur ein einziger positiver Befund bei einem 8jährigen Mädchen verzeichnet —, um dann vom 20. Jahr an häufiger zu werden und im 6. und 7. Jahrzehnt den höchsten Punkt der Skala (28% der Fälle) zu erreichen. Sehr ausgesprochen ist die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, das $\frac{4}{5}$ aller Fälle stellt. Ein ähnliches Verhältnis gibt HECKER an.

Da bei Neugeborenen und kleinen Kindern Lymphozytenherde in der Schilddrüse niemals vorkommen, was ich in völliger Übereinstimmung mit SIMMONDS behaupten kann, so muß es sich um eine heterotope Neubildung von lymphatischem Gewebe handeln, wobei die Lymphozyten entweder aus dem Blute ausgewandert sind oder sich nur in loco vermehrt haben, falls man mit RIBBERT ihr normales Vorkommen in kleinen, perivaskulären Bezirken des Bindegewebes annimmt. Doch stößt die letztere Anschauung bei den intralobulär gelagerten Herden, welche keineswegs Beziehungen zu Arterien oder Venen besitzen, auf gewisse Schwierigkeiten. Die Auswanderung aus dem Blut ist deshalb wahrscheinlicher.

Womit steht nun die Bildung der Lymphozytenherde in der normalen Drüse in Zusammenhang? Am nächsten liegt es natürlich, eine Hyperplasie des gesamten lymphatischen Gewebes, einen Status lymphaticus, zur Erklärung heranzuziehen. Und doch versagt diese Erklärung vollkommen. Denn wie SIMMONDS und v. WERDT habe ich bei ausgesprochenem, reinem Status lymphaticus nie Lymphknötchen in der Schilddrüse auffinden können. Und SIMMONDS hat auch vollkommen recht, wenn er auf das fast vollständige Fehlen der Lymphozytenherde im Kindesalter hinweist, in welchem doch der Status lymphaticus entschieden zur höchsten Entfaltung kommt. Auch SOLI, der zwar bei vier Fällen von Status thymicolymphaticus eine Vermehrung des Bindegewebes fand, erwähnt gar nichts von lymphozytären Infiltraten.

Hingegen hat SIMMONDS die Herde auffallend oft bei Anämien und allgemeiner Adipositas angetroffen, namentlich sollen die Schilddrüsen fetter, älterer Frauen eine Fundstätte der Lymphozytenhäufchen sein. Ihre Bedeutung ist hier noch vollkommen unklar, jedenfalls weist SIMMONDS die Annahme von der Hand, daß die Lymphozyten an der Stelle von atrophierendem Schilddrüsen-gewebe auftreten. Sie sind vielleicht den Lymphknötchen des Knochenmarks an die Seite zu stellen, welche nach ASKANAZY'S Untersuchungen mit zunehmendem

Alter auch häufiger werden. HECKER vermutet einen Zusammenhang mit der Funktion der Ovarien.

Viel öfter als in normalen Schilddrüsen kann der Befund von Lymphozytenherden in Kröpfen erhoben werden. FARNER, der als erster hierauf aufmerksam geworden ist, erwähnt bereits fünf Fälle von Lymphknötchen mit Keimzentren, ebenso werden die Lymphozyteninfiltrate von EHRICH, KAPPIS, v. SINNER angeführt. In neuerer Zeit haben sich besonders HEDINGER, v. WERDT, SIMMONDS, VOGEL, HECKER mit ihrem Vorkommen beschäftigt. v. WERDT fand sie in etwa 80% seiner Fälle, wobei hervorzuheben ist, daß sein Material fast ausschließlich aus knotigen Kröpfen bestand. In diffusen Strumen sind sie nach meinen Erfahrungen jedenfalls bedeutend seltener. SIMMONDS konnte in basedow-freien Kröpfen nur in 17% einen positiven Befund erheben, VOGEL in 16,67%, jedoch ergaben 60% der diffusen Strumen des Freiburger Materials einen positiven Befund (VOGEL).

In der Struma nodosa liegen nun die Lymphozytenhaufen nur selten innerhalb der Knoten und dann noch am ehesten dicht unter der Kapsel in einem einstrahlenden Bindegewebsstreifen. Viel häufiger jedoch sind sie in dem benachbarten Schilddrüsenngewebe, welches durch den Druck der wachsenden Knoten zusammenpreßt und atrophisch geworden ist. Hier können sich sogar typische Lymphfollikel mit Keimzentren zu größeren Gruppen zusammenballen.

Zur Erklärung dieser Lymphozytenhaufen hat man sich zunächst nach äußeren Einwirkungen umgesehen, und HEDINGER hat die Vermutung ausgesprochen, daß die Jodbehandlung der Strumen durch das Zwischenstadium der Parenchymzerstörung die Bildung von Lymphknötchen hervorrufe. Da sie aber auch bei Individuen vorkommen, welche nie mit Jod behandelt worden sind (v. WERDT, SIMMONDS), so kann diese exogene Einwirkung nicht allein verantwortlich gemacht werden, und v. WERDT sieht deshalb den eigentlich auslösenden Faktor in der Atrophie des Gewebes, welche bald durch Jod, bald durch Druck von seiten der wachsenden Knoten erzeugt wird. Ich glaube, daß er insofern recht hat, als bei der Atrophie durch Jod wie bei der Druckatrophie Schilddrüsensekret in größeren Mengen zur Resorption kommt und eine Reaktion im Stroma auslöst. Betont sei noch, daß die Lymphozytenhaufen durchaus nicht, wie v. SALIS und VOGEL behauptet haben, nur in Strumen mit Hyperthyreose vorkommen, sondern ebensogut bei Hypothyreose angetroffen werden.

Besonders bekannt ist das Vorkommen der Lymphozytenhaufen in der typischen Basedowstruma, in der sie nach SIMMONDS und A. KOCHER in 80% aller Fälle vorkommen. In meinem Material sind sie sogar noch häufiger (91%). Auch hier sieht man oft Keimzentren in schönster Ausbildung. Da nun bei vielen Basedowfällen von einer Atrophie des Drüsengewebes keine Rede ist, im Gegenteil sogar eine lebhafte Wucherung stattfindet, so muß hier die Entstehung der Lymphozytenhaufen anders erklärt werden. Da der beim Morbus Basedowii häufige Status lymphaticus hierfür nicht ausreicht, wie wir oben gesehen haben, so ist es am wahrscheinlichsten, daß die gesteigerte sekretorische Tätigkeit der Drüse, welche mit vermehrter Resorption des Sekrets einhergeht, die lymphatischen Herde hervorruft (SIMMONDS, A. KOCHER).

In ähnlicher Weise kann man sich auch die Entstehung der lymphatischen Herde in der Schilddrüse beim Morbus Addisonii denken. Auf ihr häufiges, wenn auch nicht regelmäßiges Vorkommen bei dieser Krankheit hat zuerst mein Schüler DUBOIS hingewiesen, der sie in vier von sechs Fällen fand. Ein weiterer Fall ist von STERNBERG angeführt. Auch hier ist der Status lymphaticus, der auch bei den negativen Fällen sehr ausgesprochen war, auf keinen Fall die

alleinige Ursache der Lymphfollikelbildung, vielmehr spielt auch hier die infolge des Nebennierenausfalls veränderte Schilddrüsenfunktion die Hauptrolle.

Weiter sind Lymphozytenherde in tuberkulösen Strumen (RUPPANNER), sowie bei chronischer Thyreoiditis (HASHIMOTO, BRÜNGER, REIST) gesehen worden, und zwar treten sie hier neben mehr diffusen, chronisch-entzündlichen Infiltraten auf. v. WERDT führt hier die Follikelbildung teils auf eine direkte bakteriell-toxische Einwirkung, teils auf eine durch die Entzündung erzeugte Atrophie des Parenchyms zurück. Auch LUBARSCH bringt sie in Zusammenhang mit wiederholten Entzündungen.

Und endlich sei noch das Vorkommen der Lymphozytenhaufen in malignen Strumen erwähnt. Man trifft sie sowohl in der Kapsel der wuchernden Struma, wie im Stroma der Papillome (LANGHANS, ZÜLLIG, ZEHBE) und in den Endotheliomen (HEDINGER). LANGHANS hat die Meinung geäußert, daß in den Papillomen kongenitale Bildungen vorliegen, was insofern nicht unmöglich erscheint, als die Papillome höchst wahrscheinlich zum Teil branchiogenen Ursprungs sind und ihr Stroma demnach zur Bildung lymphatischen Gewebes besonders veranlagt ist.

Es gelingt also nicht, die Entstehung der Lymphozytenhäufchen einheitlich zu erklären. Man muß annehmen, daß sie auf Reize sehr verschiedener Art (Jodmedikation, abnorme Sekretion, toxisch-bakterielle Schädigungen, Druck von seiten rasch wachsender Tumoren) auftreten können, wobei nicht immer die primäre Schädigung des Parenchyms im Sinne der Atrophie nachweisbar ist. Denn die einfache Atrophie der Schilddrüsenbläschen, wie sie z. B. in Schilddrüsen von Kretinen oft sehr stark ausgesprochen ist, führt nicht zur Ausbildung der Lymphozytenhaufen, was schon v. WERDT betont hat und ich aus meiner Erfahrung bestätigen kann. Wir müssen also mit SIMMONDS chemische, mechanische oder toxisch-bakterielle Reize für das Vorkommen der Lymphozytenhaufen verantwortlich machen. Nur ist mir unverständlich, wieso SIMMONDS jeglichen Zusammenhang mit entzündlichen Erscheinungen ablehnt, indem er schreibt: „Weder die perivaskuläre Anordnung der Lymphozytenansammlungen, noch das Auftreten von Plasmazellen innerhalb der Herde dürfen als Beweis für das Vorhandensein eines entzündlichen Prozesses gelten.“ Denn auch da, wo eine exogene Ursache wie Jod, bakterielle Infektion usw. nicht in Betracht kommt, sondern nur die Aufsaugung eines veränderten oder vermehrten Sekrets wie in der Basedowstruma, vorliegt, dürfen meines Erachtens die Lymphozytenherde als Ausdruck einer entzündlichen Reaktion aufgefaßt werden, die allerdings nur sehr geringen Grades ist und in der Regel auf wenige Stellen, nämlich auf die Umgebung der Gefäße beschränkt bleibt.

Endlich sei noch darauf hingewiesen, daß die lymphatischen Herde nicht mit den von ELKES u. a. beschriebenen Kernanhäufungen verwechselt werden dürfen, welche von VOGEL als Kunstprodukte erkannt worden sind und durch Quetschung des Gewebes, namentlich in den peripheren Teilen der Drüse entstehen (s. S. 12).

18. Veränderungen der Schilddrüse bei Infektionskrankheiten.

Die Schilddrüse teilt das Schicksal anderer drüsiger Organe, wenn sie bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten in Mitleidenschaft gezogen wird. Ihre starke Beteiligung an den Funktionen des Stoffwechsels, welcher ja meistens bei fieberhaften Erkrankungen Veränderungen erfährt, macht es verständlich, daß ihre sekretorische Tätigkeit und ihr Kolloidvorrat beeinflusst werden können.

Nimmt man aber mit BLUM und anderen Autoren noch eine besondere entgiftende Funktion der Schilddrüse an, so ist erst recht zu erwarten, daß die Schilddrüse auf allgemeine Infektionen mit besonderen histologischen Veränderungen reagiert. Allerdings ist gerade diese Seite der Schilddrüsentätigkeit bis zur Stunde noch sehr umstritten (THOMAS und DELHOUGNE) und DE QUERVAIN, dem wir eine besonders sorgfältige Studie über diesen Gegenstand verdanken, ist z. B. der Meinung, daß eine gesteigerte, bakteriell-antitoxische Tätigkeit der Schilddrüse bei Infektionskrankheiten keineswegs sicher erwiesen ist und daß die Schilddrüsenveränderungen viel mehr für eine Schädigung des Organs sprechen.

Es finden sich nämlich bei den Infektionskrankheiten, und zwar vor allem bei den akuten, oft diffuse Veränderungen des Schild-

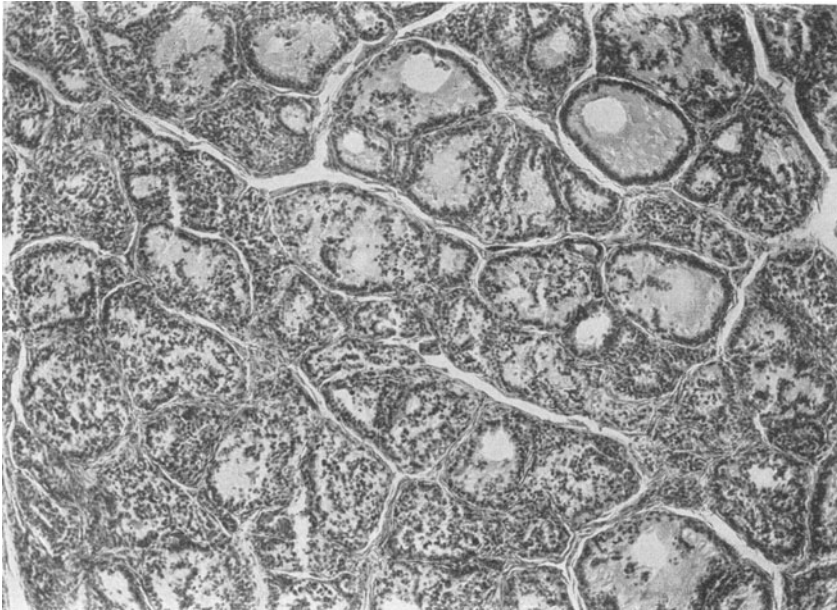


Abb. 17. Epitheldesquamation und Kolloidschwund bei Diphtherie. Schilddrüse eines 3jährigen Kindes. (Vergr. 90fach.)

drüsegewebes, welche durch die Trias Hyperämie, Epitheldesquamation und Kolloidschwund gekennzeichnet sind (SOKOLOW, ROGER und GARNIER, KASHIWAMURA, DE QUERVAIN, SARBACH, CRISAFI, ISENSCHMID, SIMMONDS). Besonders ausgeprägt und häufig sind diese Veränderungen bei Scharlach, Pocken, Diphtherie (Abb. 17); sie kommen aber auch bei Masern, Typhus, Pneumonie, epidemischer und tuberkulöser Meningitis, Tetanus, akuter Peritonitis und akut verlaufenden Wundinfektionen vor. Immerhin kann von einem regelmäßigen Vorkommen der Veränderungen bei den genannten Krankheiten nicht gesprochen werden (SIMMONDS). Daß die Desquamation bei Scharlach und Diphtherie besonders oft gefunden wird, erklärt sich vielleicht daraus, daß diese Krankheiten meistens Kinder betreffen und die kindliche Schilddrüse an sich schon leichter zu Desquamation neigt (ISENSCHMID). Doch sind gleichartige Bilder bei Pocken, Scharlach und Diphtherie erwachsener Patienten festgestellt worden (ROGER und GARNIER, SARBACH). Daß sie für die akuten Infektionskrankheiten charakteristisch seien, kann aller-

dings nicht behauptet werden, denn ähnliches sieht man bei chronischem Alkoholismus (DE QUERVAIN, SARBACH), bei tödlichen Verbrennungen (VALENTIN), bei Stauung (LÜTHI). Aber KASHIWAMURA geht wohl zu weit, wenn er der Desquamation und dem Kolloidschwund jeglichen Zusammenhang mit der Infektion abspricht und die mit Epithel ausgefüllten, kolloidfreien Follikel als charakteristisch für die normale kindliche Schilddrüse bezeichnet. Offenbar hat dieser Autor die typische Desquamation und die kleinen, auf dicken Schnitten solid erscheinenden Bläschen nicht genügend auseinandergehalten. Auch die von ihm erwähnten Anfangsstadien der Struma nodosa, welche ähnliche Bilder liefern sollen, können bei einiger Übung nicht mit der Desquamation verwechselt werden.

Wenn nun auch zugleich mit der Desquamation in der Regel sich das Kolloid verflüssigt und schwindet, so wird doch von einzelnen Autoren (TORRI, MARTINI, BARBARA) neben einer Epithelwucherung eine Hypersekretion mit Vermehrung des Kolloids als Folge der akuten Infektion angenommen. Auch CRISFINO fand bei einem Teil seiner Versuche mit Injektion verschiedener Bakterien in die Blutbahn eine Vermehrung des Kolloids.

In neuerer Zeit hat besonders FARRANT an 700 Schilddrüsen die Beziehungen zwischen verschiedenartigen Krankheiten und dem histologischen Bild der Schilddrüse studiert, wobei er zweierlei Veränderungen unterscheidet. Die eine welche er akute Hyperplasie nennt, ist durch Kolloidschwund, Epithelwucherung (evtl. mit Zottenbildung) und Hyperämie gekennzeichnet, wobei manchmal auch Blutungen auftreten. Ihr Ausgang ist häufig eine Fibrosis. Diese Art von Veränderung soll bei Infektionen mit Milzbrand-, Diphtherie-, Dysenterie-, Gärtner-, Rotz- und Tetanusbazillen, bei akuter Tuberkulose, sekundärer Syphilis, Malaria, Masern, Bronchopneumonie, Pocken, Keuchhusten, chronischer Nephritis und Leberzirrhose, sowie bei Vergiftungen mit Abrin, Rizin und Diphtherietoxin vorkommen. Die zweite Form, eine chronische oder kolloide Hyperplasie, führt nach rasch vorübergehender Körnelung und Vakuolisierung des Kolloids zu einer Vermehrung desselben, mit Ausdehnung und Neubildung von Bläschen. Schließlich kann es zu einem teilweisen Unterang des Drüsengewebes mit Zirrhose kommen. Diese chronische Hyperplasie wird bei Kolibazillose, chronischer Tuberkulose, Maltafieber, tertiärer Syphilis, Aktinomykose, Meningokokkeninfektionen, Poliomyelitis, Gelenkrheumatismus, Scharlach, chronischer Nephritis und perniziöser Anämie beobachtet, während z. B. Typhus, Infektionen mit Gono-, Pneumo-, Staphylo- und Streptokokken, Peritonitis nach FARRANT gar keinen Einfluß auf die Schilddrüse haben sollen.

Man sieht, daß die Ergebnisse FARRANTS denjenigen der früheren Autoren in einigen wesentlichen Punkten widersprechen, so z. B. in betreff des Scharlachs, des Typhus, der Peritonitis usw. Woraus die Unterschiede zu erklären sind, ist schwer zu sagen, sollten am Ende doch bei einem Teil der Untersuchungen postmortale Einflüsse die Sicherheit der Beobachtungen getrübt haben? Im übrigen dürfte die akute Hyperplasie FARRANTS mit den von ROGER und GARNIER, DE QUERVAIN und SARBACH beschriebenen Veränderungen übereinstimmen, während seine chronische Hyperplasie an gewisse Formen der diffusen Kolloidstruma erinnert.

Sind nun die eben besprochenen Schilddrüsenveränderungen zu den Entzündungen zu rechnen und handelt es sich, wie DE QUERVAIN sich ausdrückt, um eine toxische Thyreoiditis, worunter er eine Reaktion auf toxische Einflüsse mit dem Merkmal der Schädigung versteht? An eine Entzündung mahnt die Hyperämie und die degenerative Veränderung der Epithelien. Fordern wir aber mit LUBARSCH für den Begriff der Entzündung alterative, exsudative und proliferative Prozesse, so sind die Bedingungen für die Einreihung unter

die Entzündungen nicht erfüllt, denn es fehlt, wie auch SIMMONDS betont, jegliches Zeichen einer Exsudation fester oder flüssiger Blutbestandteile, und auch die Wucherung der Epithelien ist für viele Fälle nicht erwiesen und auch gar nicht wahrscheinlich, ganz abgesehen davon, daß Kernteilungsfiguren noch nie gesehen worden sind. Und was die Hyperämie betrifft, so ist es sehr fraglich, ob sie als aktive, arterielle Hyperämie gelten kann, wie ROGER und GARNIER meinen. Zum Beispiel ist SARBACH der Ansicht, daß sie in den meisten Fällen eine Teilerscheinung einer allgemeinen Stauung sei. Auch konnten die von ROGER und GARNIER angeführten endarteritischen und endophlebitischen Veränderungen von andern Autoren nicht aufgefunden werden, womit auch dieser Anhaltspunkt für eine Entzündung dahinfällt. HAGEN meint, daß es sich um eine rein parenchymatöse Entzündung handle, die sich zur bakteriellen Thyreoiditis verhalte, wie die febrile Albuminurie zur bakteriellen Nephritis. Doch so wenig wir eine febrile Albuminurie mit reiner Parenchymveränderung als Nephritis bezeichnen dürfen, so wenig scheint mir die Benennung Thyreoiditis für die genannten Schilddrüsenveränderungen bei toxischen und toxisch-infektiösen Einflüssen berechtigt zu sein. Ebensowenig kann ich der FARRANTSchen Nomenklatur beistimmen, denn das Vorhandensein einer wirklichen, auf Zellteilung beruhenden Hyperplasie infolge infektiöstoxischer Einwirkungen scheint mir durch die Untersuchungen dieses Autors durchaus nicht bewiesen zu sein.

Eine andere Frage ist natürlich die, ob die beschriebenen Veränderungen der Schilddrüsenstruktur die funktionellen Leistungen der Drüse in diesem oder jenem Sinne zu beeinflussen vermögen. Da ROGER und GARNIER ähnliche Veränderungen auch bei Vergiftung mit Pilokarpin und Jod auftreten sahen, nehmen sie zunächst eine Steigerung der Funktion, eine „Hyperthyroidation“ an, der bei stärkerer Schädigung eine „Dysthyroidation“ mit abnormem, körnigem Kolloid oder sogar, bei Versiegen der Sekretion, eine „Athyroidation“ folgen soll. Dieser Auffassung steht jedoch DE QUERVAIN sehr skeptisch gegenüber, indem er mit Recht darauf hinweist, daß die Menge des in einem gegebenen Augenblick vorhandenen Kolloids keine Schlüsse auf die Stärke der Drüsenfunktion zuläßt. Auch sprechen die chemischen Untersuchungen AESCHBACHERS, der bei akuten Infektionskrankheiten in der Regel eine Verminderung des Jodgehaltes feststellen konnte, eher für eine Hypothyreosis, wenigstens in den Fällen, wo bei normalem Kolloidgehalt das Jod vermindert ist. Im Gegensatz dazu geben freilich THOMAS und DELHOUGNE an, daß akute Infektionen mit Ausnahme einzelner septischer Infektionen und Eiterungen den Jodgehalt der Schilddrüse nicht berühren. Eine Dysthyreosis ließe sich wohl höchstens aus dem Auftreten von basophilem, feinkörnigem Kolloid (SARBACH) in der kindlichen Schilddrüse erschließen.

Auf die Veränderungen des Stromas, welche im Verlaufe von chronischen Infektionskrankheiten, namentlich bei der chronischen Tuberkulose, beobachtet werden, wurde im Kapitel „Sklerose“ hingewiesen.

19. Entzündungen der Schilddrüse (Thyreoiditis).

Entzündliche Prozesse in der normalen oder diffus vergrößerten Schilddrüse sind eine Seltenheit, während die Strumitis, eine Entzündung im Kropfknoten, viel häufiger beobachtet wird. Dies liegt wohl daran, daß die Zirkulationsverhältnisse hier und dort wesentlich verschieden und vielleicht auch das Sekret in den Kropfknoten nicht absolut dasselbe ist wie im normalen Schilddrüsen-gewebe. Tatsache ist, daß die Schilddrüse des Menschen kulturell oft bakterienhaltig gefunden worden ist, ohne daß deutliche Zeichen von Entzündung fest-

zustellen waren (CRISAFI, SIMMONDS) und daß auch experimentell die Einspritzung von Bakterien in die Blutbahn oder ins Schilddrüsengewebe (ROGER und GARNIER, CRISPINO, TORRI, DE QUERVAIN) nur ausnahmsweise zu wirklichen entzündlichen Veränderungen führt. Meiner Ansicht nach ist es vor allem die ausgezeichnete Gefäßversorgung des normalen Schilddrüsengewebes, die starke *Vis a tergo* des Blutes von mehreren anastomosierenden Arterien, welche das Haften von Bakterien oder eine stärkere Anhäufung von Toxinen in den Kapillaren nicht gestattet. Ob daneben auch eine antibakterielle Wirkung des Kolloids mitspielt, ist fraglich. TORRI z. B. wollte eine solche aus dem Umstand erschließen, daß Milzbrand- und Tuberkelbazillen, welche in das Innere von Follikeln gelangt waren, sich schlechter färbten und schließlich zu Detritus zerfielen, doch haben die Versuche von NATHER gezeigt, daß Zusatz von Schilddrüsengewebe zu Kulturen von Tuberkelbazillen auf letztere gar keinen schädlichen Einfluß hat, und somit nicht das Kolloid, sondern höchstens das lebende Gewebe eine gewisse Immunität gegenüber jener Infektion bewirken kann.

Neben der oben besprochenen rein parenchymatösen Schädigung des Schilddrüsengewebes läßt sich bei den wirklichen Entzündungen vor allem eine Exsudation feststellen. Es bleibt hier nicht bei der Hyperämie, sondern es wandern weiße Blutkörperchen aus den Gefäßen in die Interstitien oder sogar in die Lumina der Follikel aus. Je nach Ort und Ausbreitung der entzündlichen Reaktion können wir akute und chronische, sowie diffuse und herdförmige Entzündungen auseinanderhalten.

I. Die akute Thyreoiditis.

Die Thyreoiditis acuta, deren Pathologie von DE QUERVAIN in ausgezeichneter Weise geschildert worden ist, entsteht wohl fast ausnahmslos hämatogen, und zwar in der Regel durch Verschleppung von pflanzlichen oder tierischen Parasiten in die Gefäße der Schilddrüse. Eine traumatische Thyreoiditis durch eine Infektion einer Schilddrüsenverletzung oder eine direkt vom Halsbindegewebe fortgeleitete Entzündung liegt zwar durchaus im Rahmen der Möglichkeit, wenn auch in letzterem Falle die derbe Kapsel der Schilddrüse wohl in den meisten Fällen einen wirksamen Schutz gegenüber den tiefen Phlegmonen des Halses verleihen wird. SCHNITZLER, K. EWALD und neuerdings BEILBY nehmen auch eine direkte Fortleitung einer Laryngitis und Tracheitis auf die Schilddrüse an, doch kommt diese Art der Entstehung wohl nur bei tiefen ulzerösen Prozessen in Frage.

Im klinischen Bilde kann die akute Thyreoiditis sekundär oder primär sein, je nachdem sie metastatisch im Anschluß an eine anderswo lokalisierte Entzündung oder ohne nachweisbaren primären Herd auftritt. Im letzteren Falle kommen, abgesehen von Schädigungen durch chemische Stoffe, vor allem Bakterien in Betracht, deren Eintrittspforte wegen des Fehlens einer anatomischen Veränderung unbekannt bleibt. Solche kryptogenetische Infektionen gehen wohl am häufigsten von den Schleimhäuten des Rachens, der Atmungsorgane und des Darmes aus.

Pathologisch-anatomisch muß vor allem zwischen diffusen und herdförmigen akuten Entzündungen unterschieden werden, wobei im allgemeinen die erstere als die mildere Form bekannt ist, während die letztere meistens zu Eiterung führt. Die diffuse Form ist von MYGIND als Thyreoiditis acuta simplex beschrieben worden und ist wegen ihres harmlosen Verlaufs dem Pathologen viel weniger bekannt als die herdförmige, abszedierende Thyreoiditis.

a) Thyreoiditis acuta simplex.

Ihre anatomische Grundlage ist zum erstenmal von DE QUERVAIN auf Grund eines eigenen Falles und einer Beobachtung von HÄGLER aufgedeckt worden, und wie es scheint, sind seither, abgesehen von den unklaren Mitteilungen von BAYON, keine weiteren Fälle histologisch untersucht worden. Nach DE QUERVAIN'S Schilderung ist die Drüse auf der Schnittfläche makroskopisch normal, mikroskopisch jedoch ergeben sich am Parenchym und Interstitium ausgesprochen entzündliche Veränderungen. Ersteres zeigt namentlich Wucherung des Epithels, welches mehrschichtig wird und teils von allen Seiten, teils nur von einem Punkte aus ins Lumen vorstößt, wobei auch unregelmäßige Haufen von abgestoßenen Zellen das Lumen ausfüllen können. Hiermit parallel gehen die Veränderungen des Kolloids, die teils in einer Zunahme der basophilen Schollen, teils in einer Vakuolisierung und Verflüssigung des eosinophilen Kolloids bis zum völligen Schwund desselben bestehen. Besonders wichtig und für den entzündlichen Prozeß beweisend ist das Eindringen von polymorphkernigen Leukozyten ins Innere der Bläschen, zu welchen sich auch kleine Rundzellen (Lymphozyten?) und größere Wanderzellen mit blassem, länglichem Kern gesellen. Ferner beteiligen sich Fremdkörperriesenzellen an der Resorption der festeren Kolloidschollen. Das fortgeschrittenste Stadium ist die von den Wanderzellen ausgehende bindegewebige Organisation, welche zur Verödung der Follikel führt.

Gegenüber diesen Veränderungen des Parenchyms treten diejenigen des Interstitiums in den Hintergrund. Sie äußern sich in haufen- und zugförmigen Rundzelleninfiltraten, welche ihren Sitz teils in der Kapsel, teils in den interlobulären Septen haben, und zwar hauptsächlich in der Nachbarschaft der stärker veränderten Schilddrüsenläppchen. Polymorphkernige Leukozyten fehlen im Interstitium völlig. Nach diesem Bild glaubt DE QUERVAIN eine hauptsächlich parenchymatöse Entzündung annehmen zu dürfen, welche er der interstitiellen eitrigen Form und der gemischten Form an die Seite stellt. Wir werden jedoch sehen, daß die gemischte Form die Regel ist, und nur im einen Falle dieser, im andern Falle jener Anteil des Gewebes stärker betroffen ist.

Experimentell gelang es DE QUERVAIN, beim Affen durch direkte intrathyreoidale Injektion von Streptokokken- oder Staphylokokkenkulturen eine Thyreoiditis zu erzeugen, welche vorwiegend interstitiellen Charakter hatte, indem hier Leuko- und Lymphozyten in den Bindegewebssepten und vereinzelt auch in den Follikeln auftraten. Letztere reagierten mit Epithelwucherung, Desquamation und Kolloidschwund. Ein ähnliches Bild sah ich bei einem Kaninchen nach Wasserinjektion in die Ohrvene, wobei Kokkenembolien in den Schilddrüsenkapillaren entstanden.

Klinisch ist die akute, nicht eitrig Thyreoiditis durch ihren meist plötzlichen, von Fieber begleiteten Beginn, sowie durch die derbe Schwellung und Druckempfindlichkeit der Schilddrüse gekennzeichnet. Die Drüse ist in der Regel mit der Luftröhre fest verlötet, seltener mit der Haut verwachsen, wobei letztere manchmal eine entzündliche Rötung zeigt. Die Schwellung der Schilddrüse ist meistens auf einen Lappen, und zwar häufiger auf den rechten beschränkt, kann sich aber auch auf den anderen Lappen ausdehnen. Eine Beschränkung auf den Isthmus, welche nach DE QUERVAIN eher den Verdacht auf Strumitis erwecken soll, ist in neuerer Zeit einige Male gesehen worden (DUNGER). Weitere Symptome sind die Atemnot, die Schluckbeschwerden und die nach dem Ohr, dem Hinterhaupt und der Schulter ausstrahlenden Schmerzen, welche durch den Druck der geschwellten Schilddrüse auf die Nerven ausgelöst werden. Der Verlauf ist meistens rasch, indem die Symptome schon nach einigen Tagen verschwinden, doch kann sich die Krankheit auch über Wochen und Monate ausdehnen.

Ätiologisch kommen bei der klinisch sekundären Form eine ganze Reihe von Infektionskrankheiten in Betracht: Angina, Influenza, Pneumonie, Pleuritis, Typhus, Malaria, Erysipelas, Scharlach, Pocken, Diphtherie, Cholera, Parotitis,

puerperale Infektionen, Entzündungen der Mund- und Rachenhöhle, Lungen-spitzenkatarrhe, Ulcus ventriculi und duodeni. Besonders innige Beziehungen scheinen auch zwischen der Thyreoiditis simplex und der Polyarthrits rheumatica zu bestehen, denn erstere kann die allgemeine rheumatische Erkrankung als erstes Zeichen der Infektion einleiten oder gleichzeitig mit der Gelenkentzündung auftreten, oder aber ihr nachfolgen (ZLOCISTI). Auch Einschaltung zwischen zwei Anfällen von Polyarthrits kommt vor. Wahrscheinlich gehört auch ein Teil der klinisch primären Formen hierher. Bei den histologisch untersuchten Fällen von DE QUERVAIN und HÄEGLER, welche beide klinisch als primäre Formen auftraten, lieferte die bakteriologische Untersuchung des herausgeschnittenen Schilddrüsenstückes ein negatives Ergebnis.

Die Rolle des Traumas in der Ätiologie der Thyreoiditis ist noch umstritten. DE QUERVAIN sieht die als traumatisch gedeuteten Entzündungen größtenteils für Blutungen an, gibt aber, wie auch HAGEN, zu, daß solche eine Disposition für Entzündungen schaffen. Doch ist dies bei der großen Seltenheit von traumatischen Blutungen in der normalen Schilddrüse bis jetzt nicht bewiesen. Ein Licht auf eine andere Art von mechanisch bedingter Thyreoiditis wirft hingegen der Fall von BURK, bei welchem die beständige Drehung des Kopfes nach einer Seite eine schmerzhaftige Schwellung der Schilddrüse auslöste. Die Bedenken, die HAGEN gegen diese Art der Entstehung vorbringt — er nimmt nämlich eine okkulte Infektion an — kann ich nicht teilen, sehen wir doch auch anderwärts rein durch Reibung entstandene Entzündungen, z. B. Bursitis und Tendovaginitis.

Ein weiterer Faktor in der Ätiologie der akuten Thyreoiditis ist das Jod. Nach Jodgebrauch ist nämlich in einer ganzen Anzahl von Fällen (SELLEI, LUBLINSKI, GUNDOROW, SCHÜTZ, CSILLAG, WARSCHAUER, GOLDBERGER, SHORT, BERG, KONRIED, HAGEN) eine akute, schmerzhaftige Schwellung der Schilddrüse, häufig begleitet von leichtem Fieber, beobachtet worden. Das klinische Bild spricht also durchaus für eine wirkliche Entzündung, doch fehlt bis jetzt die anatomische Untersuchung. Wir dürfen uns vorstellen, daß in solchen Fällen eine rasche Einschmelzung des Parenchyms mit teilweiser Kolloidresorption zu einer entzündlichen Reaktion führt.

Veranlagt zur akuten Thyreoiditis ist vor allem das weibliche Geschlecht, dessen Schilddrüse ja viel stärkeren funktionellen Beanspruchungen ausgesetzt ist, als dies beim Manne der Fall ist. Hiermit würde übereinstimmen, daß eine leichte diffuse Hyperplasie nach DE QUERVAIN auch eine gewisse Bereitschaft für Thyreoiditis schaffen kann und daß die meisten Fälle zwischen das 20. und 40. Jahr fallen, also in die Zeit, wo beim Weibe wohl die stärksten Schwankungen in der Stärke der Funktion stattfinden.

Endlich sei hier des Übergangs der Thyreoiditis simplex in den Morbus Basedowii und in das Myxödem gedacht. Was das erstere betrifft, so hat schon DE QUERVAIN vier Fälle von Basedow im Anschluß an Thyreoiditis aufgezählt, und seither sind noch weitere Fälle von APELT, HAGEN und WALKO hinzugekommen. Ferner hat SHORT im Anschluß an eine Jodthyreoiditis einen Basedow ausbrechen gesehen, so daß also der sog. Jodbasedow, wie schon DE QUERVAIN vermutet hat, eine Thyreoiditis als Grundlage haben kann. Es wird dieser Zusammenhang zwischen Schilddrüsenentzündung und Basedowscher Krankheit auch nicht weiter überraschen, wenn man bedenkt, wie sehr sich das histologische Bild der akuten Thyreoiditis der Basedowstruma nähert. Epithelwucherung, Desquamation und Kolloidschwund sind beiden gemeinsame Merkmale, und die Ähnlichkeit kann noch größer werden, da manchmal in den Bläschen der Basedowstruma einzelne Leukozyten wahrzunehmen sind. Auch das Auftreten des Morbus Basedowii nach Infektionskrankheiten wird uns dadurch verständlicher,

daß hier eine Thyreoiditis die Brücke von der Infektion zur Funktionsstörung der Schilddrüse schlägt. Nur genügt, wie wir bei der Besprechung des Morbus Basedowii sehen werden, die histologische und funktionelle Veränderung keineswegs, um den typischen Morbus Basedowii auszulösen, es gehört dazu noch das geeignete Substrat, die besondere Körperverfassung des Basedowkranken, was auch von WALKO betont wird.

Noch leichter begrifflich ist der Ausgang der Thyreoiditis simplex in Myxödem, denn es kann ja diese annähernd diffuse Entzündung sich auf die ganze Schilddrüse ausdehnen und bei einiger Stärke zu ausgedehntem Untergang des Parenchyms führen. Einen Ansatz hierzu finden wir schon in dem klinisch ziemlich leicht verlaufenen, in Heilung ausgegangenen Fall von DE QUERVAIN, denn hier fand sich stellenweise schon eine Bindegewebsneubildung an Stelle der Follikel. Daß eine Thyreoiditis simplex eine hochgradige fibröse Atrophie der Schilddrüse im Gefolge haben kann, hat neuerdings SIMMONDS betont, der solches nach schwerer, monatelanger Polyarthrits bei einer 67jährigen Frau feststellen konnte, allerdings, ohne daß hier ein Myxödem zur Entwicklung gelangt war. In einem zweiten Falle (55jährige Frau) hingegen war die nach wiederholten Infektionskrankheiten aufgetretene Atrophie der Schilddrüse von ausgesprochenem Myxödem begleitet. Weitere Fälle dieser Art sind von REMLINGER (Myxödem nach Typhus) und von MARFAN (Myxödem nach Angina und Gelenkrheumatismus) beschrieben. Es ist anzunehmen, daß die Fälle von spontanem Myxödem bei Erwachsenen in ihrer großen Mehrzahl auf einer Thyreoiditis simplex beruhen und daß auch manche Fälle von pluriglandulärer Insuffizienz mit Beteiligung der Schilddrüse ihre Erklärung in einer Allgemeininfektion mit begleitender Thyreoiditis finden. In dem Falle von CAWADIAS und SOURDEL, bei welchem eine hochgradige Sklerose der Schilddrüse neben Sklerose des Pankreas, einseitiger Hodenatrophie und Nebennierenveränderungen zu dem Bilde eines „Géomorphisme cutanéopileux tardif“ geführt hatte, kam z. B. außer einer Lungentuberkulose für die Sklerose auch eine Parotitis bei Mumps in Betracht.

b) Die herdförmige abszedierende Thyreoiditis. (Thyreoiditis suppurativa.)

Bei dieser Form, welche dem Obduzenten häufiger begegnet als die Thyreoiditis simplex, handelt es sich in der Regel um multiple, umschriebene, auf embolischem Wege entstandene Entzündungsherde, welche offenkundige Neigung zur eitrigen Einschmelzung besitzen. Sie sind fast immer über beide Schilddrüsenlappen verbreitet und treten oft in großer Zahl auf, doch können bei fortschreitender Eiterung durch Zusammenfließen kleinerer Herde große, ganz unregelmäßig gestaltete Abszesse entstehen. Nur selten bildet sich, wie in dem Fall von BREUER und in drei Fällen von SIMMONDS, ein einziger, auf einen Lappen beschränkter Abszeß aus. Oft sind auch andere Organe der Sitz von Abszessen, so daß die Eiterherde in der Schilddrüse nur eine Teilerscheinung einer Pyämie sind. Besonders erwähnt sei noch, daß DEMME schon bei Neugeborenen metastatische Abszesse in der Schilddrüse sah, und zwar bei Pyämie nach eitriger Thrombophlebitis der Nabelvene.

Nähere Kenntnisse über das histologische Bild und die Ätiologie dieser Form von Schilddrüsenentzündung verdanken wir namentlich SIMMONDS, der 18 Fälle untersucht hat. Ich selbst habe in drei Fällen ganz ähnliche Bilder gesehen. Der makroskopische Befund kann wegen der Kleinheit der Herde völlig negativ sein, während in andern Fällen auf der Schnittfläche kleinste Eiterpünktchen oder, relativ selten, größere Abszesse sichtbar sind. Mikroskopisch lassen sich

die Herde stets in der Umgebung bakterienhaltiger Gefäße lokalisieren, doch sind sie meistens nicht auf die bindegewebigen Septen beschränkt, sondern greifen fast immer auf die Follikel über, wobei letztere mit Leukozyten angefüllt sind. Diese brechen manchmal in dichtem Schwarm von einer Seite in die Bläschenlichtung ein, oder man sieht sie mehr vereinzelt zwischen den Epithelien durchwandern. In frühen Stadien oder bei geringer Virulenz der Erreger können Epithel und Kolloid erhalten sein, meistens aber gehen die Epithelien, nachdem sie mit dem Einbruch der Leukozyten abgestoßen worden sind, unter Kernzerfall und Auflösung ihres Protoplasmas zugrunde, und es kommt zur Abszedierung, wobei sehr oft im Zentrum des Abszesses große Bakterienhaufen schon bei Hämalaunfärbung sichtbar sind. Auch Blutungen in der Nachbarschaft sind keine Seltenheit. Ferner zeigen die an den Abszeß anstoßenden Bläschen meistens starke Epitheldesquamation und Vakuolisierung des Kolloids.

In einem Fall. einer eitrigen Thyreoiditis nach Osteomyelitis bei einem 18jährigen Manne, sah ich in der Umgebung der massenhaften, zusammenfließenden Schilddrüsenabszesse auch reichliche Fibrinausscheidung, die hauptsächlich in den ödematös aufgelockerten, intralobulären Septen, stellenweise aber auch im Lumen der Bläschen lokalisiert war. Hier war es auch zwischen den Abszessen zu größeren Gewebsnekrosen gekommen, wobei die Struktur der Alveolen zum Teil noch erkennbar war. Am Rande einiger Nekrosen hatte sich eine demarkierende Eiterung ausgebildet, so daß dieses Bild an die LEBERTSche dissezierende Thyreoiditis erinnerte, bei welcher ein Sequester in der Abszeßhöhle liegen soll. Ferner hatte hier die Schilddrüseneiterung kontinuierlich auf das Fettgewebe und die Muskulatur der Nachbarschaft übergegriffen.

In einem andern Fall (Thyreoiditis nach eitriger Periostitis der Tibia bei einem 13jähr. Knaben) waren die ungefähr stecknadelkopfgroßen Abszesse teilweise von einem schmalen Wall von Granulationsgewebe abgegrenzt, dessen sehr polymorphe, epitheloide Zellen größtenteils den Epithelzellen der Follikel sehr ähnlich waren.

Von LEBERT ist als besondere Art der Eiterung außer der dissezierenden Thyreoiditis, bei welcher ein nekrotischer Sequester in der Abszeßhöhle liegt, noch die gangränöse Thyreoiditis unterschieden worden. Neuere Beobachtungen hierüber liegen nicht vor.

Unter den Erregern der eitrigen Thyreoiditis stehen die Kokken obenan. SIMMONDS fand unter seinen 18 Fällen 13mal Staphylokokken, 4mal Streptokokken und nur 1mal Typhusbazillen. Im letzteren Fall saß jedoch der Abszeß im Innern eines Kropfknotens, so daß es sich hier, streng genommen, um eine Strumitis handelte. In meinen drei Fällen konnten Staphylokokken nachgewiesen werden, ebenso in dem Fall von BREUER. In einem Fall von DURANTE waren Pneumokokken im Eiter, im Falle von WEEKS Streptokokken, in den Fällen von WEIL und WALKO Typhusbazillen. TOURNEUX fand in einem Fall Strepto- und Pneumokokken, in einem andern Typhusbazillen. Während die auf Kokkeninfektion beruhenden Eiterungen im allgemeinen rasch nach der Ausbildung des primären Herdes, z. B. einer Osteomyelitis, einer Extremitätenphlegmone, eines Erysipels, oder einer puerperalen Infektion auftreten, sind die typhösen Abszesse in der Schilddrüse meist erst in der Rekonvaleszenz des Abdominaltyphus beobachtet worden und in dem Fall von WEIL entwickelte sich sogar erst vier Jahre nach dem Überstehen des Typhus ein typischer Spätabszeß in der Schilddrüse, vergleichbar den eitrigen, post-typhösen Knochenmarks- und Periosterkrankungen. In neuerer Zeit sind von WALKO, STERNBERG und LEMIERRE und TABERLET auch Paratyphusbazillen als Erreger von Schilddrüseneiterungen nachgewiesen worden. Zu erwähnen ist noch, daß auch die eitrige Thyreoiditis wie die einfache Thyreoiditis ohne nachweisbaren primären Herd infolge einer kryptogenetischen Infektion entstehen kann (BREUER, HÖPFNER, SIMMONDS).

Klinisch kann die eitrige Thyreoiditis vollständig symptomlos verlaufen oder wenigstens bei der Schwere des septischen, von der Grundkrankheit abhängigen Allgemeinzustandes übersehen werden, so lange die Herde sehr klein sind. Es ist auch denkbar, daß kleinste,

multiple Herde, welche spontan resorbiert werden, das klinische Bild der Thyreoiditis simplex hervorrufen. Größere Abszesse hingegen greifen unter heftigen entzündlichen Erscheinungen auf die Umgebung über und können durch die Haut nach außen durchbrechen oder sich in die Trachea entleeren. Nach einer solchen Entleerung des Eiters kann völlige Heilung eintreten, wie in dem Fall von HÖPFNER, während bei tief gelegenen Abszessen die Gefahr einer eitrigen Mediastinitis besteht (EWALD).

Funktionelle Störungen sind bei der eitrigen Thyreoiditis viel weniger zu befürchten als bei der Thyreoiditis simplex. Denn da es sich um ausgesprochen herdförmige Erkrankungen handelt, bleibt meistens reichlich normales Gewebe für die Aufrechterhaltung der Funktion übrig. Ein Ausgang in Myxödem ist deshalb bei der eitrigen Thyreoiditis noch nie beobachtet worden, nur in WEEKS Falle waren vorübergehend Ausfallerscheinungen vorhanden. Hingegen schloß sich bei dem Fall von BREUER ein ausgesprochener Morbus Basedowii an, welcher aber kaum der Eiterung zur Last gelegt werden darf, da es sich, wie schon erwähnt, um einen solitären kleinen Abszeß handelte. Sehr wahrscheinlich ging hier der Abszedierung eine einfache, diffuse Thyreoiditis voraus, denn es fand sich bei der Autopsie eine diffuse Induration der Schilddrüse, und so wird eine Thyreoiditis simplex den Basedow vermittelt haben.

II. Die chronische Thyreoiditis.

Viel weniger bekannt, weil viel seltener als die akute Thyreoiditis, ist das Krankheitsbild der chronischen Schilddrüsenentzündung. Es ist RIEDELS Verdienst, zum erstenmal auf diesen klinisch höchst eigenartigen Prozeß hingewiesen zu haben, den er zugleich nach dem hervorstechendsten Merkmal mit dem Namen der „eisenharten Struma“ belegte. Um eine Struma handelt es sich freilich nicht; denn die Vergrößerung der Schilddrüse beruht auf einer chronisch-produktiven Entzündung der Drüsenläppchen; aber die eigentümliche Konsistenz der Schilddrüsenanschwellung muß auch anderen Autoren aufgefallen sein, denn nicht umsonst haben die Franzosen, Engländer und Italiener für diese Form der Thyreoiditis den Vergleich mit der Holzphlegmone herangezogen und erstere sie „Thyroidite ligneuse“ getauft. Die neuerdings von HASHIMOTO gebrauchte Bezeichnung „Struma lymphomatosa“ halte ich hingegen nicht für zweckmäßig, da sie eher an ein Blastom, als an einen entzündlichen Vorgang denken läßt. SIMMONDS spricht von einer Zirrhose der Schilddrüse.

Pathologisch-anatomisch sind wegen der öfteren Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe verhältnismäßig viele Fälle von chronischer Thyreoiditis untersucht worden, so daß wir über die morphologische Grundlage dieses Leidens gut unterrichtet sind. Außer mehreren von RIEDEL beschriebenen Fällen sind die Beobachtungen von TAILHEFER, DE RICARD, SILATSCHKEK, SPANNAUS, DELORE und ALAMARTINE, MURRAY und SOUTHAM, CHAMBERS, O. MEYER, SIMON, HASHIMOTO, HEINEKE, BRÜNGER, CAVALLI, G. und R. MONOD zu nennen, denen mein Schüler REIST sechs weitere Fälle hinzufügen konnte. Neuerdings hat SIMMONDS sogar fünf Fälle von schwerer und 15 Fälle von leichter chronischer Thyreoiditis beschrieben. Der von TOMASELLI als „Tiroidite lignea“ beschriebene Fall ist wahrscheinlich der Strumitis zuzurechnen, da hier eine Eiterung in einem verkalkten Knoten vorlag.

Die makroskopischen Veränderungen der chronischen Thyreoiditis bestehen erstens in einer mehr oder minder starken Schwellung der Drüse, welche entweder einen Lappen bevorzugt oder gleichmäßig die ganze Drüse betrifft, und zweitens in der schwierigen Beschaffenheit der kranken Teile. Letztere sind in den vorgeschrittenen Fällen gleichmäßig grau oder weißlich, manchmal fast sehnig, und ihnen ist vor allem der Vergleich mit der Konsistenz des Eisens oder Holzes zuzuschreiben. Von Schilddrüsengewebe fehlt manchmal jede Spur, während

in den früheren Stadien inmitten der weißlichen Bindegewebsmassen noch deutliche graurote oder gelbbräunliche Drüsenläppchen und manchmal auch kleine Adenomknoten hervortreten. Ein wichtiger Punkt ist noch der, daß die schwierigen Massen von der Schilddrüse aus oft weit auf die Umgebung übergreifen, so auf die Halsmuskeln, die Speicheldrüsen (SIMON), das Mediastinum (MEYER), weshalb auch die Ablösung der Schilddrüse von den Nachbarorganen oft äußerst schwierig ist. Doch kann die Veränderung auch auf die Schilddrüse beschränkt bleiben (HASHIMOTO, HEINEKE, REIST). Ausgang in hochgradige Atrophie kommt auch vor (BERBLINGER, BORBERG, SIMMONDS).

Histologisch ist für die Deutung des Prozesses vor allem das chronisch-entzündliche Infiltrat ausschlaggebend, das teils herdförmig, teils mehr diffus

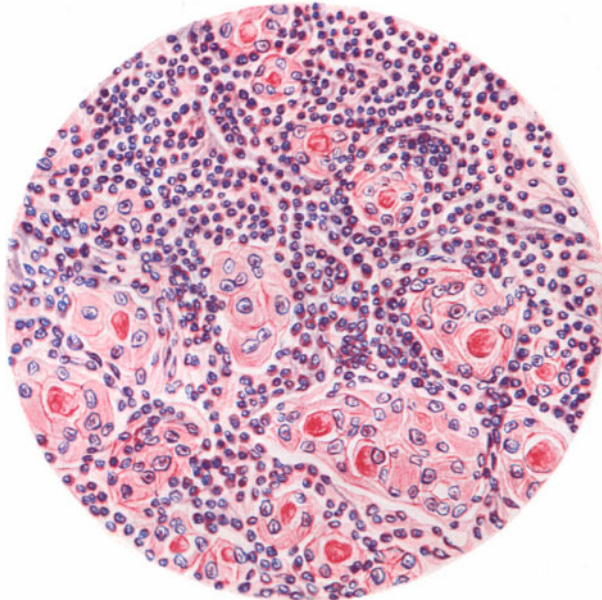


Abb. 18. Chronische Thyreoiditis bei einer 52jährigen Frau. Große Plasmazelleninfiltrate. Schilddrüsenbläschen atrophisch mit wenig eingedicktem, eosinophilem Kolloid und großen Epithelien. (Leitz-Obj. 7, Ok. 1.)

das Stroma des Schilddrüsengewebes durchsetzt. Es besteht zur Hauptsache aus Lymphozyten und Plasmazellen, wobei letztere hier und da sogar vorwiegen (Abb. 18). Eosinophile und neutrophile Leukozyten sind nur selten anzutreffen, nur in MEYERS Fällen machten die ersteren etwa $\frac{3}{4}$ der Exsudatzellen aus. Die ebenfalls von MEYER beschriebenen Riesenzellen vom Typus der Megakaryozyten des Knochenmarks stellen bis jetzt einen vereinzelt Befund dar. Die Infiltration betrifft vorzugsweise das intralobuläre Stroma, wodurch die Bläschen auseinandergedrängt werden, aber auch die interlobulären Septen können namentlich perivaskulär sehr dichte Infiltrate aufweisen. Ich sah jüngst bei einer chronischen Thyreoiditis (66jährige Engländerin) eine so gewaltige Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen, daß manche Läppchen direkt den Eindruck von lymphatischem Gewebe machten. Hierzu gesellen sich manchmal auch typische Lymphfollikel mit Keimzentren (HASHIMOTO, BRÜNGER, REIST, SIMMONDS), in denen sogar Mitosen zu sehen sind. Entsprechend dem makroskopischen Befund breitet sich die Infiltration durch die Kapsel der

Schilddrüse oft auch in die angrenzende Muskulatur aus, deren Fasern die Zeichen fortschreitender Atrophie darbieten.

Der entzündlichen Infiltration folgt die Bindegewebswucherung (Abb. 19) auf dem Fuße nach (REIST). Sie schreitet von der Peripherie zum Zentrum der Drüse fort und beginnt in den zentral gelegenen Läppchen meist in kleinen Herden, welche in die Umgebung ausstrahlen, wobei sich die intra- und interlobulären Septen verbreitern. Im Anfang kann die Zahl der Fibroblasten so groß sein, daß manche Stellen an ein Sarkom erinnern (SIMON). Schließlich werden immer mehr kollagene Fasern gebildet, bis unter Zurücktreten der Infiltratzellen reichlich hyalines Bindegewebe entsteht, in welchem intra- und interlobuläres Stroma nach Untergang des Drüsengewebes zusammengefloßen ist. Eine Neu-

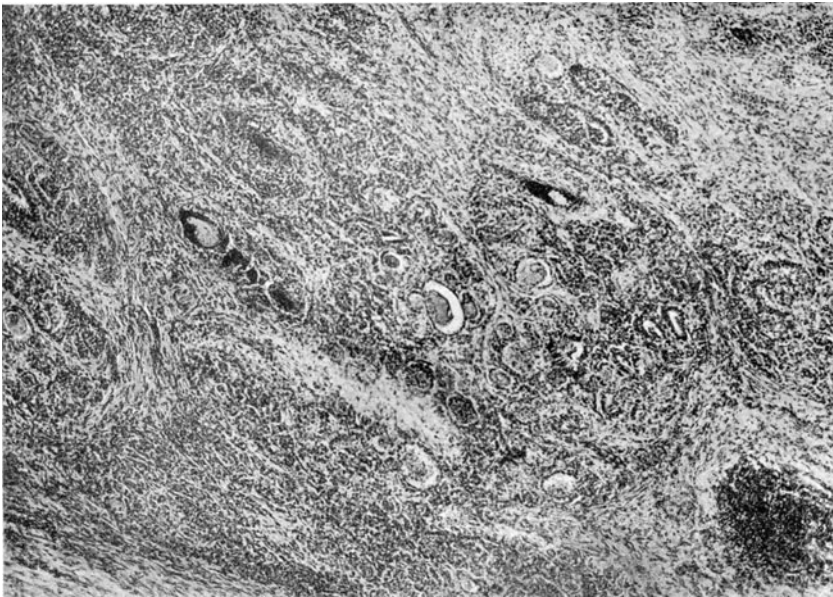


Abb. 19. Chronische Thyreoiditis bei einer 41-jährigen Frau (Fall 2 von REIST: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 28). Atrophie der Drüsenläppchen. Riesenzellen am Rande von Kolloidschollen. Sehr starke Vermehrung des Bindegewebes, Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen. Rechts unten ein Lymphozytenhaufen. (Vergr. 80fach).

bildung elastischer Fasern ist nur ausnahmsweise erkennbar (REIST). An Arterien und Venen kommt es zu Media- und Intimaverdickungen mit hyaliner Entartung bis zur völligen Verödung des Lumens, während entzündliche Infiltrationen der Gefäßwände selten sind.

Hand in Hand mit den Veränderungen des Stromas gehen diejenigen des Parenchyms. Zunächst ist zu erwähnen, daß die entzündliche Infiltration sich auch auf die Drüsenbläschen erstrecken kann, indem Lymphozyten und Plasmazellen im Lumen derselben auftreten oder zwischen die Epithelien vordringen. Seltener treten auch polymorphkernige Leukozyten in die Bläschenlichtungen aus und können einzelne ganz ausfüllen (REIST).

Das Epithel selbst ist öfters abgestoßen, zeigt ferner Quellung oder Pyknose einzelner oder zahlreicher Kerne, sowie feintropfige Verfettung oder Pigmentierung mit gelbbraunlichen Lipofusinkörnchen. Hier und da finden sich auch

oxyphile, ungewöhnlich große Epithelien (Abb. 18), die ganze Bläschen zusammensetzen können und oft gequollene oder aber verklumpte Kerne besitzen (REIST). Es handelt sich hier wohl um eine eigentümliche Degenerationsform der Epithelien, wie sie auch in der Basedowstruma und in Adenomen angetroffen wird. Durchschnittlich sind schon in den Anfangsstadien des Prozesses die Bläschen eher kleiner als in der normalen Drüse, mit zunehmender Bindegewebswucherung verfallen sie jedoch immer mehr der Atrophie, so daß inmitten des fibrösen Gewebes nur noch spärliche kleine Bläschen oder solide Zellhaufen übrig bleiben (Abb. 19). In solchen Fällen kann das Gewebe den Eindruck eines Skirrhus machen (SILATSCHEK). Oder es geht das Epithel völlig zugrunde und wird dann ganz durch Narbengewebe mit chronisch-entzündlicher Infiltration ersetzt (TAILHEFER, DE RICARD, SPANNAUS). Auf der andern Seite ist es freilich möglich, daß in den relativ gut erhaltenen Teilen des Drüsengewebes auch größere, unregelmäßig gestaltete Follikel mit Papillenbildung zu finden sind, Bilder, die in der Basedowstruma wiederkehren (BRÜNGER).

Ein nicht ganz seltener Befund ist die Ausbildung von epithelialen Riesenzellen (HASHIMOTO, BRÜNGER, REIST), welche ähnlich wie bei der akuten Thyreoiditis (DE QUERVAIN) durch fortgesetzte Kernteilung entstehen und fast immer innige Lagebeziehungen zu Schollen von konzentriertem Kolloid aufweisen (Abb. 19). Entweder sitzen sie letzteren kuppenartig auf oder sie umgeben zu mehreren eine zentrale Scholle, nach welcher sie oft feine Protoplasmafäden ausstrecken. Hiermit ist schon angedeutet, daß parallel mit der Atrophie der Bläschen auch das Kolloid allmählich verschwindet, indem der dünnflüssige Anteil unter Vakuolisierung verflüssigt und aufgesogen wird, die konzentrierten basophilen Schollen hingegen durch die schon erwähnten Riesenzellen aufgefressen werden. Doch können solche Schollen jedem Angriff trotzen, so daß sie manchmal nach dem endgültigen Untergang des Epithels im Bindegewebe eingeschlossen liegen.

Neben den rein passiven regressiven Veränderungen des Parenchyms haben nun DELORE und ALAMARTINE, sowie BRÜNGER auch irritative oder regenerative Vorgänge am Epithel beschrieben, welche in einer Vergrößerung der Epithelien, evtl. mit Andeutung von Kernteilung zum Ausdruck kommen sollen. BRÜNGER vergleicht dieses Epithel mit embryonalen Drüsenbläschen, welche die Atrophie der übrigen Bläschen durch Wucherung wett machen sollen. Schlauchartige Epithelanordnung wird von SIMMONDS als kompensatorische Wucherung gedeutet. Auch ich habe neulich in einem Falle eine eigentümliche, zur Kugelform neigende Wucherung einzelner Drüsenläppchen gesehen und halte es für möglich, daß durch derartige umschriebene Epithelwucherung auch Adenome entstehen können, die dann bei weiterem Schwund des umgebenden Drüsengewebes ganz von schwierigem Bindegewebe umschieden werden. Ich möchte derartige Bildungen mit der knotigen Hyperplasie oder kleinen Adenomen in der zirrhotischen Leber vergleichen. Andererseits kann natürlich die chronische Thyreoiditis auch einmal in einer Schilddrüse auftreten, welche schon lange der Sitz von Kropfknoten war. Man ist dann aber trotzdem berechtigt, von einer Thyreoiditis zu sprechen, falls die Entzündung sich im Schilddrüsengewebe und nicht in den Kropfknoten abspielt.

Neuestens beschreibt Meeker einen Fall von chronischer Thyreoiditis mit Persistenz von Teilen des postbranchialen Körpers, wobei sie eine Fortleitung der Entzündung vom Pharynx oder der Trachea auf die Schilddrüse auf dem Wege des postbranchialen Körpers vermutet.

Der Beginn der chronischen Thyreoiditis ist in der Regel schleichend. Nur ausnahmsweise ist anfangs, ähnlich wie bei der akuten Thyreoiditis, eine rasch zunehmende Schwellung mit Schmerzhaftigkeit und leichtem Fieber vorhanden (BRÜNGERS 3. Fall, REISTS 5. Fall). Meistens entwickelt sich das Leiden völlig schmerz- und fieberlos, seltener treten nach dem Ohr ausstrahlende Schmerzen auf. Fast regelmäßig kommt es in den spätern Stadien zu

Dyspnoe infolge Trachealkompression, zu Schluckbeschwerden und zu Heiserkeit infolge Rekurrensparese. Objektiv ist neben der typischen Derbheit der vergrößerten Schilddrüse namentlich die Verwachsung mit der Umgebung sehr charakteristisch, allerdings kann sie bei Beschränkung der Entzündung auf die Drüse selbst auch fehlen (HASHIMOTO, REIST). Aber auch dann ist bei der schleichenden Entwicklung der Schilddrüsenschwellung und der Gesamtheit der Symptome die klinische Übereinstimmung mit einer bösartigen Geschwulstbildung oft verblüffend, und es ist daher begreiflich, daß die meisten Fälle erst durch die histologische Untersuchung in ihrem Wesen geklärt werden. Eigentümlich ist, daß oft schon geringfügige Exzisionen eine wesentliche Besserung oder Heilung der subjektiven Beschwerden und eine Abschwellung der Schilddrüse zur Folge haben, wobei wahrscheinlich die Gewebstension die günstige Wirkung ausübt. Die Herausnahme größerer Teile oder ganzer Lappen stößt wegen der Verwachsungen oft auf große Schwierigkeiten.

Die chronische Thyreoiditis tritt am häufigsten zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr auf, doch stehen das 3. und 5. Jahrzehnt dem 4. nur wenig nach, während sowohl im Kindes- wie im Greisenalter bis jetzt nur ganz vereinzelte Fälle beobachtet wurden. Die von SPANNAUS und HEINEKE behauptete Bevorzugung des männlichen Geschlechts konnte in der Zusammenstellung von REIST nicht bestätigt werden, da hier beide Geschlechter annähernd gleich stark vertreten waren. Nach BORBERG sollen häufig Frauen zur Zeit des Klimakteriums betroffen werden.

Im klinischen Bild ist die chronische Thyreoiditis stets primär; aber auch die wenigen Fälle, welche zur Obduktion gekommen sind (TAILHEFER, MEYER, BRÜNGER, REIST, SIMMONDS) haben keinen Anhaltspunkt für eine metastatische Erkrankung ergeben. Dennoch muß man auch hier logischerweise eine hämatogene Zufuhr des schädlichen Agens annehmen. Welcher Art dasselbe ist, läßt sich freilich meistens nicht näher bestimmen, denn die Ätiologie der chronischen Thyreoiditis ist noch fast ganz in Dunkel gehüllt.

Die meisten Verfasser nehmen eine Infektion mit noch unbekanntem Erregern an, wobei das Virus der Polyarthrits rheumatica eine Rolle spielen kann (SIMMONDS). TAILHEFER vermutet Staphylokokken. Noch näher liegt es, einen Zusammenhang mit chronischer Tuberkulose oder Lues anzunehmen, da diese beiden Krankheiten manchmal unter Bildung eines sehr wenig spezifischen Granulationsgewebes die drüsigen Organe befallen. Aber auch hierfür bestehen noch wenig sichere Anhaltspunkte. Es gibt zwar Fälle von Schilddrüsentuberkulose, die stellenweise unter Preisgabe der Knötchenbildung das Bild einer einfachen, chronischen Thyreoiditis nachahmen, aber die Untersuchung der Fälle von chronischer Thyreoiditis hat nach dieser Richtung bis jetzt gar nichts Positives ergeben. Weder die Färbung auf Tuberkelbazillen, noch die Antiforminmethode, noch die Tierimpfung führten zu einem verwertbaren Resultate (MEYER, REIST). Damit soll freilich nicht gesagt sein, daß die Tuberkulose nun aus der Ätiologie der chronischen Thyreoiditis endgültig ausgeschlossen sei.

Auch läßt sich im Anschluß an die Hypothese von PONCET und LERICHE, wonach der Kropf auf einer Toxinwirkung der Tuberkelbazillen beruhen soll, die Frage aufwerfen, ob nicht auch die chronische Thyreoiditis auf diese Weise zustande kommen könnte. Eine Beziehung zwischen Schilddrüsenveränderungen und der Tuberkulose anderer Organe, namentlich der chronischen Lungentuberkulose, ist ja von verschiedenen Forschern festgestellt worden, und zwar in dem Sinne, daß das Bindegewebe der Schilddrüse sehr häufig eine ausgesprochene Vermehrung erfährt (ROGER und GARNIER, TORRI, KASHIWAMURA, DE QUERVAIN, SARBACH, PERRIN DE LA TOUCHE und DIDE, VITRY und GIRAUD, MARTINI, KEHL). Aber diese Sklerose ist erstens durchaus nicht spezifisch für tuberkulöse Individuen und zweitens fehlt ihr ganz der entzündliche Charakter, so daß wir sie von der chronischen Thyreoiditis scharf trennen müssen. Sie kann auch nicht das Endstadium einer solchen sein, denn sonst müßten öfters bei Frühstadien der Tuberkulose entzündliche Veränderungen in der Schilddrüse gefunden werden.

Auch mit dem Lymphogranulom hat die chronische Thyreoiditis nichts zu schaffen. Einzig der Fall von O. MEYER hatte histologisch einige Ähnlichkeit mit dieser Krankheit, doch lehnt der Autor eine Identität der beiden Prozesse ab.

Öfters als die Tuberkulose scheint die Lues zur chronischen Thyreoiditis zu führen (MONOD, SIMMONDS). Berührungspunkte finden sich auch mit dem Fall

von KÜTTNER, bei dem eine syphilitische Thyreoiditis ohne jeglichen histologisch spezifischen Charakter bestand und das Bild einer chronischen Entzündung mit starken Gefäßveränderungen vorlag. Ein ähnlicher Fall bei einemluetischen Individuum (Mesaortitis) wurde von REIST beschrieben, in anderen Fällen, bei welchen speziell auf Lues gefahndet wurde (Wassermann!) war jedoch ein derartiger Zusammenhang auszuschließen (SILATSCHKE, HEINEKE, REIST). G. und R. MONOD meinen, daß die wahrscheinlich auf Lues beruhende chronische Thyreoiditis von der Luftröhre ausgehe.

Von andern Infektionskrankheiten möchte ich noch die Grippe nennen, wenigstens sah ich zweimal nach überstandener Grippe eine chronische Thyreoiditis, ferner einmal nach jahrelanger, chronischer Bronchitis (Wassermann negativ). In einem Fall waren vorübergehend auch die Erscheinungen einer akuten Thyreoiditis festgestellt worden. Auch ERKES sah die eisenharte Struma nach Grippe auftreten. Ferner beschreibt REIST eine chronische Thyreoiditis nach metapneumonischem Empyem, ebenfalls mit kurzem, akutem Aufflackern. In einem Fall von SIMMONDS war Typhus vorangegangen.

Einzelne Fälle (REIST) scheinen auch dafür zu sprechen, daß ausgedehnte sklerotische Veränderungen an den kleinen Arterien zu leichter chronischer Entzündung führen können. Eine sklerosierende Thyreoiditis nach Röntgenbestrahlung hat BREHM beschrieben.

Von rein toxischen Faktoren wäre der Alkohol in Frage zu ziehen. Doch ist hierüber nichts bekannt. Ob die von DE QUERVAIN geschilderten, rein parenchymatösen Veränderungen jemals zu einer wirklichen chronischen Entzündung analog der Leberzirrhose führen, ist noch zu prüfen. Hingegen können wir es als sicher hinstellen, daß das Jod in der Ätiologie der chronischen Thyreoiditis keine kleine Rolle spielt. BRÜNGER und REIST haben derartige Fälle mitgeteilt, und ich habe seither einen weiteren beobachtet. Hier zeigte sich die chronisch-entzündliche Infiltration zusammen mit der Bindegewebswucherung an Stellen mit vorgeschrittener Degeneration des Epithels. Offenbar geht der Untergang des Parenchyms in manchen Fällen in solcher Stärke vor sich, daß es zur entzündlichen Reaktion kommt. Eine Stütze erhält diese Anschauung durch die bisher allerdings nur klinisch beobachteten Fälle von akuter Thyreoiditis nach Jodverabreichung. Hier ist offenbar die zerstörende Wirkung auf das Parenchym noch stärker, und infolgedessen setzt die Entzündung rascher und heftiger ein.

Es ist auch kein Zufall, daß die genannten Fälle von BRÜNGER und REIST Basedowsymptome darboten, denn in solchen Fällen kommt es zu vermehrter Resorption von Kolloid und zu verhältnismäßig raschem Abbau von Schilddrüsen gewebe, so daß sich das typische Bild des sog. Jodbasedow entwickeln kann. Auch bei den zwei andern Fällen von BRÜNGER handelte es sich um Morbus Basedowii, allerdings mit unbekannter Ätiologie. Bei dem einen, mit längst abgelaufenen Basedowsymptomen, war die Schilddrüse auffallend klein und derb, bei dem anderen hingegen vergrößert. Aus den histologischen Befunden, die in manchen Punkten mit denen der Basedowstruma übereinstimmen, schließt BRÜNGER, daß letztere wohl in vielen Fällen nichts anderes als eine chronische Thyreoiditis darstelle. Ich möchte dies nicht leugnen, aber es doch für eine Ausnahme halten, da die Basedowstruma gewöhnlich sich doch von der chronischen Thyreoiditis unterscheidet. SIMMONDS lehnt freilich eine Beziehung der letzteren zum Morbus Basedowii ab.

Daß auch bei experimentell erzeugter chronischer Thyreoiditis thyreotoxische Symptome auftreten können, hat MORI gezeigt. Er spritzte bei Hunden Paraffin und Chlorkalziumlösung unmittelbar in die Schilddrüse ein und erhielt auf diese Weise eine chronische Entzündung mit starker Epithelwucherung und Desquamation, sowie Vermehrung des Bindegewebes und Rundzelleninfiltration. Die thyreotoxischen Symptome sieht er als eine Folge der vermehrten Aufsaugung eines in Art und Menge veränderten Bläscheninhaltes an.

Daß unter den Folgen der chronischen Schilddrüsenentzündung auch das Myxödem bekannt ist (HEINEKE, MURRAY und SOUTHAM, REIST, SIMMONDS), darf uns bei der oft diffusen Bindegewebswucherung und Atrophie des Parenchyms nicht wundern. Immerhin mag hier die operative Entfernung eines verhältnismäßig großen Teils der Schilddrüse einen Teil der Schuld an den Ausfallserscheinungen tragen. Doch wird wohl ein nicht geringer Teil der Fälle von erworbenem Myxödem und chronischer Hypothyreose beim Erwachsenen als Folge einer chronischen Thyreoiditis aufzufassen sein; z. B. zeigten die Fälle von KAMO, CEELLEN, BERBLINGER, FAHR, BORBERG die entzündliche Infiltration noch sehr deutlich. Nach SIMMONDS ist Fettleibigkeit bei der chronischen Thyreoiditis viel häufiger als Myxödem.

Eine besondere Stellung unter den chronischen Entzündungen der Schilddrüse nimmt die parasitäre Thyreoiditis ein, welche nach CHAGAS die Grundlage des brasilianischen Kropfes ist. Sie findet sich bei Individuen, welche durch den Stich von Wanzen (*Conorrhinus megistus*) mit dem Schizotrypanum *Cruzi* infiziert sind. Die akute Form der Krankheit, welche hauptsächlich bei Kindern im ersten Lebensjahr vorkommt, ist durch anhaltendes Fieber, allgemeine Lymphdrüsenanschwellung, Vergrößerung der Leber und Milz und Hirnerscheinungen charakterisiert, während bei der chronischen Form, welche auch Erwachsene betrifft, Myxödem, Hautpigmentierungen, Muskelschwäche und Störungen von seiten des zentralen Nervensystems sowie des Herzens bestehen. Idiotie oder Imbezillität können hinzutreten, beruhen aber nach CHAGAS nicht auf mangelhafter Schilddrüsenfunktion. Bei beiden Formen ist die Schilddrüse vergrößert.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Schilddrüse sind leider noch sehr wenig studiert. Nach der kurzen Schilderung, die VIANNA gegeben hat, findet man in der Schilddrüse entzündliche, zum Teil perivaskulär angeordnete Infiltrate, ferner Sklerose mit Verkleinerung der Bläschen, daneben aber auch Epithelwucherung, Desquamation und Zystenbildung mit Verkalkungen. Daß jedoch diese Veränderungen eine direkte Folge der Infektion mit dem Schizotrypanum *Cruzi* sind, scheint mir sehr fraglich, denn bis jetzt ist es im Experiment niemals gelungen, die Parasiten in der Schilddrüse nachzuweisen und ebenso fehlten bei der künstlichen Infektion mit dem Schizotrypanum *Cruzi* irgendwelche entzündliche Veränderungen in der Schilddrüse (DA ROCHA-LIMA, NOVAES, LANGHANS und WEGELIN). NOVAES hat zwar bei einem Affen eine Vergrößerung der Schilddrüsenbläschen mit vermehrter Epitheldesquamation gesehen, in meinen eigenen Versuchen war die Desquamation inkonstant. Man könnte also höchstens eine toxische Wirkung von seiten der im Blute kreisenden oder in anderen Organen (Muskulatur, Lymphknoten, Milz, Knochenmark, Fettgewebe, zentrales Nervensystem) angesiedelten Parasiten für die Schilddrüsenveränderung verantwortlich machen. Doch scheint mir die von KRAUS und seinen Mitarbeitern ausgesprochene Vermutung, daß die Infektion mit dem Schizotrypanum *Cruzi* neben einem endemischen Kropf einfach nebenherlaufe, sehr viel Wahrscheinlichkeit zu haben, denn die von VIANNA erwähnte Zystenbildung mit Verkalkung, sowie die Epithelwucherung scheinen vielmehr in das Gebiet der *Struma nodosa* zu gehören als von einer parasitären Erkrankung abhängig zu sein.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Ätiologie der chronischen Thyreoiditis, ähnlich wie die der akuten, jedenfalls nicht einheitlich ist. Histologisch führt die chronische Entzündung unter fortschreitender Atrophie des Parenchyms zu Sklerose, so daß sich der Prozeß der Leberzirrhose und der Schrumpfniere an die Seite stellen läßt. Dabei treten die Schädigungen des Parenchyms, ähnlich wie bei jenen Krankheiten, oft im Anfang sehr wenig hervor,

ohne jedoch ganz zu fehlen. Doch ist es jedenfalls sehr schwierig zu entscheiden, ob Parenchym oder Stroma primär betroffen sind, wahrscheinlich greift beides sehr innig ineinander ein.

Erwähnt sei hier noch, daß HASHIMOTO seine Fälle von chronischer Thyreoiditis, die er als Struma lymphomatosa bezeichnet, mit der Mikuliczschen Krankheit in Parallele setzt. Tatsächlich ist die histologische Übereinstimmung mit dieser Erkrankung in seinen Fällen, sowie in denen von HEINEKE und zum Teil von REIST sehr weitgehend, da hier die diffuse lymphozytäre Infiltration und die Neubildung von Lymphknötchen im Vordergrund stand. Doch führen in anderen Fällen Übergangsbilder zum sklerotischen Endstadium hinüber, und ich kann deshalb die Struma lymphomatosa als eine besondere Form der chronischen Thyreoiditis nicht anerkennen. Auch für die ätiologische Beurteilung ist durch den Vergleich mit der Mikuliczschen Krankheit nichts gewonnen.

20. Infektiöse Granulationsgeschwülste.

I. Die Tuberkulose der Schilddrüse.

Die von ROKITANSKY ausgesprochene Meinung, daß Tuberkel in der Schilddrüse nicht vorkommen, hat schon längst der Erkenntnis Platz gemacht, daß die Tuberkulose der Schilddrüse keine allzu große Seltenheit ist. Immerhin scheint das Schilddrüsengewebe der Entwicklung tuberkulöser Herde nicht günstig zu sein, was sich in klarer Weise aus dem Tierversuch ergibt. Zwar erhielten TORRI und TOMELLINI — ersterer an Hunden, letzterer an Kaninchen — bei Injektion von massiven Tuberkelbazillendosen in die Arteria thyroidea stets eine ausgebreitete käsige Tuberkulose der Schilddrüse, aber die sorgfältig abgestuften Injektionen, welche SHIMODAIRA vornahm, ergaben doch eine deutliche relative Immunität der Schilddrüse. Denn gegenüber Milz, Niere und Hoden waren bei der Schilddrüse 10—100fache Gaben notwendig, um noch tuberkulöse Prozesse hervorzurufen. Die Einspritzung der Bazillen wurde direkt in das Schilddrüsengewebe von Kaninchen vorgenommen.

Der Anschauung, daß das Schilddrüsengewebe oder das Kolloid einen schädigenden Einfluß auf die Tuberkelbazillen ausüben könne und daß auf diese Weise sich die relative Immunität der Schilddrüse erklären lasse, ist zwar neuerdings NATHER entgegengetreten. Er hat Tuberkelbazillenaufschwemmungen mit Schilddrüsenpreßsaft in verschiedenen Mengenverhältnissen gemischt und sie nachher Meerschweinchen in die Bauchhöhle eingespritzt. Diese Tiere erkrankten nun in gleicher Weise, wie die Vergleichstiere, welche nur mit der Bazillenaufschwemmung geimpft worden waren. Auf Grund dieser Ergebnisse spricht NATHER dem Kolloid und der Schilddrüse überhaupt jeden hemmenden Einfluß auf die tuberkulöse Infektion des Organes ab. Diese Schlußfolgerung erscheint mir jedoch nicht genügend begründet, denn nur der Vergleich von direkten, gleichmäßig dosierten Infektionen verschiedener Organe in der Art der SHIMODAIRA'schen Versuche kann hier entscheidend sein. Zudem hat NATHER nach meiner Ansicht bei dem hochempfindlichen Meerschweinchen mit zu hohen Bazillengaben gearbeitet und auch die länger dauernde Wirkung des lebenden Gewebes auf die Bazillen unterschätzt.

Beim Menschen hat jedenfalls die Erfahrung gezeigt, daß miliare Tuberkel in der Schilddrüse recht häufig vorkommen, daß aber chronisch-fortschreitende Tuberkulosen, welche auch klinisch hervortreten, zu den großen Seltenheiten gehören. Nach HEDINGER muß demnach die Schilddrüsentuberkulose eine starke Neigung zur Ausheilung besitzen. Die Annahme mancher Forscher,

daß der beträchtliche Jodgehalt der Schilddrüse die Neigung zur Heilung bewirke, scheint mir nicht nötig zu sein, begegnen uns doch ganz dieselben Verhältnisse bei der Leber, dem Pankreas und den Mundspeicheldrüsen, also Organen, welche nur einen sehr geringen Jodgehalt aufweisen. Es sind vielleicht gewisse andere chemische Eigenschaften des Drüsenparenchyms, welche im Verein mit der außerordentlich starken Vaskularisation der Thyreoidea die günstige Stellung gegenüber der tuberkulösen Infektion bedingen.

Die Tuberkulose der menschlichen Schilddrüse läßt sich einteilen in eine akute miliare Form und eine chronische Form, die entweder mit reichlicher Neubildung eines tuberkulösen Granulationsgewebes oder mit ausgedehnter Verkäsung und Abszeßbildung einhergeht.

a) Die akute Miliartuberkulose.

Nach der ersten Feststellung von miliaren Tuberkeln in der Schilddrüse durch LEBERT (1862) wurde die häufige Beteiligung dieses Organs bei Miliartuberkulose durch eine große Zahl von Beobachtungen rasch erhärtet (VIRCHOW, COHNHEIM, CORNIL und RANVIER, CHIARI, WEIGERT, WÖLFLE, E. FRAENKEL). Das Ergebnis dieser Untersuchungsreihen und meiner eigenen Erhebungen ist, daß bei allgemeiner Miliartuberkulose Tuberkel in der Schilddrüse höchst selten vermißt werden. In den allermeisten Fällen ist schon das bloße Auge imstande, die submiliaren, grauen oder weißlichen Knötchen auf der Schnittfläche zu entdecken. Freilich sind sie im allgemeinen nicht so zahlreich, wie z. B. in der Lunge oder in der Milz, eher ist die Schilddrüse der Leber und der Niere an die Seite zu stellen. Je nach dem Stadium, in welchem die miliare Aussaat den Tod herbeigeführt hat, beträgt der Durchmesser der Knötchen $\frac{1}{2}$ —1 mm. Die größeren miliaren Knötchen ragen deutlich hervor und zeigen ein trübes gelbweißes Zentrum als Zeichen der bereits eingetretenen Verkäsung. In einzelnen Fällen können mehrere Knötchen, offenbar dem Verzweigungsgebiet einer kleinen Arterie entsprechend, zu einer Gruppe vereinigt sein (Abb. 20).

Das histologische Bild zeigt die ganz frischen, oft nur mikroskopisch wahrnehmbaren Tuberkel im intralobulären Stroma zwischen die Bläschen eingelagert. Sie bestehen vorwiegend aus rundlichen oder ovalen, ziemlich großen epitheloiden Zellen, während die Lymphozyten sich nur in sehr geringer Zahl eingestellt haben. In den Bläschen am Rande des Tuberkels kommt es meistens zum Kolloidschwund und oft auch zur Abstoßung des Epithels. Vergrößert sich nun der Tuberkel und verfällt er rasch der zentralen Verkäsung, so können freilich auch ganze Bläschen der Nekrose anheimfallen und man kann dann ihre Umrisse oft mitten in den Käsemassen noch deutlich erkennen. Ebenso können schwer resorbierbare Kolloidschollen in den Käse eingeschlossen werden (Abb. 20). Am Rande solcher Käseherde ordnen sich längliche und spindelförmige Epitheloidzellen oft palissadenförmig an und zu ihnen gesellen sich typische Langhanssche Riesenzellen, während die Lymphozyten an der Peripherie auch jetzt nicht besonders zahlreich sind. In dem dichten Gewirr der epitheloiden Zellen ist es oft unmöglich, zu entscheiden, ob die einzelnen Zellen vom Stroma oder vom Bläschenepithel abstammen, doch scheint das Stroma die große Mehrzahl dieser Zellen zu liefern. Ihre bindegewebige Abstammung beweisen sie auch durch die Neubildung von feinsten Gitterfasern und übrigens ist auch im Tierversuch eine Beteiligung des Follikel epithels nicht festgestellt worden (ROGER und GARNIER, TOMELLINI). Tuberkelbazillen werden nach dem einstimmigen Urteil der Autoren in solchen Tuberkeln nur in sehr geringer Zahl gefunden.

Es gibt aber auch Ausnahmen von dem eben geschilderten Bild. Schon E. FRAENKEL beschreibt einen Fall mit starker Verkäsung, aber ohne Riesenzellen, bei dem massenhaft Bazillen vorhanden waren. Mir ist ein ähnlicher Fall vorgekommen, mit einer großen Menge Bazillen in Herden, die größtenteils aus nekrotischen Leuko- und Lymphozyten bestanden. Dabei ließ sich starke Phagozytose der Bazillen durch Leukozyten nachweisen. Offenbar lösen große Mengen virulenter Bazillen die Ansammlung von Leukozyten mit rascher Nekrose aus und sind der Entstehung von Epitheloidzellentuberkeln hinderlich. Damit

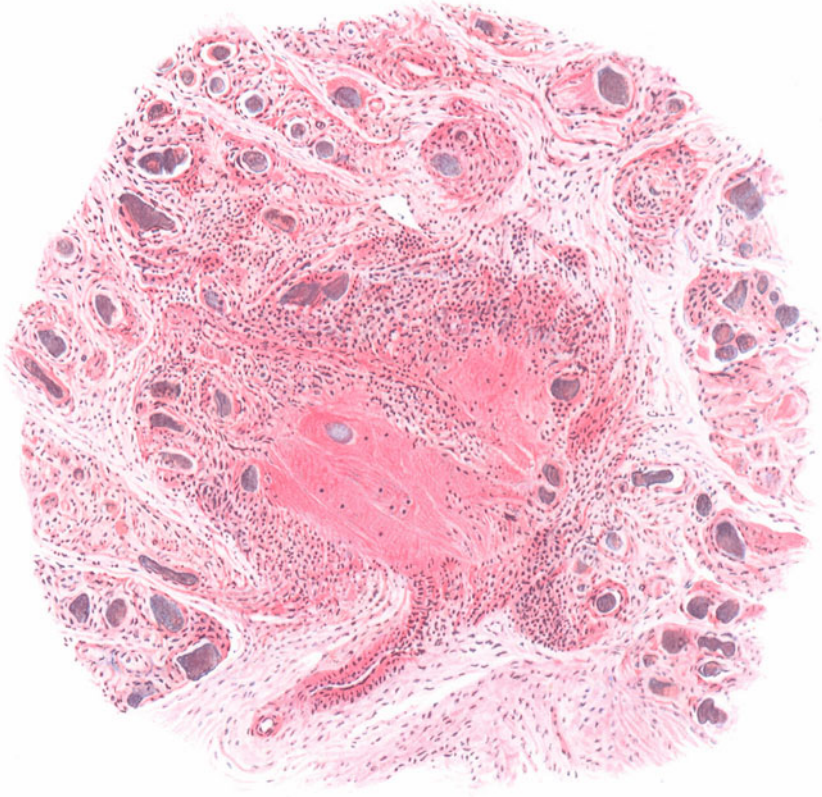


Abb. 20. Miliartuberkulose der Schilddrüse. Verkäste Tuberkel mit eingeschlossenen basophilen Kolloidschollen. Unten eine in den Käseherd eintretende Arterie. Atrophische Schilddrüse eines Kretinoiden. (Leitz-Obj. 3. Ok. 1.)

stimmen die Ergebnisse von TOMELLINIS Versuchen überein, denn auch hier führten große Gaben von Bazillen zu einer starken Zuwanderung von Leukozyten.

Häufig ist es mir aufgefallen, daß in Strumen mit Adenomknoten die Miliartuberkel die letzteren bevorzugen, indem die Knoten viel zahlreichere Tuberkel aufweisen, als das normale Gewebe. Es kann dies in chemischen Unterschieden des Gewebes oder in mechanischen Verhältnissen seinen Grund haben. Wahrscheinlicher ist mir letzteres, denn die Strömung des Blutes ist bei der mangelhaften Ausbildung der größeren Blutgefäße in den Adenomen wohl träger als im normalen Gewebe und gestattet also den Bazillen ein leichteres Haften an der Wandung.

Damit stimmt überein, daß ich in Adenomen mehrmals die Tuberkel in der Wand von Blutgefäßen sah, wobei käsige Massen direkt an das Lumen angrenzten. Man könnte freilich auch an eine sekundäre Arrosion von außen denken, aber der Befund ist mir zu häufig, als daß er nicht grundsätzlich etwas zu bedeuten hätte. Ferner habe ich im atrophischen Schilddrüsengewebe eines Kretinoiden eine kleine Arterie direkt in einen Tuberkel ausmünden sehen (Abb. 20). Danach ist es also möglich, daß ähnlich, wie es RIBBERT für die Lunge angibt, die miliaren Tuberkel auch in der Schilddrüse in der Wandung der kleinsten Arterien entstehen.

Als subakute Miliartuberkulose möchte ich einen Fall bezeichnen, bei welchem ich in der Schilddrüse eines 12jährigen Knaben eine größere Zahl verstreuter kleiner Käseherde von 2—3 mm Durchmesser fand. Die Herde waren Konglomerate verkäster Tuberkel und zeigten am Rande epitheloide Zellen und sehr spärliche Riesenzellen. Bazillen waren in äußerst geringer Menge nachweisbar. Der Kranke war an chronischer kaverner Lungen tuberkulose gestorben. Ähnliche Konglomerattuberkel wie in der Schilddrüse waren in Milz und Leber zu finden.

Erwähnt sei noch, daß in der Schilddrüse vereinzelt miliare Tuberkel als Metastasen chronisch-tuberkulöser Prozesse anderer Organe auftreten können und manchmal ganz zufällig in exstirpierten Kröpfen oder in Leichenschilddrüsen gefunden werden. Mir sind sie öfters begegnet und auch ARND, KEHL u. a. erwähnen solche Fälle. Sie sind die Folge einer hämatogenen Verbreitung spärlicher Bazillen, einer oft nur vorübergehenden Bazillämie, wie sie auch im Verlauf einer Lungenphthise zur Ausbildung einzelner miliarer Tuberkel in Leber, Milz und Nieren führen kann. Wahrscheinlich werden solche Tuberkel in vielen Fällen vernarben und nur selten den Ausgangspunkt einer fortschreitenden, chronischen Tuberkulose der Schilddrüse abgeben. NATHER meint, daß überhaupt die auffallende Heilungstendenz der spezifischen Granulationen in der Schilddrüse oder im Kropf klinisch gesunder Patienten sich durch die Aussaat spärlicher und wenig virulenter Bazillen erklären lasse, wozu vielleicht noch eine relative Immunität des Individuums komme. Der von ihm gewählte Ausdruck „Tuberkelbazillenseptikämie“ muß freilich als verfehlt bezeichnet werden, wenn man die sehr geringe Menge der zirkulierenden Bazillen in Betracht zieht.

b) Die chronische Tuberkulose.

Die chronische Tuberkulose der Schilddrüse entsteht in seltenen Fällen durch direktes Übergreifen einer Zervikaldrüsentuberkulose auf das Schilddrüsengewebe (VIRCHOW). Ob sie auch durch eine retrograde lymphogene Verschleppung von Bazillen aus unwegsam gewordenen, verkästen Lymphknoten zustande kommt, ist noch nicht erwiesen. Weitaus häufiger ist jedenfalls die hämatogene Infektion, wobei der primäre tuberkulöse Herd in irgendeinem andern Organ des Körpers sitzt. In einer ganzen Anzahl von Fällen wurde Lungen tuberkulose als primäre Erkrankung festgestellt oder die Schilddrüsentuberkulose schloß sich an eine Knochen- oder Gelenktuberkulose an (POLLAG). Klinisch kann freilich die Tuberkulose der Thyreoidea bei völlig latentem Ausgangspunkt als primär imponieren, doch sind zur Prüfung einer solchen Anschauung natürlich nur Autopsiefälle verwertbar und diese sprechen deutlich für die sekundäre Natur der Schilddrüsentuberkulose. Interessant ist unter meinen Beobachtungen das Auftreten einer Schilddrüsentuberkulose bei einem Morbus Addisonii mit käsiger Tuberkulose beider Nebennieren, der rechten Niere, des linken Nebenhodens, der Lungenspitzen, der Bronchial- und Trachealdrüsen und der Milz.

Einzelne Fälle von Schilddrüsentuberkulose sind freilich auch nach der Autopsie als primär bezeichnet worden, da die Schilddrüse den größten noch aktiv fortschreitenden Herd beherbergte, während in anderen Organen (Lungen oder Bronchialdrüsen) nur ganz kleine oder sogar verkalkte Tuberkel gefunden wurden (E. FRAENKEL, SCHÖNBERG). Freilich sind auch diese Fälle, wie es schon von POLLAG betont worden ist, streng genommen nicht primär, denn es ist anzunehmen, daß die Schilddrüsentuberkulose auch hier von irgendeinem anderen an der Eintrittspforte der Bazillen gelegenen Herd aus metastatisch entstanden ist, wobei freilich der eigentliche primäre Herd inzwischen inaktiv geworden sein kann. SCHÖNBERGS Fall und ein Fall von WEIGERT sind aber deshalb noch von besonderem Interesse, weil hier die Schilddrüsentuberkulose ihrerseits wieder zum Ausgangspunkt einer Miliartuberkulose wurde, indem die tuberkulösen Herde in Schilddrüsenvenen einbrachen und ihre Bazillen in die Blutbahn ausschütteten.

Pathologisch-anatomisch zeigt die chronische Schilddrüsentuberkulose zwei Hauptformen:

a) die proliferierende Tuberkulose mit reichlicher Neubildung von tuberkulösem Granulationsgewebe,

b) die käsig-abszedierende Form mit Bildung größerer Käseherde oder kalter Abszesse.

Die erstere Form scheint etwas häufiger zu sein und soll zuerst besprochen werden. Von meinen eigenen 12 Fällen gehören 8 in diese Gruppe.

a) Die proliferierende Form. Makroskopisch können einzelne Tuberkel oder kleine Gruppen von solchen dem Auge entgehen oder sie können mit kleinen Adenomknoten verwechselt werden. Größere Herde fallen freilich durch ihre gelbliche Farbe und ihre körnige Schnittfläche auf, wobei die Körner durch breite bindegewebige Furchen getrennt sind. Auffallend ist in den meisten Fällen die derbe Konsistenz. Einsprengung kleiner Käseherde ist selten. Erreichen die tuberkulösen Herde die Oberfläche des Organs, so führen sie zu Verdickung der Kapsel und zu Verwachsung mit der Muskulatur und anderen benachbarten Organen.

Mikroskopisch kann die Schilddrüsentuberkulose das gewöhnliche Bild von interstitiell entwickelten Epitheloidzellentuberkeln darbieten; sie kann aber auch besondere, in der Organstruktur bedingte Züge aufweisen. Dies äußert sich hauptsächlich darin, daß die Tuberkel häufig als Kern eine Kolloidscholle einschließen, welche oft von mehreren Langhansschen Riesenzellen belagert und geradezu angefressen erscheint, während weiter außen mehrere Schichten von epitheloiden Zellen den Tuberkel vervollständigen. Die oft scharfe Abgrenzung nach außen läßt mich hier mit v. BRUNS-BAUMGARTEN, PETERSEN, RUPPANNER, CREITE u. a. eine epitheliale Genese der epitheloiden und Riesenzellen annehmen. In neuerer Zeit hat zwar WILKE, welcher bei einem tuberkulosefreien, obduzierten Individuum Riesenzellnester am Rande von eingekerbten Kolloidschollen sah, die Fälle von CREITE angezweifelt und ihre tuberkulöse Natur bestritten und LANDOIS geht sogar soweit, daß er für die Diagnose Schilddrüsentuberkulose den Bazillennachweis oder ein positives Resultat des Tierversuches fordert. Das scheint mir jedoch übertrieben zu sein, denn wenn auch epitheliale Riesenzellen allein durch Fremdkörperreiz von schwer resorbierbarem Kolloid entstehen können, so ist doch die reichliche Neubildung von radiär angeordneten Epitheloidzellen in Knötchenform wohl kaum nur die Folge von Fremdkörperwirkung, und zwar um so weniger, als man neben solchen intrafollikulären auch interstitielle Tuberkel ohne eine Spur von Kolloid finden kann. Verkäsung der Tuberkel kommt meistens nur in sehr geringer Ausdehnung vor.

Tritt die Tuberkulose in einer Struma nodosa auf, so können die Tuberkel sowohl in den Adenomknoten als in den Schilddrüsenläppchen liegen. In anderen Fällen sind die Knoten frei von Tuberkeln und endlich habe ich auch das umgekehrte gesehen. Im Schilddrüsengewebe rufen die intralobulären Tuberkel häufig eine Atrophie der Bläschen hervor, andererseits sieht man aber auch verzweigte Schläuche, die an die Anfangsstadien des Adenoms erinnern und von RUPPANNER wohl mit Recht als regenerative Erscheinungen gedeutet worden sind.

Sehr stark ist oft die Bindegewebsneubildung in der Umgebung der Tuberkel. Sie kann zu ausgesprochener Sklerose führen (v. BRUNS, ROGER und GARNIER, eigene Beobachtungen) und klinisch das Bild der RIEDELSchen eisenharten Struma (Thyroidite ligneuse nach DIDIER) vortäuschen. Am meisten sind die interlobulären Septen verbreitert, aber auch das intralobuläre Stroma nimmt an der Wucherung teil, und hier und da scheint mir auch bei den interstitiell gelegenen Tuberkeln eine fibröse Umwandlung einzutreten. Dazu kommt noch eine manchmal recht starke Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen, womit auch eine Neubildung von Lymphfollikeln verbunden sein kann (HEDINGER). Doch scheint das Vorkommen solcher Knötchen mit Keimzentren bei Tuberkulose keineswegs sehr häufig zu sein und demnach ein direkter ursächlicher Zusammenhang nicht vorzuliegen.

Die anfängliche Neubildung von reichlichem Granulationsgewebe kann also bei dieser Form der Schilddrüsentuberkulose einer Sklerose Platz machen und es zeigt sich auch darin die Ähnlichkeit des biologischen Verhaltens der Schilddrüse mit dem der Leber, denn auch dort ist uns ja der Ausgang einer disseminierten Tuberkulose in Zirrhose wohlbekannt. Auch die ausgedehnte Verengung oder Obliteration von Venen hat die tuberkulöse Sklerose der Schilddrüse mit der Leberzirrhose gemein.

Die proliferierende Schilddrüsentuberkulose ist äußerst bazillenarm und nur selten ist der Nachweis von Bazillen in Schnittpräparaten geglückt. RUPPANNER hat sie gerade in den Kolloidmassen der intrafollikulären Knötchen gefunden, was jedenfalls sehr für die tuberkulöse Natur dieser Knötchen spricht. Bessere Ergebnisse hat nach HEDINGER das Antiforminverfahren, denn damit gelang ihm der Bazillennachweis in sechs von sieben Fällen.

Ich lasse hier die Beschreibung meiner eigenen acht Fälle folgen.

1. 44-jähriger Mann (S. Nr. 75, 1915). Anatomische Diagnose: Morbus Addisonii. Käsig Tuberkulose beider Nebennieren und der rechten Niere. Tuberkulose der Lungenspitzen, der Bronchial- und Trachealymphknoten, der Milz, der Schilddrüse und des linken Nebenhodens. Struma nodosa. Status lymphaticus. Lobuläre Pneumonie. Lungen- und Glottisödem. Chronischer Milztumor. Traktionsdivertikel des Ösophagus. Doppelte Uvula.

Schilddrüse mäßig vergrößert, mit zahlreichen bis $1\frac{1}{4}$ cm großen, zum Teil zystisch erweichten Knoten. Inhalt der Zysten blutig.

Mikroskopisch: In den Läppchen kleine Bläschen mit meist basophilem Kolloid. Inter- und intralobuläre Lymphozytenhaufen und unregelmäßige Infiltrate von Lymphozyten und Plasmazellen. An einigen Stellen Tuberkel mit epitheloiden und Riesenzellen, letztere häufig um zentrale Kolloidschollen angeordnet, keine Verkäsung. In der Umgebung der Tuberkel sehr starke Vermehrung des Bindegewebes und hochgradige Atrophie der Bläschen. In den Adenomen nur ganz vereinzelte Tuberkel.

2. 20-jähriger Mann (S. Nr. 320, 1911). Anatomische Diagnose: Schußverletzung des Gehirns (Selbstmord). Erweiterung des linken Ventrikels. Lungenödem. Leberverfettung. Status thymico-lymphaticus. Struma diffusa hyperplastica.

Schilddrüse stark vergrößert, wenig durchscheinend, hyperämisch mit einem kleinen Kolloidknoten.

Mikroskopisch: Spärliche Epitheloidzellentuberkel ohne Verkäsung, sehr zahlreiche epitheliale Riesenzellen am Rande von Kolloidschollen. Hochgradige Sklerose des Schilddrüsenorgans mit Verbreiterung der inter- und intralobulären Septen. Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen und einzelnen Leukozyten. Drüsenbläschen meist atrophisch.

Zahlreiche kleine Adenomknoten von 1–5 mm Durchmesser mit großen oder kleinen Bläschen, ohne Tuberkel.

3. Erwachsene Frau (J. Nr. 13, 1897). Operierte Struma mit langsamem Wachstum und Druckempfindlichkeit. Kapsel mit der Muskulatur verwachsen. In weißlichem, sehnigem Gewebe kleine, gelbe Körner in ziemlich großen Abständen.

Mikroskopisch: Spärliche Tuberkel mit epitheloiden und Riesenzellen, zum Teil interstitiell gelagert, zum Teil mit zentralen Kolloidschollen. Keine Verkäsung. Sehr starke Vermehrung des Bindegewebes. Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen. Drüsenläppchen zum Teil stark atrophisch, mit kleinen Bläschen.

4. 35jährige Frau (J. Nr. 639, 1911). Struma indurata, nicht scharf begrenzt. Verdacht auf Tuberkulose oder chronische Strumitis. Derbes, durchscheinendes, feinlappiges, graurotes Gewebe mit schwartiger Kapsel. (Operationspräparat.)

Mikroskopisch: Große Herde von 1 cm und darüber, bestehend aus Gruppen von typischen Epitheloidzellentuberkeln, hier und da mit eingeschlossenen Kolloidschollen und anstoßenden Riesenzellen, ohne Verkäsung. Starke Sklerose des Bindegewebes mit Lymphozyten- und Plasmazelleninfiltration. Bläschen meist atrophisch, hier und da noch große, kolloidhaltige Bläschen, zum Teil mit Epitheldesquamation.

5. 30jähriger Mann (J. Nr. 273, 1912). Struma nodosa cystica mit markigen Knoten. (Operationspräparat.)

Mikroskopisch: Kleinfollikuläres Adenom mit eingestreuten kleinen Gruppen von typischen interstitiellen Tuberkeln. An einzelnen Stellen beginnende Verkäsung. In einem Lymphknoten keine Tuberkel, nur Sinuskatarrh.

6. 18jähriges Mädchen (J. Nr. 914, 1914). Struma nodosa recidiva. Dichtstehende große Knoten von 2–4 cm Durchmesser, zum Teil stark, zum Teil wenig durchsichtig. (Operationspräparat.)

Mikroskopisch: In einem Adenomknoten mit soliden Zellsträngen und kleinen und großen Bläschen einzelne peripher gelegene Epitheloidzellentuberkel mit Lymphozyteninfiltration in der Umgebung. Im Schilddrüsengewebe keine Tuberkel.

7. 47jährige Frau (J. Nr. 984, 1918). Struma nodosa cystica. Mehrere Knoten von sehr verschiedener Größe, einzelne mit zentraler Zystenbildung und Hämorrhagien. An einem Knoten noch ein größeres Stück Schilddrüsengewebe mit leicht vergrößerten, ziemlich transparenten Läppchen. (Operationspräparat.)

Mikroskopisch: In den zum Teil komprimierten Schilddrüsenläppchen außerhalb der Knoten stellenweise kleine Lymphozyteninfiltrate nebst einzelnen Plasmazellen, ferner ziemlich viele Tuberkel mit epitheloiden Zellen, Langhansschen Riesenzellen und Lymphozyten, einzelne mit sehr geringer zentraler Verkäsung. Schilddrüsenbläschen mäßig groß oder klein, gut kolloidhaltig. In den Knoten keine Tuberkel.

8. 16jähriger Knabe (S. Nr. 33, 1922). Anatomische Diagnose: Miliartuberkulose, Meningitis tuberculosa. Chronische Tuberkulose der rechten Niere, des rechten Nierenbeckens und Ureters, der Harnblase, der rechten Samenblase. Verkäsung der Bronchiallymphknoten. Intimatuberkel in zwei Lungenvenen. Chronische Schilddrüsentuberkulose.

Schilddrüse stark vergrößert, im linken Lappen zusammenfließende, grauweiße Knötchen, die in der Mitte des Lappens ein Konglomerat von etwa 12 mm Durchmesser bilden. Im rechten Lappen nur vereinzelte, grauweiße, miliare Knötchen.

Mikroskopisch: Zusammenfließende, meist zentral verkäste Tuberkel mit zahlreichen epitheloiden Zellen und Langhansschen Riesenzellen, hier und da größere Käseherde, in welchen Venen mit total verkäster Wandung und käsigem Inhalt eingeschlossen sind. Zwischen den Tuberkeln atrophische, komprimierte Schilddrüsenbläschen mit spärlichem, sehr dünnem Kolloid und Desquamation des Epithels. Neben dem größeren Herd im linken Lappen finden sich verstreut in der übrigen Schilddrüse einzelne miliare Tuberkel.

b) Die käsig-abszedierende Form. Ausgedehnte Nekrose des Schilddrüsenorgans und rasche Einschmelzung des Käses führen häufig zur Bildung von kalten Abszessen. Beobachtungen dieser Art liegen von SCHWARTZ, ROLLESTON, IVANOFF, PUPOVAC, AST, LENORMAND, LÉDIARD, PETERSEN, CLAIRMONT, v. SCHILLER, POLLAG vor. Der Eiter ist meistens dünn, manchmal aber auch dick, rahmig. Er enthielt in einzelnen Fällen (GOLDMANN, ROGER und GARNIER, POLLAG) reichlich Tuberkelbazillen, in andern Fällen wurden die Bazillen kulturell (v. SCHILLER) oder durch den Tierversuch (SCHWARTZ) nachgewiesen. Der Eiter kann aber auch steril sein. Mischinfektionen scheinen auch vorzukommen (PETERSEN, POLLAG). Lehrreich ist, daß v. SCHILLER mit dem Eiter eine positive Jodreaktion erhielt und damit die Herkunft des Eiters aus der Schilddrüse beweisen konnte.

Histologisch sind die Fälle dieser Gruppe nur ausnahmsweise genauer untersucht worden. Nach den Angaben von POLLAG ist das Schilddrüsengewebe in der Umgebung des Abszesses völlig nekrotisch, Langhanssche Riesenzellen sind sehr spärlich und typisch gebaute Tuberkel fehlen, während in größerer Entfernung vom Abszeß hauptsächlich die Sklerose des Gewebes vorherrscht und typische Lymphfollikel mit Keimzentren hervortreten. Ich selbst sah zwei Fälle von abszedierender Schilddrüsentuberkulose, die beide junge Frauen im Alter von 18 und 21 Jahren betrafen. Die Wand der Abszesse bestand aus käsigem Material, dem sich nach außen ein Granulationsgewebe mit zahlreichen typischen Tuberkeln anschloß, in denen auch Langhanssche Riesenzellen nicht fehlten. Das umgebende Schilddrüsengewebe zeigte hochgradige Fibrose mit Atrophie der Follikel und Infiltration mit Lymphozyten. Im Eiter ließen sich Tuberkelbazillen nachweisen.

Jedenfalls darf aus diesen Befunden der Schluß gezogen werden, daß bei der käsig-abszedierenden Form zahlreichere und vielleicht auch virulentere Tuberkelbazillen als bei der proliferierenden Form sich in der Schilddrüse eingenistet haben. Dem entspricht die Erfahrung, daß klinisch die Abszeßbildung manchmal recht rasch, beinahe akut auftreten kann, wobei freilich chronisch-entzündliche Prozesse in der Umgebung des Abszesses wohl selten vermisst werden.

Seltener als die Abszeßbildung, die auf benachbarte Organe übergreifen kann, ist die ausgedehnte trockene Verkäsung der Schilddrüse. Derartige Fälle sind von HEGAR, CORNER, E. FRAENKEL beschrieben. Ich selbst sah bei einer Struma diffusa parenchymatosa einen Käseherd von 3 mm Durchmesser mit ganz vereinzelt Tuberkelbazillen. In der Nähe ließen sich spärliche Epitheloidzellentuberkel auffinden.

Bei einem zweiten von mir untersuchten Fall, welcher sich anamnestisch durch eine vor vier Jahren durchgemachte Strumitis auszeichnete, fand sich eine mit einer derben Kapsel versehene Höhle, welche zum Teil mit erweichten Käsemassen, zum Teil mit Kautschukhyalin ausgefüllt war. Letzteres verdankte seine Entstehung wohl Blutungen, welche sekundär in die Höhle hinein erfolgten. Das umgebende Schilddrüsengewebe enthielt typische Tuberkel.

52jährige Frau (J. Nr. 855, 1918). Vor vier Jahren akute Strumitis. Strumaknoten von 5 cm Durchmesser, von derber Konsistenz und glatter Oberfläche. Auf der Schnittfläche mehrere Kammern, die zum Teil mit einer grauen, durchscheinenden Masse von kautschukähnlicher Konsistenz, zum Teil mit einer breiigen, weißlichen, käseartigen Masse gefüllt sind und durch fibröse Septen getrennt werden. Am Rande eine sehr derbe 1–6 mm dicke, weißliche Kapsel, der außen am einen Pol eine 5 mm dicke Schicht von Schilddrüsengewebe aufsitzt.

Mikroskopisch: Im Innern des Knotens hämatogenes Hyalin, am Rande hier und da sehr weite, kavernöse Blutgefäße und hyalines Bindegewebe mit Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen. In den zusammengedrückten Schilddrüsenläppchen außerhalb der Kapsel des Knotens mehrere Tuberkel mit epitheloiden und Riesenzellen und Lymphozyten am Rande, ohne zentrale Kolloidschollen, hier und da mit beginnender zentraler Verkäsung. Schilddrüsenläppchen stellenweise mit Lymphozyten und einzelnen Plasmazellen infiltriert.

Mit dem Antiforminverfahren lassen sich in dem breiigen, weißlichen Inhalt des Knotens zahlreiche Tuberkelbazillen nachweisen, welche zum Teil gekörnt sind und in dichten Haufen beieinander liegen.

Daß die chronische Schilddrüsentuberkulose ihrerseits wieder zu tuberkulösen Metastasen führen kann, ist ohne weiteres klar. Neben den äußerst seltenen, schon oben angeführten Einbrüchen in die Blutbahn (WEIGERT, SCHÖNBERG) können Metastasen auf dem Lymphweg auftreten, wenigstens wird häufig von Schwellung der zervikalen Lymphdrüsen berichtet, wobei aber in einzelnen Fällen (v. BRUNS, eigener Fall) die histologische Untersuchung nur eine Hyperplasie oder chronisch-entzündliche Veränderungen ergab. Ausgedehnte

Verkäsung und Abszedierung der Lymphknoten wurde von ROLLESTON beobachtet.

Das Lebensalter, in welchem die chronische Schilddrüsentuberkulose auftritt, ist sehr verschieden; jugendliche Erwachsene scheinen am häufigsten betroffen zu werden. DEMME führt jedoch einen Fall von einem fünf Monate alten, an Lungentuberkulose gestorbenen Kind an, bei dem in der Schilddrüse mehrere erbsengroße Knoten vorhanden waren. Das weibliche Geschlecht ist unter den mitgeteilten Fällen etwas stärker vertreten als das männliche, was aber namentlich beim Operationsmaterial in der größeren Häufigkeit der Strumen seinen Grund haben kann.

Klinisch kann die chronische Schilddrüsentuberkulose völlig latent bleiben. Bei einer ganzen Anzahl von Fällen, welche zur Operation kamen, — ich verweise hier nur auf die Arbeiten von RUPPANNER, HEDINGER, ARND, UEMURA, NATHER und eigene Beobachtungen — gaben nicht die tuberkulösen Herde, sondern Adenomknoten den Anlaß zur Exzision und die Tuberkulose wurde nur zufällig bei der histologischen Untersuchung entdeckt. Andererseits kann freilich auch die Tuberkulose an sich, sobald sie größere Ausdehnung gewinnt, zu beträchtlicher Vergrößerung des Organs führen und dadurch eine echte Struma vortäuschen. Ist die Schilddrüse schon vorher strumös, so ist man berechtigt, von tuberkulöser Struma oder besser von Tuberkulose der Struma (CLAIRMONT) zu sprechen.

Die klinischen Symptome sind bei ausgebreiteter Tuberkulose meistens diejenigen der Struma maligna. Die mehr oder minder rasch fortschreitende Vergrößerung des Organs und seine Verwachsung mit der Trachea, dem Ösophagus, der Muskulatur und der Nerven führt zu Druckerscheinungen, ausstrahlenden Schmerzen, Druckempfindlichkeit, Rekurrensparesen. Bilden sich Abszesse, so können sie mit der Haut verwachsen und nach außen durchbrechen, manchmal unter heftigen entzündlichen Erscheinungen. Aber auch nach der Trachea und dem Ösophagus kommen Perforationen vor. Die klinische Diagnose, die bis jetzt vor der Operation, resp. Autopsie äußerst selten richtig gestellt wurde (v. SCHILLER, POLLAG), wird sich am ehesten auf eine manifeste Tuberkulose anderer Organe zu stützen haben.

Nach operativer Entfernung tuberkulöser Schilddrüsentheile sind hier und da auch Rezidive beobachtet worden (RUPPANNER, CLAIRMONT), die entweder von zurückgebliebenen Tuberkeln ausgehen oder einer erneuten hämatogenen Infektion ihre Entstehung verdanken. RIEDEL sah ein Rezidiv noch nach neun Jahren auftreten.

Über Funktionsstörungen von seiten der tuberkulös erkrankten Schilddrüse wird in den meisten Fällen der Kasuistik nichts berichtet. Immerhin sieht man in einzelnen Fällen ein Zusammentreffen von Schilddrüsentuberkulose mit Basedowsymptomen (GILBERT und CASTAIGNE, RUPPANNER, SIMMONDS, HEDINGER, BRANDT, OEHLER, HOLST, UEMURA). Es ist denkbar, daß bei rasch fortschreitender Tuberkulose Kolloid in reichlicher Menge zur Resorption gelangt und auf diese Weise Hyperthyreose verursacht. Doch kann sich auf eine bereits bestehende Basedowstruma eine hämatogene Tuberkulose aufpfropfen. Auf der anderen Seite ist aber das sklerotische Endstadium der chronischen Schilddrüsentuberkulose auch geeignet, Ausfallserscheinungen auszulösen und tatsächlich verzeichnet CLAIRMONT bei seinem Patienten die Symptome eines leichten Myxödems, ebenso RENDLEMAN und MARKER.

Höchst bemerkenswert ist im Zusammenhang mit dieser Tatsache auch das Auftreten einer pluriglandulären Sklerose mit Beteiligung der Schilddrüse bei tuberkulösen Individuen. Der Fall von CLAUDE und GOUGEROT, bei welchem in der hochgradig verkleinerten sklerotischen Schilddrüse noch Tuberkel gefunden wurden, macht meines Erachtens die tuberkulöse Ätiologie dieser Sklerose höchst wahrscheinlich. In dem Falle von COFFEN war eine käsige Tuberkulose beinahe aller endokriner Drüsen vorhanden.

II. Das Lymphogranulom der Schilddrüse.

K. ZIEGLER schreibt in seiner Monographie, daß bei der HODGKINSchen Krankheit schließlich in jedem Organ sekundär die granulomatöse Wucherung ausgelöst werden könne und so ist es nicht zu verwundern, daß auch die Schilddrüse gelegentlich metastatische, aus Granulomgewebe bestehende Herde enthält. ZIEGLER selbst sah in zwei Fällen solche Herde, einmal im Isthmus und einmal in den Seitenlappen. Über ihr histologisches Verhalten ist nichts erwähnt, es wird aber kaum von dem gewöhnlichen Typus des Lymphogranuloms abgewichen sein. Doch müssen die Metastasen in der Schilddrüse recht selten sein, denn sie sind mir bei meinem ziemlich großen Material von Lymphogranulomfällen nie begegnet, trotzdem ich in den letzten Jahren besonders hierauf geachtet habe. Denkbar ist es auch, daß der entzündliche Prozeß direkt von den benachbarten Lymphknoten auf die Schilddrüse übergreift, doch habe ich auch dies nie gesehen und es scheint also die Schilddrüsenkapsel einen recht widerstandsfähigen Grenzwall zu bilden.

Eine primäre Lokalisation des Lymphogranuloms in der Schilddrüse ist nicht bekannt.

III. Die Syphilis der Schilddrüse.

Die syphilitischen Erkrankungen der Schilddrüse sind bis jetzt nach ihrer anatomischen Seite wenig bekannt, jedenfalls sind gummöse Herde noch viel seltener als Tuberkel. Daneben kommen bei Syphilis auch diffuse entzündliche Prozesse vor, die aber des spezifischen Charakters entbehren.

a) Die angeborene Syphilis.

Kleine Gummenn sind bis jetzt nur ausnahmsweise in der Schilddrüse gesehen worden (vier Fälle von DEMME, ein Fall von BIRCH-HIRSCHFELD). Die Sektion deckte hier meistens auch Gummiknoten in den Viszeralorganen oder wenigstens syphilitische Induration der Leber auf. Ein Fall von DEMME (6jähriges Kind) war überdies durch Amyloidosis von Leber, Milz und Nieren kompliziert. Die Schilddrüse war hier vergrößert und derb und zeigte neben den Gummenn feste fibröse Knoten, die Gummenn selbst waren erbsen- bis haselnußgroß, gallertig und graurötlich. Eine genaue histologische Untersuchung liegt leider für keinen dieser Fälle vor.

Eine diffuse Thyreoiditis sah ich bei einem 6 Monate altenluetischen Kind (1911, S. Nr. 157), das zugleich eine syphilitische Hepatitis aufwies und früher auch an spezifischen Exanthenen gelitten hatte. Die stark verbreiterten interlobulären Septen waren mit großen Mengen von Leukozyten infiltriert und auch die Gefäße waren mit Leukozyten gefüllt. Die Läppchen selbst, welche aus sehr kleinen, fast ausnahmslos leeren Bläschen zusammengesetzt waren, enthielten nur spärliche Leukozyten. Der Nachweis von Spirochäten gelang freilich nicht, vielleicht weil das Kind eine energische antiluetische Kur durchgemacht hatte.

Ein ganz ähnliches Bild beschreibt HÜBSCHMANN bei einem neugeborenenluetischen Mädchen, dessen stark vergrößerte Schilddrüse eine interstitielle, hauptsächlich zellige Bindegewebswucherung mit starker Infiltration von Leuko- und Lymphozyten zeigte. Das Follikel epithel war desquamiert, Kolloid war nur in Spuren vorhanden und die Leukozyten waren auch ins Follikellumen eingedrungen. In diesem Falle fanden sich Spirochäten in großen Massen, vor allem im Bindegewebe, zum Teil intrazellulär, aber auch in der Wand der Kapillaren und hier und da zwischen den Epithelien.

Was den Einfluß der intrauterin erworbenen Syphilis auf die Differenzierung des Schilddrüsenorgans betrifft, so gehen hierüber die Angaben diametral auseinander. Während PERRANDO eine Hemmung der Entwicklung annimmt, weil beim Neugeborenen solide Stränge und Haufen kleiner Epithelien zwischen weiten Gefäßen persistieren, glaubt BUSCH eine raschere Entwicklung als normal annehmen zu dürfen, da die Follikel etwas vergrößert sind, früher die runde Form annehmen, die Fetttropfchen vermehrt sind und das Kolloid dicker ist als in den Schilddrüsen nicht syphilitischer Kinder. Nach meinen eigenen Erfahrungen muß ich aber eher PERRANDO Recht geben, denn wenn auch vor und bei der Geburt die Epithelformationen ungefähr gleich sind, wie bei nichtsyphilitischen Kindern — ich habe fast immer starke Desquamation gesehen — so ist es mir doch aufgefallen, daß nach der Geburt die Follikel kleiner und weniger kolloidhaltig sind und mehr Schläuche auftreten als bei Vergleichspräparaten desselben Alters.

Dazu kommt öfters noch eine Vermehrung des Bindegewebes, die in vielen Fällen sehr ausgesprochen ist und das inter- und intralobuläre Stroma betrifft. Namentlich in den Läppchen findet eine Neubildung von Bindegewebszellen statt, welche später freilich faseriger Interzellulärsubstanz Platz machen. Auch PERRANDO hat eine Bindegewebsvermehrung festgestellt, während BUSCH sie nur für die fötale Periode zugibt, später hingegen das Bindegewebe gegenüber der Norm sogar vermindert findet. Das letztere kann ich durchaus nicht bestätigen, da ich bei älteren syphilitischen Kindern entweder eine deutliche Sklerose oder normales Stroma antraf.

Danach ist also die Annahme gestattet, daß die intrauterin erworbene Syphilis in der Schilddrüse ähnlich wie in der Lunge und Thymus öfters zu einer Wucherung des bindegewebigen Stromas und gleichzeitig auch zu einer Entwicklungshemmung des Parenchyms führt. Das Endresultat kann in den einen Fällen eine Reparation, in den anderen eine bleibende Sklerose sein. PELLEGRINI meint, daß auch ein angeborener Kropf als Folge der syphilitischen Infektion entstehen könne, was jedoch durchaus unerwiesen ist.

Der Gehalt der Schilddrüse an Spirochäten ist nach meinen Erfahrungen sehr verschieden. Manchmal sucht man vergebens danach oder man findet sie nur ganz vereinzelt, auch wenn andere Organe (Leber, Milz, Nebennieren) große Mengen Spirochäten enthalten. Sind sie vorhanden, so liegen sie teils interstitiell, teils in den Follikeln zwischen abgestoßenen Epithelien. SCHLIMPERT fand sie besonders reichlich in der Umgebung der Blutgefäße. Die Anwesenheit von Spirochäten ist jedoch keineswegs notwendigerweise mit Entzündungserscheinungen verbunden, meistens fehlt sogar jegliche Infiltration. In Fällen, wie sie HÜBSCHMANN beschrieben hat, reagiert freilich das Schilddrüsenorgane auf die massenhaft eingedrungenen Spirochäten mit einer akuten Entzündung, wie sie uns bei der Lues congenita auch in andern Organen (Thymus, Darm, Haut) manchmal begegnet.

b) Die erworbene Syphilis.

Im Sekundärstadium der Syphilis kann nach französischen Autoren (MAURIAU und JULLIEN) und nach ENGEL-REIMERS eine deutliche Schilddrüsenanschwellung nachgewiesen werden, die ungefähr in 50% aller Fälle vorhanden ist und bei Männern nur wenig seltener als bei Frauen auftritt. Die Vergrößerung setzt schon im zweiten Inkubationsstadium oder dann mit dem Ausbruch der sekundären Symptome ein und zeigt geringe Neigung zur Rückbildung. ENGEL-REIMERS setzt sie in Parallele zu der Schwellung der Milz und Lymphknoten bei allgemeiner Syphilis. Über die anatomische Grundlage der Schilddrüsen-

vergrößerung besitzen wir leider noch keine Kenntnis, wahrscheinlich handelt es sich um eine Thyreoiditis. Eine bloße Hyperämie des Organs ist wegen der langen Dauer nicht wahrscheinlich.

Besser bekannt sind die tertiärsyphilitischen Prozesse in der Schilddrüse. Sie treten in zwei Formen auf: als Gummen oder als Sklerosen, wobei aber letztere sehr wohl nur das Endstadium der ersteren darstellen können.

Gummen sind von NAVRATIL, E. FRAENKEL, BRUCE CLARKE, MENDEL, KÜTTNER, DAVIS, PONCET und LERICHE, ZOELLER, BEAUFILS, PUJOL, HOEGGSTRÖM und BERGSTRAND, MONOD, LASCH beschrieben worden. Sie führen meistens zu beträchtlicher Vergrößerung der Schilddrüse (daher Struma syphilitica KÜTTNER), doch kann die normale Größe gewahrt bleiben (E. FRAENKEL). Fast immer fühlt sich die Schilddrüse auffallend derb an, oft ist sie fest mit den Nachbarorganen (Trachea, Muskulatur) verwachsen und das anstoßende Bindegewebe ist schwielig oder speckig infiltriert. Die Gummen erscheinen makroskopisch gelblichgrau und sind meistens gegen die Umgebung nicht oder nur stellenweise scharf begrenzt. Sie können in größerer Zahl vorhanden sein. Im Falle von PUJOL war die gummöse Geschwulst mit der Haut verwachsen und an drei Stellen ulzeriert. Spontane Perforation durch die Haut beschreibt auch BEAUFILS.

Histologisch sind in den Gummen am Rande des nekrotischen Gewebes radiär gestellte epitheloide Zellen und Lymphozyten und manchmal auch typische Langhanssche Riesenzellen (KÜTTNER, MENDEL, PONCET und LERICHE, ZOELLER, FAVRE und SAVY, CRAMER) festgestellt worden. Im FRAENKELSchen Fall fehlten allerdings die Riesenzellen und von Nekrobiose war fast gar nichts zu bemerken. Das Gumma setzte sich hier fast ausschließlich aus Rundzellen zusammen. Spirochäten sind bis jetzt noch nie gefunden worden. In der Umgebung der Gummen besteht oft eine ausgesprochene Sklerose mit dicken Bindegewebszügen und Lymphozyteninfiltration. Die Drüsenbläschen sind hier spärlich und zeigen zum Teil Desquamation ihres Epithels. Syphilitische Gefäßveränderungen werden von MENDEL erwähnt. Die elastischen Fasern können innerhalb der nekrotischen Teile noch ziemlich gut erhalten sein (LASCH).

Bei der einfachen syphilitischen Sklerose (KÜTTNER, ROSENHAUER, BIANCHI, MONOD) ist die Schilddrüse sehr derb. Eine Vergrößerung war nur in dem Fall von KÜTTNER vorhanden, die andern Fälle zeigten starke Verkleinerung. Die Schnittfläche ist fibrös, ohne makroskopisch erkennbares Drüsengewebe. Bei der mikroskopischen Untersuchung ist das Drüsengewebe oft bis auf ganz geringe Reste durch grobfaseriges Bindegewebe mit eingestreuten Lymphozyten ersetzt. Letztere können perivaskuläre Haufen bilden. Die Arterien zeigen Intima- und Mediaverdickung, sowie kleinzellige Infiltration der Adventitia. Im Fall von KÜTTNER war auch die anstoßende Muskulatur mit Rundzellen infiltriert.

Lymphknotenschwellungen bei Schilddrüsensyphilis werden von KÜTTNER und LASCH erwähnt, ohne daß die mikroskopische Untersuchung eine spezifische Veränderung ergab. Häufig jedoch sind tertiär syphilitische Prozesse anderer Organe (Ulzerationen oder Narben am Gaumen, Rachen, Ösophagus, Gummen innerer Organe und des Skeletts) beobachtet worden. G. und R. MONOD lassen sogar die Schilddrüsensyphilis von der Luftröhre aus entstehen.

Die klinischen Symptome der tertiären Schilddrüsensyphilis führen meistens zu einer Verwechslung mit der Struma maligna oder der chronischen Thyreoiditis. Hochgradige Atemnot, Schmerzen, Rekurrenslähmung sind hier wie bei der Tuberkulose der Schilddrüse die Folgen der Verwachsung mit der Umgebung. Doch kann die Dyspnoe auch von syphilitischen Verengerungen des Kehlkopfs und der Luftröhre herrühren (E. FRAENKEL, PONCET und LERICHE, MONOD). Eine

antiluëtische Behandlung bringt unter Umständen sämtliche Beschwerden binnen kurzem zum Verschwinden und führt die Schilddrüse auf ihr normales Maß zurück (KÜTTNER, CRAMER).

Funktionsstörungen von seiten der Schilddrüse scheinen auch hier keine häufige Begleiterscheinung zu sein. In der älteren Literatur findet sich eine Beobachtung von DEMME, der bei einem seiner Fälle von hereditärer gummöser Syphilis sub finem Basedowsymptome (Exophthalmus, Tachykardie) auftreten sah. Neuerdings beschreibt SCHULMANN Fälle von Basedow, die er auf sekundäre und tertiäre Syphilis zurückführt, indem er als Zwischenglied eine syphilitische Thyreoiditis annimmt. Andererseits hatte in den Fällen von KÖHLER und POSPELOW die Schilddrüsen-syphilis ein klassisches Myxödem zur Folge. Hier muß also die Zerstörung des Parenchyms fast vollständig gewesen sein. Und endlich sehen wir auch hier, daß die Syphilis, indem sie mehrere endokrine Drüsen zugleich befällt, zur pluriglandulären Insuffizienz führt. Im Falle von BIANCHI fand sich nämlich neben der syphilitischen Schilddrüsen-sklerose ein Gumma in der Hypophyse, eine Sklerose der Nebennieren und Atrophie der Ovarien.

IV. Die Aktinomykose der Schilddrüse.

Hier ist der bisher vereinzelt gebliebene Fall von KOEHLER anzuführen, bei dem eine aktinomykotische Erkrankung der Schilddrüse ein typisches Myxödem verursachte. Durch die aktinomykotischen Abszesse war die vordere Hälfte beider Seitenlappen zerstört. Die Abszesse waren mit der Haut verwachsen und durch sie nach außen perforiert. Die Auskratzung der Herde führte zur lokalen Heilung und zur Besserung des Myxödems.

Die Eintrittspforte des Pilzes ließ sich nicht sicher feststellen. Zwar fanden sich am Zahnfleisch Granulationen, aber Pilze waren in ihnen nicht nachweisbar. KÖHLER ist deshalb eher geneigt, bei der Kranken, welche in einer Meierei beschäftigt war, eine direkte Infektion durch die Haut anzunehmen.

Hämatogene Metastasen in der Schilddrüse bei generalisierter Aktinomykose sind von KOLACZEK und PÄTZOLD beschrieben worden. Eine direkte Fortleitung einer primären Kiefererkrankung auf die Schilddrüse scheint bis jetzt nicht beobachtet worden zu sein, obwohl ja der Prozeß häufig auf Faszien, Muskulatur und Haut des Halses übergreift.

21. Echinokokkus der Schilddrüse.

Wie fast kein Organ des Körpers von der Finne der *Taenia echinococcus* verschont bleibt, so gibt auch die Schilddrüse gelegentlich den Sitz für sie ab. HENLE konnte im Jahre 1895 18 sichere Fälle zusammenstellen und seither sind noch einige hinzugekommen (VITRAC, CHAVIER, EHRHARDT, MASCARA, v. ULTMANN, ROLLET, BECKER, EREMLA, FERRER, PARTSCH, SANDVOSS, WIESINGER, JABOULAY, BOLLER, RUNGE), so daß die Zahl der heute publizierten Fälle über 30 beträgt. Immerhin darf die Lokalisation in der Schilddrüse im Verhältnis zur großen Häufigkeit des Echinokokkus (z. B. in Frankreich) als recht selten bezeichnet werden. Bei einzelnen Fällen (z. B. EHRHARDT, retrosternale Blase) kann auch eine sekundäre Verwachsung mit der Schilddrüse nicht ausgeschlossen werden.

Es sei hier gleich vorweg genommen, daß in der Schilddrüse bis jetzt nur der *Echinococcus hydatidosus* beobachtet worden ist. Der *Echinococcus multilocularis* oder *alveolaris*, nach vielen Autoren eine selbständige Spezies, scheint die Schilddrüse zu meiden und auch die nicht ganz seltenen

Metastasen dieses Parasiten bei primärem Sitz in der Leber haben die Schilddrüse nie erreicht. VITRAC und v. EISELSBERG sprechen zwar von multilokulären Echinokokken in der Schilddrüse, aber diese Bezeichnung scheint sich nur auf das Vorhandensein multipler Hydatiden oder von Tochterblasen zu beziehen; denn bei genauer Durchsicht der mir zugänglichen Literatur konnte ich von dem Alveolarechinokokkus nirgends etwas entdecken.

Der *Echinococcus hydatidosus* tritt in der Schilddrüse in seinen bekannten wechselnden Formen auf. Meistens ist eine einzelne Zyste von sehr verschiedener Größe vorhanden (in einem Falle von v. ULTZMANN erreichte sie die Ausdehnung von zwei Männerfäusten), es können aber auch zwei oder mehrere völlig getrennte Blasen vorhanden sein. Ebenso können sich im Innern einer größeren Zyste zahlreiche Tochterblasen entwickeln, die bei Eröffnung der Mutterblase herausquellen und endlich kommt auch eine exogene Entwicklung von Tochterblasen vor, wobei letztere, wie in dem Falle von PARTSCH, bis zur Klavikula hinunterreichen können. Relativ häufig sind die Blasen unfruchtbar und enthalten keine Scolices, während die charakteristischen, lamellos gebauten Membranen stets nachweisbar sind.

Die Flüssigkeit im Innern der Hydatiden ist in manchen Fällen wasserklar, sehr eiweißarm und reich an Chloriden und enthält, was für die Diagnose sehr wichtig ist, manchmal die typischen Haken und freie Scolices. Doch kann der Zysteninhalt bei Fistelbildung auch von außen infiziert und eitrig werden oder es kann, wie in dem Falle von HENLE, in der Echinokokkusblase selbst ohne die Mitwirkung von Bakterien zur Eiterung kommen.

Das Schilddrüsengewebe bildet um die Zysten herum eine derbe bindegewebige Kapsel, die hier und da verkalkt ist (ALBERS, PARTSCH). Die benachbarten Drüsenläppchen sind natürlich komprimiert und zum Teil atrophisch.

In dem Falle von BOLLER war die Chitinkutikula außen mit Fremdkörperriesenzellen besetzt, dann folgte eine mit sehr viel Plasmazellen und vereinzelt Mastzellen infiltrierte Zone und weiter nach außen gefäßreiches, junges Bindegewebe mit zahlreichen eosinophilen Leukozyten.

Für die große Mehrzahl der Schilddrüsenechinokokken darf eine hämatogene Invasion vom Darne aus angenommen werden, doch fassen einzelne Autoren (VITRAC, v. EISELSBERG) auch eine direkte Infektion vom Ösophagus aus ins Auge. Endlich hat MEINERT die Vermutung ausgesprochen, daß in seinem Fall, bei welchem vor vielen Jahren eine offene Wunde am Hals bestanden hatte, die Infektion durch Belecken der Wunde von seiten eines Hundes (ein altes Volkshilfsmittel!) verursacht sein könnte. In den meisten Fällen bleibt der Schilddrüsenechinokokkus solitär, Blasen in anderen Organen sind nur dreimal (ALBERS, RAPP, FERRANT) gesehen worden. Autopsien könnten freilich wohl häufiger eine Multiplizität feststellen.

Klinisch wird der Schilddrüsenechinokokkus fast immer mit einem Zystenknopf verwechselt. Die Luftröhre kann verdrängt, aber auch säbelscheidenförmig komprimiert werden, wobei die Knorpel erweicht sein können; ferner ist Rekurrenslähmung beobachtet worden. Eine seltene, wohl stets sehr gefährliche Komplikation ist der Durchbruch der Blasen in die Trachea (LEBUTAUD, GOOCH), wobei Erstickungstod eintreten kann und sogar sub finem Blasen ausgehustet werden können. Zur Stütze der Diagnose kann in einzelnen Fällen auch das periodische Verschwinden der Zyste durch subkutanes Platzen herangezogen werden, wobei sich jeweils als Folge der Resorption des Zysteninhaltes eine Urtikaria einstellt (VITRAC).

Endlich sei noch erwähnt, daß entsprechend dem innigeren Kontakt mit Hunden der Schilddrüsenechinokokkus hauptsächlich bei jugendlichen Personen

(besonders im 2. und 3. Jahrzehnt) und bei Frauen (etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle) vorkommt. Der rechte Schilddrüsenlappen scheint als Sitz des Echinokokkus bevorzugt zu sein.

22. Reparative Prozesse.

Das Schilddrüsenepithel ist der Regeneration fähig und stellt sich in diesem Punkt dem Epithel anderer Drüsen an die Seite. Schon früher wurde bemerkt, daß unter ganz normalen Verhältnissen einzelne Drüsenepithelien in das Lumen der Follikel abgestoßen werden und dort im Kolloid untergehen. Diese Zellen müssen ersetzt werden (physiologische Regeneration), doch ist der Verlust so gering, daß es wohl nur ganz selten gelingt, in einer normalen Schilddrüse Kernteilungsfiguren zu entdecken. Auch bei stärkerer Desquamation treten solche nur ausnahmsweise auf, wohl deshalb, weil die Desquamation, wie sie z. B. bei Infektionskrankheiten vorkommt, eine mehr oder minder terminale Erscheinung ist.

Kommt es jedoch zum Verlust von ganzen Stücken der Schilddrüse, so treten die regenerativen Vorgänge deutlicher hervor. Eine ganze Anzahl von Forschern hat bei Kaninchen und Hunden die pathologische Regeneration nach künstlich gesetzten Defekten verfolgt, doch gehen ihre Angaben, soweit sie die Menge des regenerierten Gewebes betreffen, recht weit auseinander. Vor allem sind die rein örtliche Regeneration und die kompensatorische Hypertrophie des zurückgebliebenen Drüsenrestes streng auseinander zu halten.

Was die örtliche Regeneration anbetrifft, so haben CANALIS, RIBBERT und sein Schüler NEUMEISTER die ersten experimentellen Studien an Kaninchen und Hunden angestellt. RIBBERT, der längliche Keile herauschnitt, konnte schon nach 48 Stunden am Rande der Wunde geschwellte Epithelien mit Mitosen wahrnehmen, und nach drei Tagen war ein großer Teil des resezierten Keiles durch junges Bindegewebe ausgefüllt. Ferner zeigte das Epithel der benachbarten Alveolen Wucherung und solide Sprossung mit ziemlich zahlreichen Mitosen. Am 4. Tag traten in diesen Sprossen bereits Lumina auf, in den folgenden Tagen füllten sie sich zum Teil mit Kolloid, während die Mitosen spärlicher wurden und nach 14—18 Tagen war die Regeneration bereits abgeschlossen, indem sich das regenerierte Gewebe nur durch stärkere Färbung und kleinere, etwas unregelmäßige Alveolen vom alten Drüsengewebe unterschied. Zu bemerken ist noch, daß die Regeneration in der Peripherie lebhafter vor sich geht als im Zentrum.

Während nach diesen Beobachtungen die örtliche Regeneration eine sehr ausgiebige ist und zu einem völligen Ersatz des verloren gegangenen Gewebes führt, haben andere Forscher (BERESOWSKY, BOZZI) am Orte der Abtragung nur ganz geringe Regenerationserscheinungen (spärliche Mitosen im Epithel und Vermehrung des Bindegewebes) feststellen können. Beim Menschen ist ein Ersatz von vollständig oder teilweise herausgeschnittenen Schilddrüsenlappen durch auswachsendes junges Drüsengewebe jedenfalls noch nie gesehen worden. Hingegen spielt die Regeneration bei Atrophie oder teilweisem Untergang des Drüsengewebes eine recht beträchtliche Rolle, indem das Epithel einzelner Bläschen sich zu vermehren beginnt und Polster und Papillen oder auch äußere Sprossen bildet. Daß das Schilddrüsenepithel bis ins höchste Alter noch die Fähigkeit der Regeneration besitzt, zeigte mir ein Fall von einer 102jährigen Frau, bei der neben stark atrophischen Drüsenläppchen noch deutliche Wucherungserscheinungen in Form der Sandersonschen Polster vorhanden waren. Auch in den atrophischen Drüsen von Kretinen findet man häufig derartige Bilder.

Die Frage nach der kompensatorischen Hypertrophie eines zurückgebliebenen Drüsenrestes wird verschieden beantwortet. Während manche Autoren (BOZZI, FUHR, v. EISELSBERG, SANGUIRICO und CANALIS, FANO und ZANDA) nach Resektion eines Drüsenlappens oder sogar von $\frac{3}{4}$ der Drüse niemals eine kompensatorische Hypertrophie auftreten sahen, beschrieben andere Forscher (BERESOWSKY, HORSLEY, WAGNER, BREISACHER, WIENER, HALSTED, DES LIGNERIS, MARINE, TRAUTMANN) eine Massenzunahme des zurückgebliebenen Drüsenteiles, welche im wesentlichen auf Epithelwucherung beruhen soll. BERESOWSKY sah 8—14 Tage nach der Exstirpation von $\frac{3}{4}$ der Hundeschilddrüse eine diffuse Epithelproliferation, gekennzeichnet durch zahlreiche Mitosen,



Abb. 21. Schilddrüse nach Exstirpation des linken Seitenlappens. Hypertrophie des rechten Lappens und des Processus pyramidalis.

Höherwerden des Epithels und Neubildung von Follikeln. Nach etwa 25 Tagen soll die Hypertrophie schon abgeschlossen sein, was der Autor damit erklärt, daß bei der Schilddrüse ein relativ kleiner Teil genügt, um eine normale Funktion zu gewährleisten. HALSTED, DES LIGNERIS und MARINE wiesen übereinstimmend eine Abnahme des Kolloids bis zu fast völligem Schwund nach, ferner Höherwerden des Epithels, Verkleinerung des Follikellumens bis zum Verschwinden desselben, Auftreten von Papillen und Zunahme des Blutgehaltes. Die Hypertrophie soll bei jungen Tieren am ausgesprochensten sein, bei alten Hunden ist sie unbedeutend. Nach ALQUIER soll die Verkleinerung der Bläschen nach 15 Monaten wieder ausgeglichen sein. HÜRTHLE beschreibt eine vermehrte Sekretion in Form von Epithelschmelzung und E. SCHMID eine Vermehrung der Kolloidzellen, ebenfalls als Ausdruck der erhöhten sekretorischen Tätigkeit, PARREIRA Vakuolisierung im basalen Abschnitt der Zellen, TRAUTMANN Papillenbildung mit Gruppen hochzylindrischer Zellen. Nach NICHOLSON sind die Mitochondrien in dem hypertrophierenden Rest stark vermehrt.

Demgegenüber muß es überraschen, daß HALSTED in neuester Zeit die Ergebnisse seiner früheren Experimente gleichsam widerrufen hat. Bei neun Hunden, die streng aseptisch operiert wurden, vermehrte er stets eine hyperplastische Wucherung des Drüsenrestes, trotzdem $\frac{3}{4}$ der Drüse entfernt worden waren; er faßt deshalb die Epithelwucherung teils als eine Folge der Wundinfektion auf, teils führt er sie auf die Art der Ernährung zurück (bei den früheren Versuchen rohes Fleisch, bei den späteren Brot und Lunge).

Nach meinen eigenen Erfahrungen muß ich jedoch daran festhalten, daß wenigstens bei jungen Tieren eine kompensatorische Hypertrophie mit Epithelwucherung auch ohne derartige Einflüsse eintritt. Bei jungen Kaninchen exstirpierte ich die Schilddrüse unter aseptischen Kautelen bis auf ganz geringe Reste, die Wunden heilten per primam intentionem und die Ernährung war vor und nach der Operation durchaus dieselbe. Nach 18 resp. 22 Tagen waren die zurückgebliebenen Stücke etwas vergrößert, und namentlich zeigte das mikroskopische Bild gegenüber der Kontrolle eine sehr deutliche Epithelwucherung, indem die Bläschen verkleinert, dafür aber die Epithelzellen bedeutend ver-

größert waren. In einigen größeren Bläschen fanden sich Papillen. Das Kolloid war bis auf geringe Reste verschwunden und wo es noch vorhanden war, stark verdünnt.

Die Fähigkeit zur kompensatorischen Hypertrophie ist demnach dem Schilddrüsengewebe keineswegs abzusprechen, nur wird der Grad der Gewebsneubildung je nach dem Alter des Individuums und gewissen äußern Umständen wechseln. Unter letzteren scheint die Art der Ernährung eine gewisse Rolle zu spielen und dann vor allem auch der Vorrat an Jod in der Schilddrüse. Die kompensatorische Hypertrophie kann nämlich durch Darreichung von Jod bei Hunden gänzlich verhindert werden, und auch jugendliche Tiere reagieren unter diesen Umständen nur ganz unbedeutend (DES LIGNERIS, MARINE und LENHART, WIENER). Die vermehrte Sekretion und Speicherung von Kolloid, welche bei künstlicher Jodzufuhr eintritt, genügt offenbar, um dem Körper für längere Zeit seinen Bedarf an Schilddrüsensekret zu gewährleisten, ohne daß eine Vermehrung der sezernierenden Epithelien nötig wird. In gleicher Weise wirkt die Verfütterung von Schilddrüsensubstanz (L. LOEB).

Verhältnisse der Ernährung oder der Jodzufuhr sind vielleicht auch der Grund, daß EWALD nach Herausnahme eines kropfigen Schilddrüsenlappens beim Hund im andern Lappen eine Umwandlung des papillären in den kolloiden Typus fand.

Beim Menschen kann nach Exstirpation eines Schilddrüsenlappens eine recht erhebliche Hypertrophie des andern Lappens und des Processus pyramidalis zustande kommen (Abb. 21), doch wird sie wahrscheinlich, gemäß den Erfahrungen im Tierversuch, nur bei mangelhafter Jodzufuhr von außen stattfinden.

23. Transplantation.

Die Transplantation von Schilddrüsengewebe hat als ein Problem von außerordentlicher praktischer Bedeutung namentlich von chirurgischer Seite eine sehr eingehende Bearbeitung gefunden. Seit ihrer ersten Erprobung durch SCHIFF sind in großer Zahl Tierversuche ausgeführt worden, welche eine feste Grundlage für therapeutische Eingriffe beim Menschen schaffen und namentlich die Frage nach der Funktionsfähigkeit des transplantierten Drüsengewebes entscheiden sollten. Nehmen wir die Erfahrungen am Menschen zu Hilfe, so dürfte heutzutage wenigstens in der Hauptsache eine Abklärung eingetreten sein.

Daß transplantiertes Schilddrüsengewebe an verschiedenen Körperstellen zur Einheilung kommen kann, ist durch zahlreiche Erfahrungen bei Mensch und Tier schon seit langer Zeit bewiesen. Unsere Kenntnisse über die feineren Vorgänge bei der Einheilung des Transplantats verdanken wir mit wenigen Ausnahmen dem Tierversuch, welcher die einzelnen Phasen zu einem kinematographischen Bild aneinander zu reihen erlaubt, während beim Menschen eine histologische Kontrolle des Transplantats nur selten möglich ist.

Grundlegend für die Histologie der Schilddrüsentransplantation ist vor allem die Arbeit von ENDERLEN gewesen, deren Ergebnisse in den Hauptzügen von fast allen anderen Forschern (SULTAN, HOLDENER, LÜBCKE, PAYR, SALZER) bestätigt worden sind. Danach kann als feststehend betrachtet werden, daß in den ersten Tagen ein gewisser Bruchteil des Transplantats, sowie dasselbe auch nur einige Millimeter im Durchschnitt mißt, zugrunde geht. Das der normalen Blut- und Lymphzirkulation beraubte Transplantat ist für seine Ernährung gänzlich auf die Substanzen des benachbarten Gewebes angewiesen; da aber letztere nur auf dem Wege der Diffusion in das eingepflanzte Stück einzudringen vermögen, werden sie in der Peripherie rasch verbraucht und erreichen das Zentrum nicht. Dort tritt infolgedessen eine Nekrose ein, die je nach der Größe

des Transplantats und der Art des Nährbodens mehr oder minder ausgedehnt ist. PAYR sah bei Transplantation in die Milz ungefähr $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$ des größten Querschnitts der Nekrose verfallen, während bei ENDERLENS Versuchen die nekrotische Partie im allgemeinen viel größer war.

Im Gegensatz zum nekrotischen Zentrum zeigt sich der periphere Teil in den ersten sechs Tagen nach der Transplantation gut erhalten, die Gestalt der Follikel ist normal, das Kolloid füllt die Lumina größtenteils aus und die Kerne der Epithelien sind im allgemeinen gut färbbar. Zwischen dieser Randzone und dem nekrotischen Zentrum liegen Follikel, deren Epithelien mehr oder minder degeneriert sind, indem sie geschrumpfte pyknotische Kerne und Verfettung des Protoplasmas aufweisen. Nach PAYR soll sich jedoch diese Zone nach kurz dauernder Schädigung wieder erholen. Immerhin erscheint hier der Kolloidgehalt gegenüber der Randzone beträchtlich vermindert, was wohl auf vermehrte Resorption des Kolloids aus den geschädigten Follikeln zurückzuführen ist. Nach KIESELBACH können die Epithelien der Randzone Glykogen enthalten, das wahrscheinlich aus Leukozyten stammt.

Stroma und Gefäße des Transplantats gehen sehr rasch nach der Verpflanzung zugrunde. Dafür tritt nun ungefähr am 3.—6. Tag eine organische Verbindung zwischen Nährboden und Transplantat ein, indem von ersterem aus junge Bindegewebszellen und Kapillaren die Fibrin- und Blutschicht, welche das Transplantat teilweise oder ganz umgibt, durchbrechen und zwischen die peripheren Follikel einwachsen. ENDERLEN sah hier schon am 3. Tage Mitosen der Kapillarendothelien. Dabei wird das Hämoglobin der Blutergüsse in Hämosiderin umgewandelt. In den folgenden Tagen erreicht das neugebildete Stroma das nekrotische Zentrum, das nun je nach seiner Ausdehnung mehr oder minder rasch der Organisation anheimfällt. Durch Einwandern von Leukozyten und Wanderzellen kann diese Partie den Charakter eines Granulationsgewebes erhalten, in welchem stellenweise noch tropfenförmige Reste des Kolloids nachweisbar sind.

Von wesentlicher Bedeutung sind nun die regenerativen Vorgänge, welche schon am 6.—12. Tage in der peripheren, drüsigen Zone bemerkbar sind. Die Epithelien zeigen hier Mitosen, ferner treten solide Zellstränge auf, die sich allmählich in Schläuche und Follikel umwandeln und auch Kolloid absondern können. Diese neuen Epithelformationen sind reichlich vaskularisiert und stehen mit dem Epithel der peripheren Follikel in Verbindung. In der 2. Woche lassen sich demnach nach ENDERLEN drei Zonen unterscheiden, nämlich

1. eine äußere, Follikel haltende Zone,
2. ein Granulationsring,
3. das nekrotische Zentrum.

In späterer Zeit, ungefähr vom 30. Tage an, hat sich zwischen Nährboden und Transplantat eine vollkommen feste, bindegewebige Verbindung gebildet, in der auch größere neugebildete Gefäße vorkommen. Bei guter Einheilung ist die Menge des Bindegewebes gering. Im Schilddrüsengewebe selbst sind die Follikel meistens ungleich groß, indem das Zentrum kleine, leere Bläschen, die Peripherie hingegen große, kolloidhaltige aufweist. Jedoch konnte PAYR bei einzelnen Fällen, die er $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ Jahr nach der Transplantation untersuchte, eine gleichmäßige Follikelgröße im ganzen Transplantat feststellen. Das nekrotische Zentrum ist verschwunden, an seine Stelle ist regeneriertes Schilddrüsengewebe getreten, das manchmal noch nach zwei Monaten Mitosen aufweist.

Etwas anders verläuft die Einheilung des Transplantats, wenn nur ganz dünne Stücke von Schilddrüsengewebe verpflanzt werden. CRISTIANI, der sich um die Lehre von der Schilddrüsentransplantation durch seine Versuche an den ver-

schiedensten Wirbeltierspezies große Verdienste erworben hat, empfiehlt, nur ganz schmale Scheiben, die von der Oberfläche der Schilddrüse mit einer krummen Schere abgetragen sind, zur Transplantation zu verwenden. Dabei soll in den meisten Fällen eine zentrale Nekrose und Vernarbung vermieden werden können. Freilich verhalten sich auch bei dieser Methode die verschiedenen Tierspezies nicht gleichmäßig, denn während bei Fleischfressern und Omnivoren das Transplantat sich in toto erholt, ist bei Pflanzenfressern (z. B. beim Kaninchen) eine zentrale Nekrose unvermeidlich und die Regeneration relativ gering und langsam.



Abb. 22. Transplantiertes Schilddrüsengewebe in der Tibia, 4 Monate nach der Implantation. Fall von Tetanie nach Strumektomie bei einer Kretinen. 37 jährige Frau. (Leitz-Obj. 3, Ok. 1.)

Für die Frage der Funktionsfähigkeit des Transplantats ist es nicht ohne Bedeutung, daß histologisch der Nachweis einer kolloidähnlichen Substanz in den Lymphbahnen gelungen ist. ENDERLEN konnte sogar ein offenes Einmünden von Follikeln in die Lymphbahnen feststellen, doch ist er trotzdem zur Annahme geneigt, daß die Abfuhr des Kolloids ungenügend sei. PAYR sah bei seinen Transplantationen in die Milz kolloidähnliche Massen im Lumen der Milzvenen und Kolloidtropfen in der Pulpa, worauf er die Ansicht gründet, daß das Kolloid auch auf dem Blutwege resorbiert werde. In der ersten Zeit nach der Transplantation ist dies sicher in reichlichem Maße der Fall, da ja viel Kolloid aus den untergehenden Follikeln frei wird. PAYR nimmt aber auch für die spätere Zeit eine Resorption auf dem Blutwege an, da tiefe Lymphbahnen der Milz fehlen sollen. Ich selbst habe in den Blutgefäßen eines Transplantats in der Tibia ebenfalls kolloidartige Massen gesehen, während die Gefäße des umgebenden Gewebes davon frei waren. Nervenfasern in dem Implantat nachzuweisen, ist bis jetzt nicht gelungen (AKAMATSU).

Haben wir im vorhergehenden die Vorgänge kennen gelernt, die sich bei gelungener Transplantation abspielen, so ist andererseits auch kurz der regressiven Veränderungen zu gedenken, die das Mißlingen der Transplantation kennzeichnen. In gewissen Fällen, die später erwähnt sein mögen, kommt es in kürzester Zeit zu völliger Nekrose des Transplantats, wobei allmählich das nekrotische Material durch einwachsendes Granulationsgewebe resorbiert wird. In anderen Fällen bleibt zunächst eine periphere Zone des Schilddrüsengewebes erhalten, verfällt aber mit der Zeit einer fortschreitenden Atrophie. Im Follikel­epithel treten dabei Kerndegenerationen auf, die zum Teil in Pyknose, zum Teil in Aufquellung bestehen. Abnorm große Kerne sind nicht selten, das Protoplasma ist dabei auffallend hell. Daß das Kolloid der Aufsaugung lange Zeit widerstehen kann, hat schon E. BIRCHER hervorgehoben, und ich kann dies aus eigener Erfahrung bestätigen. Ich sah vier Monate nach Transplantation eines menschlichen Schilddrüsenstückes in die Tibia eines Kretinen zahlreiche runde Kolloidschollen ohne Spur von Epithel mitten im Bindegewebe gelegen (Abb. 22). Das Kolloid war stark glänzend und zeigte zum Teil Affinität zu Hämatoxylin, offenbar war es eingedickt worden. An den peripher gelegenen Kolloidschollen fanden sich öfters Fremdkörperriesenzellen, die von Fibroblasten abzuleiten waren. Man kann sich vorstellen, daß das Kolloid auf diese Weise langsam abgebaut wird.

Maßgebend für den Erfolg der Schilddrüsentransplantation ist vor allem die biologische Gewebsverwandtschaft zwischen Empfänger und Spender des Transplantats. Es gelten hier ganz dieselben Regeln wie bei der Organtransplantation überhaupt. Demnach bietet eine Heteroplastik (von einer Tier­spezies auf eine andere) weitaus die ungünstigsten Aussichten, denn in den meisten Fällen verfällt das Transplantat verhältnismäßig rasch dem Untergang, es wird von Heterotoxinen (LOEB) direkt geschädigt.

Neben den älteren Versuchen von UGHETTI und MONTANDON sind die sehr ausgedehnten Untersuchungen von CRISTIANI besonders erwähnenswert. CRISTIANI nahm gekreuzte Verpflanzungen zwischen Angehörigen verschiedener Wirbeltierklassen, Ordnungen, Familien, Gattungen und Arten vor. Dabei stellte es sich heraus, daß in den allermeisten Fällen die Transplantation völlig negativ ausfällt, d. h. das verpflanzte Stück geht in kürzester Zeit in vollständige Nekrose über. Bei der Transplantation der Schilddrüse des Meerschweinchens auf Kaninchen und umgekehrt blieb allerdings ein Teil des Gewebes erhalten und konnte noch nach 5 Wochen in gutem Zustande, wenn auch spärlich vaskularisiert angetroffen werden. Letzterer Umstand läßt einen Dauererfolg wohl ausschließen. Nur bei der Transplantation zwischen verschiedenen Eidechsenarten (*Lacerta agilis* und *viridis*) war das Ergebnis stets befriedigend, bei Säugetieren (Hund und Fuchs) ließ sich die Artverschiedenheit nicht überwinden. Werden Verpflanzungen innerhalb einer Spezies zwischen verschiedenen Rassen vorgenommen, so ist der Erfolg im allgemeinen demjenigen der Homoioplastik gleich.

CARRARO, der die Schilddrüse von Ratten, Meerschweinchen und Hunden in die Milz des Kaninchens verpflanzte, fand das Transplantat schon nach 15 Tagen völlig nekrotisch und zum Teil resorbiert. Über ähnliche Ergebnisse berichtet TERESCHKOWITSCH (Schilddrüse des Menschen, der Katze, des Meerschweinchens, der Ratte auf Hund, Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen transplantiert); schon nach zwei Monaten konnte er das Transplantat nicht mehr auffinden. Nach L. LOEB stirbt das Schilddrüsengewebe verschiedener Säuger, das auf Ratten oder Meerschweinchen überpflanzt wird, schon nach 1—2 Wochen ab. Etwas besser scheint die Übertragung menschlicher Schilddrüse in den Organismus des Hundes zu gelingen. PFEIFFER fand bei Transplantation von Basedowschilddrüsen in die Milz des Hundes noch nach 46 Tagen gut erhaltenes Gewebe und CARRARO konnte nach 27 Tagen von einer verpflanzten menschlichen Struma wenigstens noch einige Gruppen atrophischer Follikel feststellen. Den größten Erfolg erzielte PFEIFFER bei einer Ziege, welcher er ein Stück Basedowstruma in die Milz überpflanzte, denn nach 127 Tagen war das Schilddrüsengewebe noch ausgezeichnet erhalten. Aber auch PFEIFFER bemerkt, daß bei seinen Versuchen das Transplantat stets geschrumpft und von Bindegewebszügen durchsetzt war und es ist deshalb nicht daran zu zweifeln, daß es trotz der guten Einheilung einer langsamen Resorption entgegenging. Sogar die von STICH und MAKKAS mittels Gefäßnaht vorgenommene Transplantation einer menschlichen Struma auf den Hund führte zu einem

Mißerfolg. Dementsprechend haben auch mehrere Versuche, durch Verpflanzung tierischer Schilddrüsen hypothyreotische Zustände beim Menschen zu beeinflussen (KOCHER und LANZ, HORSLEY, LANNELONGUE, MACPHERSON u. a.), teils zu gar keinem Resultat, teils nur zu ganz vorübergehenden Besserungen geführt. Eine autoptische Kontrolle war bei diesen Fällen freilich unmöglich. Etwas günstiger liegen vielleicht die Verhältnisse bei Verwendung der Schilddrüse von anthropoiden Affen; wenigstens berichtet VORONOFF über zwei gelungene Transplantationen mit der Schilddrüse eines Schimpansen, wovon eine mit 4jährigem Dauererfolg.

Nicht viel anders sind die Ergebnisse der Homoio- oder Isoplastik, wobei die Verpflanzung zwischen Individuen derselben Spezies vorgenommen wird. SCHIFF, DROBNIK, RIBBERT, HOLDENER, die an Hunden und Kaninchen experimentierten, sahen schon nach kurzer Zeit (2—3 Wochen) völlige Nekrose oder wenigstens starke Atrophie des Schilddrüsengewebes, während CRISTIANI und TERESCHKOWITSCH etwas bessere Ergebnisse erhielten. Nach MANLEY und MARINE wird beim Kaninchen das Transplantat in 92% zwischen dem 10. und 30. Tag resorbiert, wobei wiederholte Homoioplastik infolge gesteigerter Immunität des Wirtes die Resorption beschleunigt. In zwei Fällen jedoch erhielten sich die Transplantate über ein Jahr. Mit Jodkali vorbehandelte Tiere zerstören das Transplantat jedenfalls weniger rasch. Nach VAN DER MEULEN schützen beim Kaninchen nicht einmal Blutsverwandtschaft und jugendliches Alter das Transplantat vor der Resorption. Die zahlreichen Versuche, welche am Menschen in therapeutischer Absicht ausgeführt wurden, scheinen jedenfalls zu bestätigen, daß von einer dauernden Funktion der von Individuum zu Individuum verpflanzten Schilddrüse nicht die Rede sein kann, denn auch hier war der Erfolg nur vorübergehend (H. BIRCHER, v. EISELSBERG, KOCHER). E. BIRCHER, v. EISELSBERG, WOROBJEW und PERMIOW, QUARELLI stellten bei subkutaner oder propperitonealer Transplantation eine fortschreitende Verkleinerung der verpflanzten Stücke fest, die meistens innerhalb einiger Monate mit vollständiger Resorption endete. GAUTIER und KUMMER konnten freilich nach acht Monaten noch zwei subkutan transplantierte Stückchen fühlen, doch waren sie auch schon verkleinert. Ich selbst hatte Gelegenheit, zwei Fälle, bei denen KOCHER die Transplantation in die Tibia von Kretinen ausgeführt hatte, histologisch zu untersuchen. Bei dem einen Fall (Transplantation vor etwa vier Jahren) war das Transplantat völlig resorbiert, bei dem anderen (Transplantation vor vier Monaten) war es der Nekrose verfallen bis auf ganz geringe Reste, welche auch schon Zeichen von Degeneration aufwiesen (Abb. 22).

Weitaus den besten und nachhaltigsten Erfolg hat PAYR bei einem athyreotischen Kinde erzielt, dem er ein Stück der mütterlichen Schilddrüse in die Milz einpflanzte. Dieser Fall macht es wahrscheinlich, daß die Blutsverwandtschaft zwischen Spender und Empfänger für Einheilung und Funktion des Transplantats eine gewisse Bedeutung hat. Aber auch hier trat nach 2½ Jahren ein Rückschlag im Allgemeinzustand ein, so daß von einer dauernden Funktion wohl nicht gesprochen werden kann.

Nicht einmal die von verschiedenen Forschern (CARREL und GUTHRIE, STICH und MAKKAS, ENDERLEN und BORST) vorgenommenen Organtransplantationen mit Gefäßanschluß bieten Gewähr für einen Dauererfolg. Auch bei Offenbleiben der zu- und abführenden Gefäße tritt regelmäßig eine fortschreitende Atrophie ein, die nach einigen Wochen oder Monaten den völligen Untergang des Organs zur Folge hat. Auch bei Verpflanzung unter Geschwistertieren läßt sich dieser Ausgang nicht vermeiden. Mit Recht betont BORST, daß diese Versuche für die Frage der Isoplastik geradezu entscheidend sind, indem die Verschiedenheit der Gewebe auch bei bester Blutversorgung ein dauerndes Leben des Transplantats nicht zuläßt.

Was endlich die Autoplastik anlangt, so liegen hier sehr zahlreiche experimentelle Erfahrungen vor, welche relativ günstig lauten. Die verpflanzten Stückchen heilen im allgemeinen gut ein (v. EISELSBERG, ENDERLEN, CRISTIANI, LUBARSCH, SALZER und PAYR) und sind funktionsfähig. Daß das Transplantat imstande ist, die gesamte Schilddrüsenfunktion zu übernehmen, ist durch das Experiment mehrfach bewiesen worden, denn thyreoidektomierte Tiere, die nur noch transplantiertes Schilddrüsengewebe besaßen, blieben völlig gesund, erkrankten jedoch bei Exstirpation des Transplantats an Tetanie oder an Kachexia thyreopriva (v. EISELSBERG, ENDERLEN, PAYR, SERMAN). Die Tetanie dürfte auf die Entfernung miteingepflanzter Epithelkörperchen zu beziehen sein. Ich möchte allerdings nicht verschweigen, daß BORST und ENDERLEN diese Versuche für nicht ganz beweiskräftig erachten, da nach ihrer Ansicht das Transplantat zu früh (spätestens nach 120 Tagen) exstirpiert wurde. ENDERLEN sah nämlich eine Katze noch nach 161 Tagen an Kachexie zugrunde gehen. Auch beim Menschen sind die wenigen, bis jetzt ausgeführten Autoplastiken erfolgreich gewesen, CRISTIANI und KUMMER konnten sogar nach drei Jahren eine makroskopisch und histologisch erkennbare Hypertrophie eines subkutan transplantierten Schilddrüsenstückchens feststellen und PASCHOUD sah sechs Jahre nach der Resektion einer gutartigen Struma Schilddrüsengewebe in der Narbe auftreten.

Weisen schon diese vereinzelt Fälle beim Menschen auf eine sehr bedeutende Lebensdauer des autoplastisch transplantierten Schilddrüsengewebes hin, so findet sich dies auch in den Tierexperimenten bestätigt, denn CRISTIANI sah bei Ratten und Katzen noch nach

2 resp. $4\frac{1}{2}$ Jahren und PAYR beim Hund nach 271 Tagen gut erhaltenes Drüsengewebe im Transplantat. Ebenso liefert die Autoplastik mittels Gefäßnaht beim Hunde sehr gute, langfristige Resultate (STICH und MAKKAS, BORST und ENDERLEN). Ob damit freilich auch eine dauernde, d. h. bis zum natürlichen Tode des Empfängers anhaltende Funktion des Transplantats bewiesen ist, bleibt eine noch offene Frage. Jedenfalls mahnt die von ENDERLEN und PAYR gemachte Beobachtung, daß nach längerer Zeit das Transplantat fast immer verkleinert ist, zur Vorsicht in der Einschätzung des Erfolges.

Neben der biologischen Gewebsverwandtschaft erscheinen andere Bedingungen für den Erfolg der Transplantation von geringerer Wichtigkeit. Einzelne Autoren legen großen Wert auf die Technik der Operation. So z. B. empfiehlt CRISTIANI die Verpflanzung zahlreicher kleiner Stücke (Semis thyroïdiens), während PAYR die Verwendung größerer Stücke für vorteilhafter erklärt. Da beide Autoren mit ihrer Methode gute Resultate erzielt haben, dürfte gerade dieser Punkt von nebensächlicher Bedeutung sein. Freilich ist es wahrscheinlich, daß von kleineren Stücken weniger Gewebe zugrunde geht. Ebenso scheint die Vorbereitung des einzupflanzenden Stückes für den Erfolg nicht ausschlaggebend zu sein. Während ENDERLEN Einschnitte in die Schilddrüse befürwortet, legt CARRARO Gewicht auf die Erhaltung der bindegewebigen Kapsel. Größere Blutungen sind zu vermeiden.

Wichtiger ist wohl die Vorschrift, möglichst wenig Zeit zwischen Exstirpation und Implantation des Schilddrüsengewebes verstreichen zu lassen. Doch wissen wir noch nicht genau, wie lange das Schilddrüsengewebe außerhalb des Körpers lebensfähig bleiben kann (nach CHRISTIANI jedenfalls eine Stunde bei Aufbewahrung in Serum).

Sehr lebhaft ist auch die Frage nach dem günstigsten Ort der Transplantation erörtert worden. Schilddrüsenstückchen sind schon in alle möglichen Organe und Gewebe transplantiert worden (subkutanes Fettgewebe, properitoneale Subserosa, freie Bauchhöhle, Netz, Leber, Niere, Milz, Lymphknoten, Nebenniere, Knochenmark, Thymus und Mediastinum, Blutgefäße, Ovarium, Tunica vaginalis testis). Einzelne dieser Organe sind aus ganz bestimmten Indikationen für die Transplantation gewählt worden. So hat sich PAYR für die Transplantation in die Milz entschieden, weil ihm dieses Organ infolge seines Blureichtums und seiner eigentümlichen Kreislaufverhältnisse für die Ernährung der eingepflanzten Schilddrüsenstücke besonders günstig erschien. Ferner haben VANZETTI und PAYR in Anbetracht der häufigen Knochenmarkmetastasen maligner Strumen vorgeschlagen, auch das Knochenmark als Implantationsstelle zu benutzen, und VANZETTI, der als erster diese Methode bei Kaninchen ausprobiert hat, hebt ihre guten Erfolge hervor. SERMAN hat dann unter Leitung von KOCHER eine Anzahl Transplantationen in die Metaphyse der Tibia vorgenommen, wobei in einigen Fällen das Schilddrüsengewebe zur Einheilung kam.

Die vergleichenden Untersuchungen von CARRARO haben jedoch gezeigt, daß als günstigste Stellen für die Transplantation das subkutane Gewebe und die Bauchhöhle zu bezeichnen sind. In zweiter Linie steht die Milz, in der sich, wie schon PAYR bewiesen hat, ebenfalls gute Einheilungen erzielen lassen. Wenig geeignet sind nach CARRARO die Leber und das Knochenmark. Daß im Knochenmark die Bedingungen für die Einheilung nicht günstig liegen, geht schon aus einer objektiven Prüfung der Resultate SERMANS hervor, ferner berichten GULEKE, THOMPSON, LEIGHTON und SWARTS, daß von dem transplantierten Drüsengewebe nur sehr geringe Reste erhalten bleiben, und im selben Sinne sprechen meine eigenen Beobachtungen. Bei der Schrumpfung, die das transplantierte Stück in der ersten Zeit unfehlbar durchmacht, entsteht zwischen dem Transplantat und der starren Spongiosa eine Spalte, die durch Granulationsgewebe und später durch derbes Bindegewebe ausgefüllt wird, so daß die Ernährung des Transplantats kaum ausreichend ist. Es scheint mir, daß hauptsächlich diejenigen Stellen zur Transplantation geeignet sind, welche infolge ihrer Elastizität einen möglichst innigen Kontakt mit dem Transplantat gewährleisten. Damit wird auch eine rasche Vaskularisation ermöglicht. Der primäre Blureichtum des Nährbodens scheint weniger in Betracht zu fallen.

Ob die von einzelnen Autoren versuchte Transplantation von embryonalem oder fötalem Schilddrüsenmaterial Erfolg verspricht, ist sehr fraglich. Die rasche Resorption im Fall von WOROBJEW und PERIMOW läßt dieses Verfahren nicht sehr aussichtsvoll erscheinen, und ebenso hat die isoplastische intravenöse Einspritzung von embryonalem Schilddrüsengewebe, welche JOANNOWICZ bei Katzen versuchte, nicht zur Entwicklung funktionsfähigen Gewebes geführt. Bessere Ergebnisse erhielt VANZETTI, der embryonale Schilddrüsen isoplastisch auf junge Kaninchen verpflanzte und im Transplantat sogar eine beschleunigte Differenzierung des Schilddrüsengewebes zustande kommen sah.

Stärkere Altersunterschiede zwischen Spender und Empfänger sind der Transplantation nicht günstig (CRISTIANI). Bei der Autoplastik scheint das Alter der Tiere je nach der Spezies die Einheilungsvorgänge verschieden zu beeinflussen. Nach ENDERLEN ertragen ausgewachsene Katzen die Transplantation besser als junge Katzen, während junge Hunde die Transplantation zum Teil sehr gut aushalten. Bei der Ratte besteht ebenfalls ein deutlicher Unterschied zwischen jungen und alten Tieren, denn bei letzteren geht nicht selten der zentrale Teil des Transplantats zugrunde, während bei jungen Tieren die trans-

plantierte Schilddrüse völlig erhalten bleibt (CRISTIANI). Jedenfalls dürfte es sich empfehlen, bei homoioplastischen Transplantationen am Menschen nur Schilddrüsen von jugendlichen Personen zu verwenden.

Endlich haben einzelne Autoren unter den Faktoren, welche einen gewissen Einfluß auf den Erfolg der Transplantation haben sollen, auch noch die Avidität des Nährbodens für Schilddrüsensekret erwähnt. CRISTIANI betont, daß bei partiell thyreidektomierten Tieren, deren Organismus gleichsam unter Schilddrüsenhunger steht, Transplantationen besser angehen als bei Tieren, die noch ihre ganze Thyreoidea besitzen. SALZER sah bei Kaninchen, denen die Schilddrüse am Hals nach autoplastischer Transplantation des einen Lappens total entfernt worden war, eine raschere und bessere Einheilung und Vaskularisation, und außerdem war auch das Transplantat größer als bei den Tieren, denen noch ein Schilddrüsenlappen belassen wurde. Danach ist also der funktionelle Reiz, der das transplantierte Gewebe trifft, sehr wichtig für die Erhaltung des Transplantats. In ähnlicher Weise ging JOANNOWICZ vor, der bei partiell thyreidektomierten Katzen intravenöse Einspritzungen von embryonalen Schilddrüsen vornahm, die er zunächst im Serum anderer partiell thyreidektomierter Katzen aufbewahrt hatte. Diese intravenöse Isoplastik hatte freilich nur sehr vorübergehenden Erfolg. Erwähnt sei noch, daß CRISTIANI und KOCHER bei Athyreosis und schwerer Hypothyreosis eine zu rasche Resorption und mangelhafte Einheilung befürchteten. KOCHER empfiehlt wenigstens, Menschen mit hypothyreotischen Zuständen, besonders Kretinen, durch Schilddrüsenfütterung auf die Transplantation vorzubereiten. Auch VAN DER MEULEN meint, daß der „Organhunger“ die Resorption beschleunigt.

Bemerkenswert erscheint auch die Beobachtung von MANLEY und MARINE, wonach Transplantate, welche zugleich mit dem zurückgebliebenen Schilddrüsenrest hyperplastisch geworden sind, durch Verabreichung von Jod stark verkleinert werden. Wird nun eine weitere Resektion von Schilddrüsen Gewebe am Hals und an den Transplantaten vorgenommen, so tritt an den zurückgebliebenen Teilen zum zweiten Mal eine Hyperplasie ein. Diese Versuche beweisen die Reaktionsfähigkeit des Schilddrüsen Gewebes auf Reize, welche unabhängig von den Nerven nur durch die Blutbahn vermittelt werden.

Überblicken wir die Resultate der Schilddrüsen transplantation nochmals von rein praktischen Gesichtspunkten aus, so müssen wir leider feststellen, daß einzig der Autoplastik Erfolge von längerer Dauer beschieden sind. Die Heteroplastik dürfte beim Menschen stets fehlschlagen und die Homoioplastik, welche für die Therapie der menschlichen Hypo- oder Athyreosis in erster Linie in Betracht kommt, läßt nur vorübergehende Besserungen erhoffen. Immerhin sprechen die klinischen Beobachtungen dafür, daß man bei der Bewertung der homoioplastischen Transplantation nicht allzu pessimistisch sein darf. PAYR und v. EISELSBERG haben noch neuestens betont, daß die Transplantation vor der internen Schilddrüsen therapie doch den Vorzug verdient, weil sie eine akute, beschleunigte Besserung der hypothyreotischen Symptome zu bewirken imstande ist. PAYR weist darauf hin, daß bei der Transplantation sämtliche Schilddrüsenprodukte verwertet werden, während die Schilddrüsenpräparate vielleicht nur einzelne Bestandteile des Sekrets in unveränderter Form enthalten. Vielleicht wirkt auch noch der Umstand mit, daß bei der homoioplastischen Transplantation arteigene Substanzen zur Wirkung kommen, die den aus tierischen Drüsen angefertigten Präparaten fehlen. Jedenfalls wird man zugeben müssen, daß wiederholte homoioplastische Transplantationen bei Hypo- und Athyreosis des Menschen durchaus ihre Berechtigung haben.

24. Begriff der Struma (Hyperplasien und Tumoren).

Der Begriff der Struma, der noch heute, trotz mancher gegenteiliger Vorschläge, von den Klinikern auf jede länger dauernde Anschwellung der Schilddrüse angewendet wird, hat in der pathologischen Anatomie in dem Sinne Geltung, daß wir teils diffuse und knotige Hyperplasien, teils echte Geschwülste mit diesem Namen belegen. Zwar haben manche Autoren, denen die außerordentlich verschiedenartige Natur der Schilddrüsenvergrößerungen aufgefallen ist, sich bemüht, den Begriff der Struma einzuengen und ihn ausschließlich für die gutartigen Anschwellungen zu gebrauchen. So z. B.

hat schon VIRCHOW in seiner Geschwulstlehre die Struma von den bösartigen Geschwülsten der Schilddrüse abgegrenzt. Doch hat sich diese scharfe Trennung bei Klinikern und pathologischen Anatomen nicht völlig durchzusetzen vermocht, und deshalb werden noch heute von manchen Pathologen auch die bösartigen Neubildungen der Schilddrüse mit dem Namen der Struma belegt. Dies hat wohl seine Berechtigung darin, daß es außerordentlich schwer hält, eine Grenze zwischen gut- und bösartiger Struma zu ziehen, und zwar bestehen diese Schwierigkeiten nicht nur auf klinischem, sondern auch auf pathologisch-histologischem Gebiete.

Wenn nun auch die Bezeichnung „Struma“ als Sammelbegriff für die verschiedenen Formen der Schilddrüsenvergrößerungen beibehalten werden kann, so ist es doch die Aufgabe des pathologischen Anatomen, die einzelnen Formen derselben in ihren charakteristischen Typen auseinanderzuhalten. Wenn wir uns auch bewußt sind, daß Übergänge zwischen den verschiedenen Formen vorkommen, so hat doch eine solche Scheidung das Gute, daß sie uns die Mannigfaltigkeit der Erscheinungen zeigt und uns zugleich auffordert, der formalen und kausalen Genese der einzelnen Formen nachzugehen. Und diese ist, wie wir sehen werden, wohl sehr verschieden. Leider sind die Forschungen noch nicht so weit gediehen, daß wir heute schon imstande wären, für die Einteilung der Kropfformen durchwegs die genetischen Verhältnisse in Anwendung zu bringen. Wir sind deshalb bei der Einteilung der Strumen im wesentlichen auf die morphologischen Merkmale angewiesen.

25. Die diffuse Hyperplasie (Struma diffusa).

Makroskopisch ist diese Form des Kropfes dadurch gekennzeichnet, daß die ganze Schilddrüse eine Vergrößerung erfährt, an der die beiden Lappen, der Isthmus und evtl. der Lobus pyramidalis gleichmäßig beteiligt sind. Es liegt deshalb keine Formveränderung des Organs vor und die Vergrößerung ist meist nur eine mäßige. Wie bei der normalen Schilddrüse ist auch bei der Struma diffusa der rechte Lappen etwas größer als der linke (HUECK). Auf der Schnittfläche ist die Läppchenzeichnung wie in der normalen Schilddrüse erhalten, wenn auch die einzelnen Läppchen unter Umständen beträchtlich vergrößert sind und Veränderungen in ihrer Durchsichtigkeit zeigen können.

Häufiger als beim Erwachsenen kommt die Struma diffusa bei Neugeborenen und kleinen Kindern vor. Die angeborene Form soll daher zuerst besprochen werden.

I. Die Struma neonati (congenita).

Mit verschwindend geringen Ausnahmen, welche echte Gewächse, und zwar Mischgeschwülste und Teratome betreffen, gehören die angeborenen Vergrößerungen der Schilddrüse in die Kategorie der Struma diffusa. Das gleichmäßig geschwellte Organ zeichnet sich meistens ganz deutlich durch die Haut hindurch ab und besitzt eine glatte Oberfläche.

In der Regel ist die diffuse Hyperplasie beim Neugeborenen mit starker venöser Hyperämie verbunden, so daß das Organ makroskopisch dunkelblaurot aussieht und sich prallelastisch anfühlt. Infolge der relativen Dicke der interlobulären Septen ist jedoch trotz der Hyperämie die Läppchenzeichnung auf der Schnittfläche meistens leicht erkennbar. Die Durchsichtigkeit des Gewebes ist nur mäßig, was auf dem fast völligen Mangel an Kolloid beruht.

Die Vergrößerung und die Gewichtszunahme der Schilddrüse sind oft außerordentlich stark (Abb. 23). Die seitlichen Lappen können sich weit nach hinten und oben ausdehnen, so daß sie von der oberen Öffnung des Brustkorbes

bis beinahe zum Unterkiefer hinaufreichen. Dabei ist wie in der Norm der rechte Lappen fast immer etwas größer als der linke. Ferner ist zu berücksichtigen, daß der Isthmus, der schon normalerweise beim Neugeborenen viel mächtiger entwickelt ist als beim Erwachsenen, bei der Struma neonati oft ganz gewaltig verdickt ist, was namentlich auf Querschnitten durch den Hals sehr klar hervortritt (Abb. 71). In der älteren Literatur sind wahre Monstren von Struma congenita beschrieben. So z. B. sah DEMME eine Struma mit einem Gewicht von 102 g bei einem 36 Stunden alten Neugeborenen. Gewichte von 30 bis 40 g wurden nicht allzu selten beobachtet (HECKER, ZIELINSKA, HESSELBERG). Ich selbst habe zwei Strumen von 39 und eine von 38 g beim Neugeborenen gesehen.

Bemerkenswert ist, daß schon bei Föten manchmal gewaltige Kröpfe vorkommen. MONDINI sah bei einem Fötus des 8. Monats einen Kropf, der auf der Brust bis ans Ende des Sternums und nach oben über den Unterkieferwinkel hinausreichte. Ebenso beschrieben FRIEDREICH und BOUCHER bei Föten aus dem 7. Monat große Kröpfe. Doch ist bei allen diesen Fällen erwähnt, daß die Strumen aus großen zystischen Hohlräumen und zum Teil aus erweiterten Gefäßen bestanden. Sie gehören offenbar in die Gruppe des kongenitalen Zystenkropfes, der weiter unten beschrieben werden soll, da er nicht zu den einfachen Kropfbildungen gerechnet werden kann. Hingegen beobachtete DANYAU bei einem Fötus im 6. Monat eine 46 g schwere Schilddrüse, deren Lappen ganz gleichmäßig vergrößert waren. Geringere Grade von Struma sind bei Föten häufig, sie scheinen beim Eintritt der Geburt oft den Anlaß zu Deflexionslagen zu geben.

Erwähnt sei noch, daß nach PFLUG, MAC CARRISON und anderen auch bei Tieren, besonders bei Schafen und Ziegen, seltener bei Hund, Pferd und Rind ein angeborener Kropf vorkommt. Auch Schweine sollen nach SMITH schon mit Kröpfen zur Welt kommen.

Von der eigentlichen Struma congenita sind abzutrennen die Fälle von vorübergehender Schwellung der Schilddrüse, welche durch reine Hyperämie zustande kommen. Lokale Stauungen, welche sich während des Durchtritts durch den Geburtskanal ausbilden, oder allgemeine Stauung bei Lungenatelektase, ferner die Überlastung des Fötus mit Plazentarblut bei lang dauernden Geburten können das Volumen der Schilddrüse ziemlich stark vergrößern. Jedoch kann uns diese Hyperämie niemals die übermäßig hohen Gewichte der eigentlichen Struma congenita erklären, da LÜTHI im Tierversuch bei hochgradigster Stauung, nämlich bei Unterbindung



Abb. 23. Struma congenita bei einem 3 Tage alten Kind mit hochgradiger Dyspnoe und Stridor. Dilatation des rechten Ventrikels. Partielle Lungenatelektase. Lobuläre Pneumonie.

der Schilddrüsenvenen, höchstens eine Gewichtsvermehrung auf das Doppelte feststellen konnte.

Die Hyperämie ist auch nur von kurzer Dauer, denn die klinische Beobachtung zeigt, daß deutlich vergrößerte Schilddrüsen sich oft schon in den ersten Tagen nach der Geburt völlig zur Norm zurückbilden können (DEMME, BUOB, BEHRENS), ein Verhalten, das wohl nur durch eine Verminderung des Blutgehaltes erklärt werden kann. Die eigentliche Struma congenita jedoch ist einer so raschen Rückbildung nicht fähig, sie ist auch nach Wochen und Monaten noch zu bemerken. Immerhin kann sie wegen des Verschwindens der Hyperämie nach der Geburt eine deutliche Verkleinerung zeigen.

Es empfiehlt sich deshalb, Schilddrüsen mit einem Gewicht von 6 g und darüber als sicher kropfig zu betrachten, denn da das normale Gewicht beim Neugeborenen einer kropffreien Gegend wohl höchstens 3 g beträgt, so kann durch akute Hyperämie das Gewicht nur auf 6 g ansteigen. Aber auch Schilddrüsen, deren Gewicht über 3 g hinausgeht, sind sehr oft schon als kropfig zu betrachten, und zwar namentlich dann, wenn die Hyperämie nicht sehr hohe Grade erreicht. Denn im allgemeinen wird für Schilddrüsen aus kropffreien Gegenden nur ein Gewicht von 1,5–2 g angegeben.

Zur Orientierung über die Häufigkeit des angeborenen Kropfes in Bern habe ich folgende Tabelle aufgestellt, welche sich auf 223 Sektionsfälle von Neugeborenen aus den Jahren 1911–1921 bezieht:

Gewicht in g	1–2	2,1–3	3,1–4	4,1–5	6–10	11–20	21–30	31–40
Zahl der Fälle	23	14	17	22	82	46	15	4
Prozent.	10,3	6,3	7,6	9,9	36,8	20,6	6,7	1,8

Hieraus ergibt sich, daß 37 Fälle = 16,6% ein normales Gewicht von 1–3 g aufwiesen, somit 83,4% kropfig waren. Rechnen wir jedoch nur die Fälle mit einem Gewicht von 6 g und darüber zu den sicher kropfigen, so sind es immerhin noch 147 = 66%. Die erstere Zahl dürfte jedoch der Wirklichkeit viel näher kommen. In einer früheren kleineren Statistik, die sich allerdings nur auf 70 Fälle bezog, konnte ich sogar 90 resp. 70% der Fälle als kropfig anführen. Das Geschlecht spielt bei der Struma congenita keine Rolle, schon BEHRENS fand sie bei Knaben und Mädchen gleich häufig vertreten. In meinem Material waren 82% der Knaben und 84% der Mädchen bei der Geburt kropfig.

Die Einteilung der Struma congenita geschieht am besten nach histologischen Grundsätzen. Als größere gut charakterisierte Gruppen können wir auseinanderhalten:

1. Die Struma congenita parenchymatosa simplex,
2. die Struma congenita parenchymatosa teleangiectatica,
3. die Struma congenita colloides.

Über die von DEMME erwähnte Struma congenita fibrosa können wir hinweggehen, da eine genauere Beschreibung fehlt und fibröse Umwandlungen der Neugeborenen-schilddrüse wohl höchstens durch Lues zu erklären wären.

a) Die einfache parenchymatöse Form.

Bei der parenchymatösen Struma congenita beruht die Volumen- und Gewichtsvermehrung im wesentlichen auf einer Zunahme der Epithelien, wobei das Stroma keine übermäßige Entwicklung zeigt oder sogar an Menge gegenüber der Norm erheblich zurücktritt. WÖLFLE hat deshalb diese Form, zu welcher auch die in der älteren Literatur beschriebenen Fälle von SPIEGEL-

BERG, HECKER, LOEHLEIN, MÜLLER, SCHENCK, KOCHS gehören, als reine Hypertrophie bezeichnet, er schildert ihren histologischen Bau als übereinstimmend mit dem Bild, das zu Ende der Fötalzeit oder zur Zeit der Geburt bei Menschen und Tieren besteht. Die Epithelzellen bilden solide Haufen, welche in die Alveolen des Stromas eingelagert sind, doch ist schon in vielen Haufen am Rande eine regelmäßige Reihe von mehr kubischen Epithelzellen wahrzunehmen. HESSELBERG fand ebenso wie WÖFLER die Einteilung in Läppchen ganz deutlich erhalten, nur ist die Zahl der Läppchen erheblich vermehrt. Innerhalb der Läppchen sind die Stromabalken viel feiner und dünner als unter normalen Verhältnissen und die Kapillaren zeigen nur selten eine stärkere Erweiterung. Was die Epithelien anbelangt, so bilden sie oft nur lockere Zellhaufen (postmortale Desquamation). In ganz frisch, d. h. sofort nach dem Tode fixierten Material



Abb. 24. Struma congenita mit verzweigten Schläuchen. 4 Tage altes Kind.
(Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

hingegen findet man fertig ausgebildete Drüsenbläschen und manchmal sogar sehr lang ausgezogene Schläuche (Abb. 24) oder auch völlig solide Zellstränge (Abb. 25). Abnorm große Kerne, deren Chromatin manchmal verklumpt ist, kommen häufig vor, auch mehrkernige Epithelien habe ich gesehen. Kolloid wird meistens völlig vermißt oder dann nur in einzelnen Bläschen angetroffen. Auch verrät die schwache Färbung mit Eosin, daß es sehr dünnflüssig ist.

Aus diesen histologischen Eigentümlichkeiten geht mit Sicherheit hervor, daß die Struma congenita parenchymatosa auf einer primären Vermehrung der Epithelien beruht, also eine echte Hyperplasie darstellt. Diese muß schon früh in der Fötalzeit einsetzen, um so beträchtliche Vergrößerungen der Schilddrüse bewirken zu können, wie sie z. B. HESSELBERG bei einer Struma neonati von 35 g beobachtet hat. Solche Gewichte sind freilich seltene Ausnahmen, die Regel bilden Strumen von 6—20 g, aber auch hier muß die Veränderung schon beim Fötus bestanden haben, denn es ist ganz ausgeschlossen, daß die Epithelwucherung erst unter der Geburt zustande kommt.

Was W. MÜLLER unter dem Namen des Adenoms beschrieben hat, gehört wohl auch in diese Kategorie. Er beschreibt zwei Fälle von diffuser Vergrößerung der Schilddrüse und hebt hierbei hervor, daß er dieselben histologischen Formationen wie in der normalen Schilddrüse des Neugeborenen fand. Auffallend war nur das häufige Vorkommen von Zylinderzellschläuchen, eine Eigentümlichkeit, die auch von HESSELBERG hervorgehoben wird und offenbar die starke Epithelwucherung kennzeichnet. Wenn aber GOLD und ORATOR neuerdings die Neugeborenenstruma einfach als eine tubuläre Wucherung hinstellen, so muß ich dies entschieden bestreiten, da in manchen kongenitalen Strumen die Schläuche vollkommen fehlen.

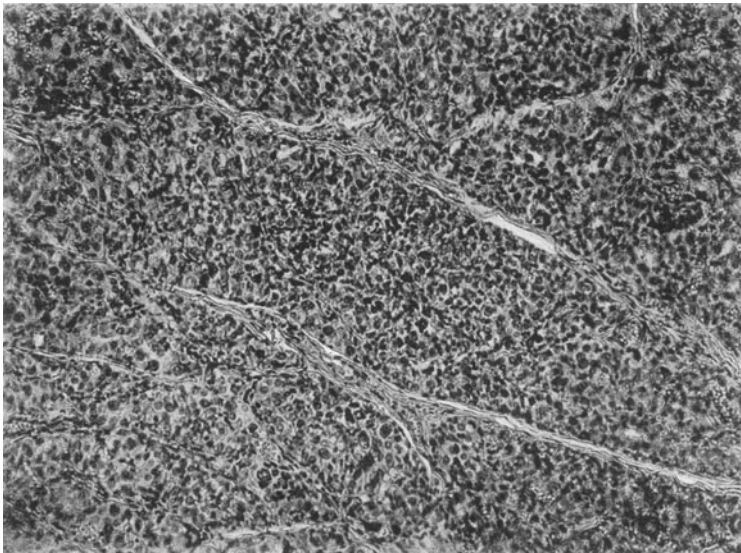


Abb. 25. Struma congenita mit breiten, soliden Zellsträngen und zahlreichen abnorm großen Kernen. Tod 15 Minuten nach der Geburt. Schilddrüse 8 g schwer, sofort post mortem fixiert. (Vergr. 100fach.)

b) Die parenchymatös-teleangiektatische Form.

Hier sehen wir eine sehr starke Erweiterung der Blutgefäße (Goître vasculaire der Franzosen), während das Epithel einen Bestandteil zweiten Ranges zu bilden scheint. Da die Erweiterung in erster Linie die Kapillaren betrifft, so erscheint der Name Struma teleangiectatica richtig gewählt.

Diese Bezeichnung stammt von WÖLFLE, der die Teleangiektasie hauptsächlich als eine Entwicklungshemmung auffaßt, wobei die Schilddrüse auf dem Stadium der lakunären Vaskularisation stehen geblieben sein soll und nur noch eine außerordentliche Erweiterung und Vermehrung der kavernen Bluträume erfahren hat. Da jedoch die lakunäre Vaskularisation in der normalen Entwicklung der menschlichen Schilddrüse nicht vorkommt, kann diese Anschauung nicht richtig sein. Genauere Beschreibungen der teleangiektatischen Struma geben GUTKNECHT, ZIELINSKA und HESSELBERG.

Schon makroskopisch erscheint die Struma dunkelblaurot gefärbt und mikroskopisch beherrschen die übermäßig erweiterten Kapillaren durchaus das Bild. Oft trifft man Kapillaren, die 6—10 rote Blutkörperchen im Breiten-durchmesser zu fassen vermögen. Dazu tritt eine starke Schlingelung und eine

Erweiterung der unmittelbar unter dem Epithel gelegenen, von ZEISS beschriebenen Kapillarausbuchtungen, so daß die epitheliale Wand eines Follikels oft stark ins Lumen vorgewölbt wird. Auf diese Weise entstehen Bilder, welche eine große Ähnlichkeit mit denen der roten Lungeninduration aufweisen. Nicht selten sieht man auch Querschnitte stark erweiterter Kapillaren, welche rings von Epithel umgeben sind und somit nichts anderes als Tangentialschnitte durch Kapillaren darstellen, welche sehr stark ins Follikellumen vorgewölbt sind. Kolloid fehlt. Die Epithelien sind meistens abgestoßen und zeigen oft degenerierte Kerne, auch hier habe ich nicht selten sehr große Kerne gesehen. Sehr oft bleiben für die Epithelien nur noch schmale Straßen zwischen den stark erweiterten Kapillaren übrig, denn diese haben die Follikellumina von allen Seiten eingeengt. Auch sieht man nicht selten Blutungen ins Follikellumen hinein. Nach meinen eigenen Untersuchungen sind die Kapillaren überall noch von feinen Gitterfasern umhüllt, und ebenso lassen sich an einzelnen Stellen regelmäßig angeordnete Zirkulärfasern wie bei den normalen Schilddrüsenkapillaren erkennen. Ebenso gibt HESSELBERG an, daß die Kapillaren bei van Giesonfärbung stets noch eine fuchsinrote subendotheliale Linie aufweisen.

Die Frage nach der Ursache der starken Kapillarerweiterung ist verschieden beantwortet worden. Da nach LÜTHI die einfache Stauungshyperämie das Gewicht der Schilddrüse nur auf das Doppelte zu steigern vermag, während bei der Struma teleangiectatica die Gewichte übermäßig hoch (über 10 g) sind, kommt HESSELBERG zu dem Schluß, daß bei dieser Struma nicht nur eine Erweiterung, sondern auch eine Hyperplasie des Gefäßsystems vorhanden sei, indem nämlich die Kapillaren bei ihrem gewundenen Verlauf auch eine Verlängerung erfahren haben (Struma congenita cum hyperplasia vasorum nach KRASNOGORSKI). Demgegenüber betont STÄMMLER, daß er nirgends Wucherungserscheinungen an den Blutgefäßen wahrgenommen habe.

Auch ich glaube, daß eine solche Annahme zur Erklärung der Struma teleangiectatica nicht notwendig ist. Gegen eine wirkliche Hyperplasie der Gefäße spricht schon der Umstand, daß dieselben histologischen Bilder wie in der Struma teleangiectatica auch in Schilddrüsen mit einfacher Stauung vorkommen (Gewicht 2,5 bis 4 g). Dazu kommt die Tatsache, daß die Struma teleangiectatica nur bei Neugeborenen beobachtet wird. Schon 3—4 Wochen nach der Geburt kommt sie nicht mehr vor¹⁾, was auch von FABRE und THÉVENOT und STAEMMLER erwähnt wird. Das spricht durchaus gegen eine Hyperplasie des Gefäßsystems, denn eine solche könnte sich nicht so rasch zurückbilden.

Die Erklärung für die hohen Gewichte der Struma teleangiectatica liegt meines Erachtens vielmehr darin, daß in Kropfgegenden die Schilddrüse des Neugeborenen häufig eine primäre epitheliale Hyperplasie aufweist. Dies geht ohne weiteres aus den hohen Gewichten hervor, welche die Berner Drüsen gegenüber norddeutschen besitzen. HESSELBERG hat, wie oben bemerkt wurde, Drüsen mit einem Gewicht von 12—35 g beschrieben und hier eine reine epitheliale Hyperplasie gefunden. Denken wir uns nun solche Drüsen mit aktiver Hyperämie verbunden und überdies den Kreislaufstörungen der Geburt ausgesetzt, so kann es nicht wundernehmen, daß allein durch die Hyperämie eine erhebliche Gewichtszunahme stattfindet. Dabei sind auch die großen Arterien und namentlich die Venen der Schilddrüsenkapsel sehr stark erweitert (FABRE und THÉVENOT, PLAUCHU und RICHARD). Die epitheliale Hyperplasie braucht

¹⁾ Nr. 10 der Gruppe IV in der HESSELBERG'schen Arbeit bezieht sich auf einen Neonatus, nicht auf ein vier Monate altes Kind, wie dort irrtümlicherweise angegeben ist.

dabei nicht einmal sehr beträchtlich zu sein. Im histologischen Bild tritt dann allerdings der Anteil des Epithels an der Struma ganz zurück gegenüber den stark erweiterten Gefäßen, aber wenn wir die oft ungeheure Vergrößerung des gesamten Organs in Betracht ziehen, so ist die Annahme sicher gerechtfertigt, daß schon vor der Geburt eine Struma parenchymatosa vorhanden war, die dann durch die Blutüberladung während der Geburt in eine Struma teleangiectatica verwandelt wurde.

Mit einer geschwulstförmigen Teleangiektasie, etwa entsprechend den angeborenen Naevi vasculosi, hat jedenfalls die Struma teleangiectatica bei ihrem vorübergehenden Charakter nichts Gemeinsames. Man kann deshalb, wenn man meine oben gegebene Erklärung für ihre Entstehung annimmt, die Frage aufwerfen, ob sie überhaupt als besondere Form der Struma neonati anzuerkennen sei. Bei dem höchst charakteristischen makro- und mikroskopischen Bilde möchte ich diese Frage bejahen, allerdings nur unter der Voraussetzung, daß diese Form in ihrem Wesen keineswegs von der parenchymatösen Form sehr verschieden ist und sich direkt von ihr ableiten läßt. Die Abstoßung und Auflockerung des Epithels, welche sich bei der Struma teleangiectatica oft bis zur völligen Unordnung steigert, ist wohl auf verschiedene Einflüsse zurückzuführen. Es kommen hier mechanische Einwirkungen während der Geburt, dann die Stauung und vor allem postmortale autolytische Prozesse in Betracht. Wahrscheinlich wirken alle diese Einflüsse zusammen, um die schwere Veränderung des Epithels herbeizuführen.

c) Die kolloide Form.

Sie ist selten und wird in der Literatur nur ausnahmsweise erwähnt (DEMME, BODENSTEIN, STÄMMLER). Ich selbst habe sie nie gesehen. Nach den Beschreibungen handelt es sich um gallertig aussehende, diffus vergrößerte Schilddrüsen mit kolloidhaltigen Bläschen, deren Epithel kubisch oder niedrig zylindrisch ist. Die Blutfüllung der Gefäße ist mäßig oder gering.

Ob die Vergrößerung der Thyreoidea nur durch vermehrte Kolloidansammlung oder auch durch epitheliale Hyperplasie verursacht ist, kann ich nach den vorliegenden Angaben nicht beurteilen.

Über die funktionellen Verhältnisse der Struma congenita wissen wir noch nicht viel Sicheres. In neuerer Zeit sprechen sich zwar BREITNER und STÄMMLER mit großer Bestimmtheit dahin aus, daß der Struma congenita eine Veränderung der Funktion zugrunde liegt, und zwar soll die hyperämische Struma nach STÄMMLER mit vermehrter Funktion, die Kolloidstruma hingegen mit verminderter Funktion einhergehen, während die parenchymatöse Form normale Funktionsverhältnisse darbieten soll. Doch ist nach meiner Ansicht ein solcher Schluß keineswegs berechtigt, denn man braucht nur bei der teleangiectatischen Struma die starke, oft sogar enorme Blutfülle anderer Organe zu sehen, um die Hyperämie nicht ohne weiteres als Zeichen der gesteigerten Schilddrüsenfunktion aufzufassen. Dabei zeigen gerade die Fälle mit teleangiectatischer Struma oft eine verzögerte Ossifikation, was vielmehr auf Hypothyreose hindeutet. Und daß die in solchen Strumen manchmal recht starke Unregelmäßigkeit des Epithels zu einer vermehrten Funktion auch nicht recht paßt, braucht kaum erst betont zu werden. Also ist auch hier die größte Vorsicht in der Deutung des histologischen Bildes am Platze. Das einzig Sichere ist wohl, daß mit Ausnahme ganz seltener Fälle keine nennenswerte Kolloidspeicherung stattfindet. Ob das produzierte Sekret sogleich an das Blut abgegeben wird oder ob das wuchernde Epithel keine genügenden Sekretmengen

liefert, ist histologisch sehr schwer zu entscheiden, doch spricht manches für die letztere Annahme.

Da ist erstens zu erwähnen, daß die kongenitale Struma entweder gar kein Jod oder nur Spuren dieser Substanz enthält. BAUMANN, der seine grundlegenden Untersuchungen in Freiburg i. Br., also in einer Kropfgegend anstellte, hat wohl kropfige Drüsen unter seinem Material gehabt, als er den Jodmangel in der Neugeborenschilddrüse feststellte. Mit voller Sicherheit aber haben die Untersuchungen von RIETMANN und ABELIN ergeben, daß die angeborenen Kröpfe fast ausnahmslos jodfrei sind, was dem Mangel an Kolloid oder seinem sehr spärlichen Auftreten durchaus entspricht.

Die jodfreien Strumen erwiesen sich nun im biologischen Versuch mit Froschlarven (WEGELIN und ABELIN) als ausnahmslos unwirksam, aber auch die Anwesenheit von geringen Mengen Kolloid genügt nicht immer, um die charakteristischen Veränderungen bei den Kaulquappen, nämlich Entwicklungsbeschleunigung, Wachstumshemmung und Stoffwechselsteigerung hervorzubringen. Dies spricht dafür, daß das Kolloid in solchen Drüsen noch völlig jodfrei ist und auch keine biologischen Wirkungen entfalten kann.

Es liegt natürlich nahe, diese Unwirksamkeit der kongenitalen Struma mit einer ungenügenden Funktion der mütterlichen Schilddrüse in Zusammenhang zu bringen und für sie die mangelhafte Versorgung der fötalen Drüse mit den nötigen Stoffen seitens der Mutter verantwortlich zu machen. Tatsächlich hat auch BREITNER die Struma congenita als Folge der mangelhaften Funktion der mütterlichen Schilddrüse hingestellt. Die Epithelwucherung in der fötalen Drüse wäre dann gleichsam eine kompensatorische Hypertrophie zum Ausgleich des mütterlichen Fehlbetrages an Schilddrüsenhormon. Gestützt wird diese Auffassung dadurch, daß mehrere Untersucher (HALSTED, EDMUNDS, R. HUNT, UKITA) bei den Jungen thyreoidektomierter schwangerer Tiere eine Schilddrüsenvergrößerung auftreten sahen, was allerdings bei andern Versuchen nicht der Fall war (LANZ, SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER, KNAUS). CARLSON gibt an, daß junge Hunde, welche von einer Mutter mit Kolloidkropf abstammen, normale Schilddrüsen besitzen, während die Jungen von Muttertieren, welche mit einer parenchymatösen Struma behaftet waren, ebenfalls kropfig waren. Dies spricht dafür, daß die kolloidreiche Schilddrüse der Mutter auch den fötalen Organismus mit genügenden Mengen Schilddrüsenhormon versorgt, während die parenchymatös-hyperplastische mütterliche Drüse den eigenen Bedarf kaum zu decken vermag.

Bei den engen Beziehungen zwischen mütterlicher und fötaler Schilddrüse kommt auf alle Fälle sehr viel auf den Jodgehalt der mütterlichen Drüse an. Ist letztere jodreich und fähig, ihr Sekret in normalen Mengen an den Kreislauf abzugeben, so wird die fötale Schilddrüse keinen Grund zur Epithelwucherung haben (SKINNER). Dies geht auch aus den Versuchen von MARINE und LENHART hervor, welche bei Verabreichung von Jod die Hypertrophie der fötalen Schilddrüse nach partieller Entfernung der mütterlichen Drüse ausbleiben sahen, und das gleiche ergibt sich aus den Erfahrungen der nordamerikanischen Tierzüchter, welche die kongenitale Struma durch Zufuhr von Jod bei den Muttertieren verhüten konnten (HART und STEENBOCK, SMITH).

Was noch die Hypothese KRASNOGORSKIS betrifft, wonach die teleangi-ektatische Struma zu Sklerose der Schilddrüse und Kretinismus, die parenchymatöse hingegen zu Hyperthyreose führen soll, so entbehrt die erstere Annahme bei dem vorübergehenden Charakter der Hyperämie jeglicher Grundlage. Ferner ist die Hyperthyreose im frühen Kindesalter trotz der parenchymatösen Beschaffenheit des endemischen Kropfes eine viel zu seltene Erscheinung, als daß die zweite Annahme zutreffen könnte. Vielmehr sehen wir in manchen

Kropfgegenden, z. B. in Bern, gerade die parenchymatöse Struma des Kindesalters, welche als weiteres Entwicklungsstadium der parenchymatösen Struma des Neugeborenen angesehen werden darf, recht oft mit Hypothyreose verbunden.

II. Die Struma diffusa des kindlichen und erwachsenen Alters.

a) Struma diffusa parenchymatosa (microfollicularis).

Diese Strumaform hat in der Literatur nur wenig Beachtung gefunden. So wird sie z. B. von GUTKNECHT in seiner Systematik der Kröpfe gar nicht erwähnt, und HITZIG schreibt, die reine Struma diffusa parenchymatosa komme nur bei Neugeborenen und Kindern vor. Letzteres ist entschieden nicht richtig, wenn auch zugegeben werden muß, daß die Struma parenchymatosa in reiner Form, abgesehen von der Basedowstruma, welche in einem besonderen Kapitel

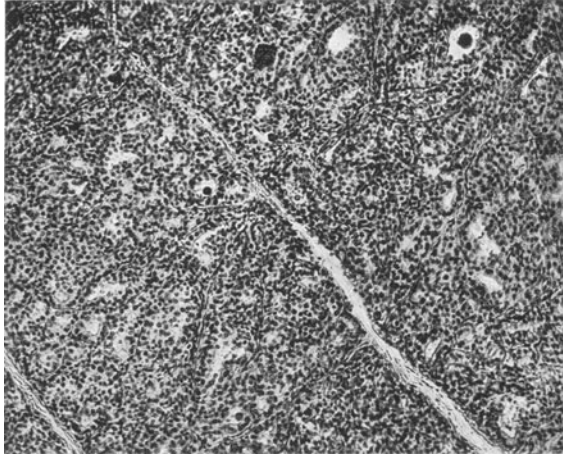


Abb. 26. Struma diffusa parenchymatosa bei einem 9jährigen Mädchen. Euthyreose. (Vergr. 75fach.)

besprochen werden soll, beim Erwachsenen zu den Seltenheiten gehört. Im Kindesalter und zur Geschlechtsreifezeit wird sie häufig beobachtet (Adoleszentenstruma von GOLD und ORATOR) und kann sogar als die typische Form des endemischen Kropfes bezeichnet werden, doch wird sie nach der Pubertät immer seltener, da eben zu dieser Zeit die Entwicklung einer diffusen Kolloidstruma oder der Struma nodosa einsetzt. So wird denn die Struma diffusa parenchymatosa beim Erwachsenen namentlich von der Struma nodosa völlig in den Hintergrund gedrängt, doch kann man hier und da eine Kombination beider Formen antreffen.

Die diffuse parenchymatöse Struma der Kinder und der Erwachsenen kann sich entweder aus einer Struma congenita entwickeln, indem sich einfach die diffuse Wucherung des Parenchyms in der Kindheit und über die Reifungszeit hinaus fortsetzt, oder sie ist eine erworbene Bildung. Letzteres dürfte bei Erwachsenen der seltenere Fall sein, doch ist die Möglichkeit hierfür bei jüngeren Leuten gegeben, welche erst nach der Pubertät in Kropfgegenden einwandern. Während des Kindesalters hingegen wird diese Kropfform wohl häufig erworben.

Was das makroskopische Verhalten anbetrifft, so sind die Läppchen auf der Schnittfläche meist etwas größer als die der normalen Schilddrüse, ihre Farbe ist braunrot oder graugelb, je nach dem Gehalt an Fett, Pigment und Blut, die Durchsichtigkeit gegenüber der Norm nicht vermehrt, ja sogar nicht selten vermindert, so daß sich schon makroskopisch ein geringer Gehalt an Kolloid vermuten läßt (Goitre charnu, MASSON). Die bindegewebigen Septen zwischen den Läppchen sind schmal. Die Vergrößerung des Organs ist manchmal bedeutend und beträgt oft mehr als das Doppelte des normalen Volumens und Gewichts. Dies ergibt sich vor allem aus einer Gegenüberstellung der Gewichte von kindlichen Schilddrüsen aus kropffreien und kropffreien Gegenden (S. 411). Beim Erwachsenen habe ich Gewichte bis zu 145 g feststellen können.



Abb. 27. Struma diffusa parenchymatosa bei einer Erwachsenen. Zahlreiche basophile Kolloidschollen. Operationspräparat. (Vergr. 87fach.)

Als histologische Merkmale der Struma diffusa parenchymatosa sind anzuführen: Zusammensetzung der gegenüber der Norm vergrößerten Läppchen aus kleinen, oft leeren Bläschen, Schläuchen und soliden Zellhaufen; kubisches oder zylindrisches Epithel; zahlreiche abnorm große Kerne. Bildung von Papillen und Leisten in den größeren Bläschen; geringe Mengen von Kolloid; spärliches, fast nur aus Kapillaren und Gitterfasern bestehendes intralobuläres Stroma.

Die Größe der Bläschen schwankt innerhalb beträchtlicher Grenzen. In manchen Drüsen sind die Bläschen so klein und die Lumina so wenig deutlich, daß die Läppchen bei schwacher Vergrößerung fast völlig kompakt erscheinen (Abb. 26). In anderen Fällen sind kleinere Lumina in mehr kompakte Zellmassen eingestreut (Abb. 27) oder die kleinen Bläschen sind gleichmäßig verteilt, so daß die Läppchen das Aussehen eines feinen Siebes bekommen. Am häufigsten fand ich Bläschen, welche einen Durchmesser von 30–60 μ innehalten, doch kommen auch einige größere Bläschen vor (Abb. 28 und 29).

Strumen, deren Bläschen in der Mehrzahl einen Durchmesser von 75μ und darüber besitzen, bilden schon Übergänge zur diffusen Kolloidstruma und wären wahrscheinlich der Struma diffusa colloides microfollicularis von BÜCKLE — DE LA CAMP zuzurechnen.

Die Form der Bläschen ist meist rundlich oder oval, doch kommen auch Bläschen vor, die durch leistenförmige Vorsprünge ein buchtiges Aussehen gewinnen (Abb. 29). Auch einfache und verzweigte Schläuche sieht man hier und da (Abb. 30), doch können sie auch vollständig fehlen, was ich gegenüber GOLD und ORATOR betonen möchte. Daneben sind namentlich in kindlichen Strumen auch völlig solide Stränge und Haufen sichtbar, die freilich oft in Schläuche oder Bläschen übergehen. Manchmal gewinnt man den Eindruck, daß

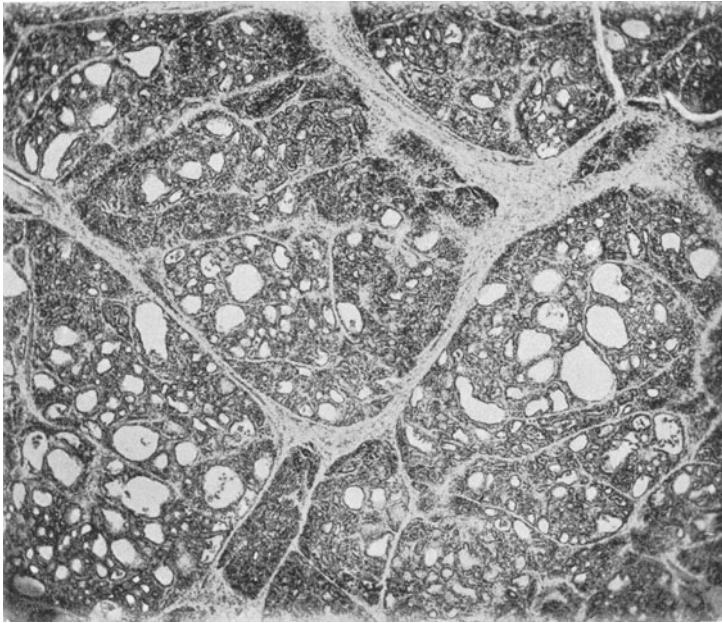


Abb. 28. Struma diffusa parenchymatosa, größtenteils kleinfollikulär. Gewicht 51 g. 21-jähriger Selbstmörder. (Vergr. 27fach.)

solche solide Zellhaufen durch Desquamation des Epithels entstehen, wobei die abgestoßenen, dichtliegenden Zellen das Lumen eines Bläschens ganz ausfüllen.

Das Epithel ist meistens kubisch und zeigt einen Zelldurchmesser von $7-10 \mu$, doch kommt in Schläuchen und buchtigen Bläschen auch niedrig zylindrisches Epithel mit chromatinreichen Kernen vor. An solchen Stellen kann man auch einzelnen Mitosen begegnen. Das Protoplasma ist hell und enthält Fetttropfchen je nach der Altersstufe. Stärkere Verfettung ist selten. Unter den runden Kernen, die durchschnittlich einen Durchmesser von $5-6 \mu$ aufweisen, fallen häufig abnorm große Kerne auf (Abb. 31), die einen Durchmesser von $12-15 \mu$ erreichen können und manchmal ins Lumen vorragen. Diese großen Kerne zeichnen sich hier und da, wie ISENSCHMID angibt, durch vermehrten Chromatingehalt aus, doch habe ich noch öfter ein ganz normales Chromatingerüst gesehen, so daß diese Kerne jedenfalls nicht als degeneriert gelten können. Ihre Zahl ist sehr verschieden, hier und da findet man fast in jedem Bläschen 1-2 große

Kerne, während sie in anderen Strumen lange gesucht werden müssen. Mehrkernige epitheliale Riesenzellen kommen auch vor, manchmal auch verklumpte Kerne.

Das Kolloid ist in der Struma diffusa parenchymatosa natürlich spärlich und kann in manchen Bläschen und Schläuchen völlig fehlen. Düninflüssiges, schwach eosinrotes Kolloid überwiegt und füllt oft nur einen Teil des Lumens aus. Doch kommt auch stark glänzendes, oft basophiles Kolloid in Form von scharf begrenzten Schollen vor. Da diese nicht selten von dünnem Kolloid umgeben sind, so muß es sich um Überreste aus einer früheren Phase der Sekretion handeln.

Inter- und intralobuläres Stroma sind meistens spärlich, die einzelnen Bläschen sind von Kapillaren und Gitterfasern wie in der normalen Schilddrüse

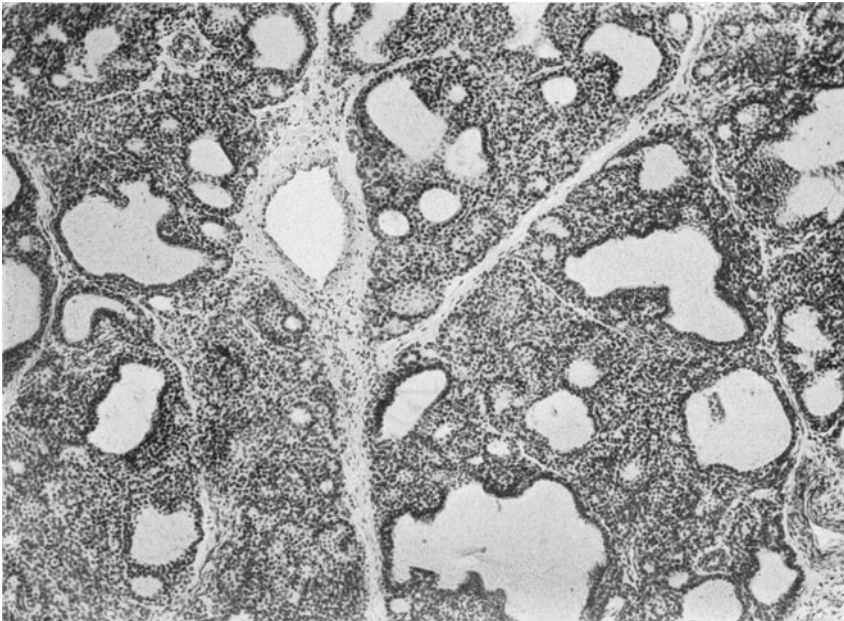


Abb. 29. Struma diffusa parenchymatosa mit einigen größeren polymorphen Bläschen und polsterförmigen Epithelwucherungen. Übergang zur diffusen Kolloidstruma. 16jähr. Mädchen. (Vergr. 87fach.)

umspunnen. Nur bei einem 46jährigen Manne habe ich in einzelnen stark vergrößerten Läppchen eine geringe hyaline Ablagerung zwischen den Bläschen gefunden, welche sich nach VAN GIESON blaßrot färbte. Die interlobulären Septen sind in der Regel schmal und die Lymphgefäße enthalten in meinem Material höchst selten geringe Mengen Kolloid. STAHNKE fand zwar in Würzburger Strumen manchmal reichliches Kolloid in den Lymphgefäßen. Die Arterien zeigen, wie besonders ISENSCHMID hervorgehoben hat, schon bei Kindern auffallend häufig sklerotische Prozesse in Form von hyalinen Intimaverdickungen und Kalkablagerungen in der Elastica interna.

Daraus geht hervor, daß die Hauptmasse der Struma aus epithelialen Elementen besteht, während Stroma und Follikelinhalt an Masse bedeutend zurücktreten. An dem Vorhandensein einer echten Hyperplasie ist demnach nicht zu zweifeln, denn die nicht unbeträchtliche Vergrößerung

der Läppchen und damit des ganzen Organs fällt fast ausschließlich auf Rechnung der Epithelzellen. Die einzelnen Epithelzellen zeigen dabei ziemlich normale Ausmaße, so daß die Hyperplasie fast ausschließlich auf der Zellvermehrung beruht. Diese erfolgt in ähnlicher Weise wie in der normalen Schilddrüse des Wachstumsalters, hauptsächlich durch exogene Sprossung der Bläschen oder durch Teilung größerer Bläschen mittels Verwachsung leistenartiger Vorsprünge. Ebenso können kleine Bläschen durch Abschnürung von den Schläuchen entstehen. Bedingung für das Zustandekommen der Struma diffusa parenchymatosa ist natürlich, daß die Epithelwucherung überall gleichmäßig fortschreitet.

BREITNER, GOLD und ORATOR haben die diffuse parenchymatöse Struma des Wachstumsalters als eutrophisch-hyperrhoische Form bezeichnet, wobei

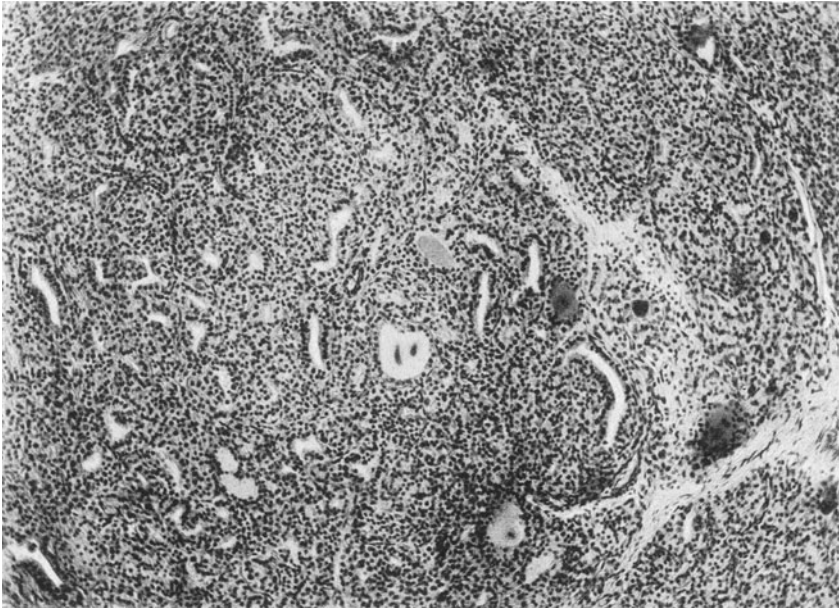


Abb. 30. Struma diffusa parenchymatosa mit vielen Schläuchen und kleinen Bläschen. 14-jähriger kretinoider Knabe. (Vergr. 87fach.)

sich der Ausdruck „eutrophisch“ auf das Epithel bezieht. Es gibt aber auch Fälle, bei denen eine starke Kerndegeneration und Verfettung auf Dystrophie hinweist und dann wissen wir auch keineswegs, ob wirklich vermehrte Sekretmengen in die Zirkulation übergehen. Jedenfalls spricht das in meinem Material sehr seltene Vorkommen von kolloidähnlichen Massen in den Lymphgefäßen nicht in diesem Sinne, und es ist auch wohl möglich, daß während einer sehr lebhaften Epithelwucherung eher eine Verminderung der sekretorischen Leistung eintritt. Erst wenn die Wucherung etwas nachläßt, wird die Sekretion lebhaft in Gang kommen.

Bei der Beurteilung der funktionellen Wertigkeit der Struma diffusa parenchymatosa stellen sich einige Forscher ohne weiteres auf den Standpunkt, daß die Epithelwucherung der Ausdruck einer vermehrten Sekretion sei und demnach mit dem klinischen Bild der Hyperthyreose einhergehe. Aber tatsächlich scheinen ebenso oft, besonders im Kindesalter, normale Verhältnisse oder das klinische Bild der Hypothyreose vorzuliegen (HOTZ, DOUBLER).

Regionäre Verhältnisse spielen hier wohl eine sehr beträchtliche Rolle. In Bern z. B. ist Hypothyreose leichten Grades jedenfalls recht häufig, für Wien geben GOLD und ORATOR an, daß die Adoleszentenstruma als Typus funktionell-klinisch indifferent sei, in ihrem Formenkreis aber auch hyperthyreote und hypothyreote Bilder einschlieÙe, in Würzburg (STAHNKE) und Frankfurt a. M. (KLOSE und HELLOWIG) kommt hingegen ebenso häufig oder noch häufiger die Hyperthyreose mit Übergang in echten Basedow vor, was darauf hindeutet, daß entweder die sekretorische Leistung trotz gleichem histologischem Bild verschieden ist oder daß bei gleicher Sekretion die Erfolgsorgane verschieden empfindlich sind und verschieden reagieren. HOTZ, KLOSE und HELLOWIG schließen aus der Besserung der Hypothyreose nach ausgedehnter Strumaresektion, daß in diesen Fällen das Schilddrüsenhormon so reichlich sezerniert werde, daß es im Stoffwechsel eine Hemmung bewirke, während kleine Mengen ihn fördern sollen. Ein Rückschluß auf das klinische Bild ist also bei der Struma diffusa parenchymatosa nicht gestattet.

Auffallend ist, daß DE QUERVAIN die diffuse, parenchymatöse Struma im ASHERSchen Rattenversuch (Prüfung der Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoffmangel) wirksamer fand als die normale Schilddrüse, indem nämlich das Blut der Schilddrüsen- und Armvenen und ebenso die Struma selbst gegenüber normalem Serum einen meist deutlich positiven Ausschlag gaben. Immerhin zeigt die Tabelle von HARA in DE QUERVAIN'S Arbeit, daß das Armvenenblut auch unwirksam sein kann. Vielleicht ergeben weitere Versuche, daß auch negative Ausschläge vorkommen, denn nur so würden sich die fließenden Übergänge der diffusen parenchymatösen Struma in die atrophische Kretinenschilddrüse erklären.

Sicher aber läßt die funktionelle Prüfung der diffusen kleinfollikulären Struma des Wachstumsalters die Annahme zu, daß in ihr selbst wirksame Stoffe nur sehr spärlich vorhanden sind. Die Wirkung auf die Kaulquappen ist nämlich gering oder fehlt ganz (WEGELIN und ABELIN). Auch enthält die parenchymatös-hyperplastische Hundeschilddrüse etwa 20% weniger Jod als die normale Drüse (MARINE und WILLIAMS) und auch in der menschlichen hyperplastischen Drüse ist der Jodgehalt vermindert. SMITH und BROEDERS fanden nämlich nur 0,5 g Jod auf 1 g Trockensubstanz gegenüber 2,5 mg in der normalen Drüse. Ferner gewinnt in diesem Zusammenhang auch die Mitteilung von BAUMANN in seiner grundlegenden Arbeit über den Jodgehalt der Schilddrüse Bedeutung, wonach bei älteren Kindern in Freiburg z. B. trotz hohen Gewichts oft nur Spuren von Jod oder gar kein Jod in der Schilddrüse gefunden werden konnte. Ähnliches fanden RIETMANN und HOMMA. Es ist anzunehmen, daß hier auch parenchymatöse Strumen vorlagen. Jedenfalls geht die Epithelhyperplasie der diffusen, parenchymatösen Struma des Wachstumsalters ohne Speicherung wirksamer Substanzen vor sich, während die kleinfollikuläre Struma des Erwachsenen im Kaulquappenversuch eine typische Schilddrüsenwirkung entfalten kann (WEGELIN und ABELIN).

b) Die Struma diffusa colloides (macrofollicularis).

Die Struma diffusa colloides ist eine gut gekennzeichnete und leicht zu erkennende Form des Kropfes. Sie spielt in Kropfgegenden eine ziemlich große

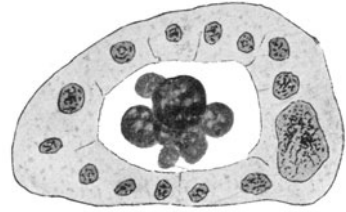


Abb. 31. Abnorm großer Kern in einer Struma diffusa parenchymatosa. Gewicht 41 g. Im Lumen des Follikels basophile Kolloidschollen. 39-jähriger Mann. (Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

Rolle, wenn sie auch an den Orten der stärksten Endemie, z. B. in Bern, an Häufigkeit gegenüber der Struma nodosa bedeutend zurücktritt. Allerdings muß in Betracht gezogen werden, daß auch hier neben den Kropfknoten das übrig bleibende Schilddrüsengewebe im Sinne der Struma colloides diffusa verändert sein kann, so daß jedenfalls der Prozentsatz dieser Strumaform etwas höher ist, wenn man auch die gemischten Strumen berücksichtigt.

Bei einem Sektionsmaterial von 696 Fällen aus den Jahren 1913 und 1914 konnte ich 81 Fälle von reiner diffuser Kolloidstruma feststellen, das sind 11,6%. Die Mehrzahl, nämlich 48 = 6,9%, gehörte der Altersstufe zwischen 10 und 30 Jahren an, nur 4 wurden bei Kindern zwischen 5 und 10 Jahren angetroffen und der Rest verteilt sich auf die Jahrzehnte nach dem 30. Jahr. HELLWIG fand im Freiburger Material einen wesentlich geringeren Prozentsatz, nämlich 4,02% diffuse Kolloidstrumen, welche Individuen zwischen 16 und 69 Jahren betrafen. Im Berner Material sind jedoch die diffusen Kolloidstrumen noch bedeutend häufiger, wenn man die Fälle mitrechnet, bei denen neben der diffusen Hyperplasie auch kleine Knoten vorhanden sind. Bei dieser Berechnung kommen noch weitere 66 Fälle hinzu, und die Gesamtzahl beträgt dann 147 = 21,1%. Je leichter aber die Endemie, desto mehr tritt die diffuse Kolloidstruma prozentual in den Vordergrund, wie die Erfahrungen von KLOSE und HELLWIG in Mitteldeutschland und von JOSSELIN DE JONG und HOOGENBOOM in Holland beweisen.

Was die Verteilung auf die Geschlechter betrifft, so fanden sich in meinem Material von der reinen Form 48 bei Männern und 33 bei Frauen. Auf die Zahl der männlichen und weiblichen Individuen berechnet, ergibt sich bei beiden Geschlechtern beinahe derselbe Prozentsatz, nämlich 11,7 und 11,5%.

Die Struma diffusa colloides wird besonders bei Erwachsenen beobachtet, doch ist sie auch im höheren Kindesalter und zur Zeit der Pubertät gar nicht besonders selten. In Holland tritt sie nach HOOGENBOOM sogar meistens schon vor dem 16. Jahr auf. Verhältnismäßig oft habe ich sie bei Schwangeren gesehen, kann aber nicht mit Sicherheit entscheiden, ob es sich hier nicht um ein zufälliges Zusammentreffen von Kropf und Gravidität handelt. Diese Frage ist in Kropfgegenden, wo Schilddrüsenvergrößerungen aus anderen Ursachen so überaus häufig sind, kaum zu lösen, doch sprechen die experimentellen Untersuchungen über Schwangerschaftskropf im Sinne meiner Beobachtung (s. S. 60). Im höheren Alter verfallen die diffusen Kolloidstrumen wohl meistens einer gewissen senilen Atrophie, so daß ihr Volumen zurückgeht, doch habe ich bei 60–70jährigen noch das typische Bild des diffusen Kolloidkropfes gesehen.

Das makroskopische Verhalten der Struma diffusa colloides läßt sich mit wenig Worten charakterisieren. Die Vergrößerung hält sich im allgemeinen in mäßigen Grenzen (Gewicht 30–70 g). Doch habe ich mehrmals reine Kolloidstrumen von 100–135 g und einmal sogar eine von 172 g gesehen. HELLWIG gibt Gewichte von 60–275 g an, doch frage ich mich, ob nicht die ganz hohen Gewichte durch die Anwesenheit kleiner Knötchen bedingt waren. Neben der gleichmäßigen Vergrößerung des Organs fällt von außen oft auch eine helle, braungelbe Färbung auf, die Konsistenz ist derb. Auf der Schnittfläche ist die Läppchenzeichnung erhalten, doch sind die Läppchen meist bedeutend größer als in der Norm (Abb. 32). Sie ragen auch etwas hervor und fallen durch ihre starke Durchsichtigkeit auf, so daß der Durchschnitt der einzelnen Läppchen mit gekochten Sagokörnern verglichen werden kann. Die Farbe derselben ist ein helles Braungelb. Die Septen zwischen den einzelnen Läppchen sind sehr schmal und erscheinen als feine Furchen. Von den Gefäßen ist meistens sehr wenig zu sehen, ja die Struma zeichnet sich oft geradezu durch ihre Anämie aus, während in anderen Fällen die Blutfüllung stärker ist und die Farbe dann mehr ins Rötliche hinüberspielt.

Sehr häufig kommt es in diffusen Kolloidstrumen vor, daß einzelne Läppchen etwas stärker vorragen, sich durch gallertige Beschaffenheit auszeichnen und eine mehr rundliche Form annehmen. Wachsen solche Läppchen in rascherem Tempo als ihre Umgebung, so können sich aus ihnen multiple kleine Knoten entwickeln, und wir haben dann eine Kombination von diffuser und nodöser Kolloidstruma.

Das mikroskopische Bild der Struma diffusa colloidosa ist ziemlich einförmig. Als Hauptmerkmal tritt uns eine annähernd gleichmäßige Verteilung des Kolloids entgegen. Fast alle Follikel sind prall mit Kolloid gefüllt, und nur selten trifft man kleine, leere Bläschen oder solide Zellhaufen. Das histologische Bild nähert sich also den Verhältnissen der normalen Schilddrüse, und ich habe öfters festgestellt, daß sich diffuse Kolloidstrumen aus Bern histologisch nicht von normal großen norddeutschen Drüsen aus Kiel und Königsberg unterscheiden liessen.

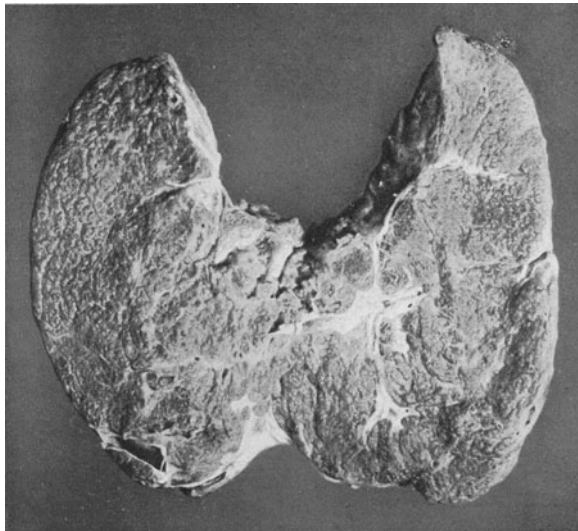


Abb. 32. Struma diffusa colloidosa. Frontalschnitt durch beide Lappen. Gewicht 99 g. 27jähriger Mann, gestorben an chronischer Lungentuberkulose. ($\frac{4}{5}$ natürlicher Größe.)

Die Größe der Bläschen schwankt innerhalb sehr beträchtlicher Grenzen. Am häufigsten fand ich in den Berner Kolloidstrumen einen Durchmesser von $150-300 \mu$ bei der Mehrzahl der Bläschen, doch kommen auch Strumen vor, bei denen der Durchmesser der Bläschen meist unter 150μ bleibt, und andererseits auch solche, bei denen er $300-500 \mu$ beträgt. Einzelne Bläschen erreichten sogar die Größe von 750μ und darüber, und zwar sah ich dies hier und da auch in Strumen, die sonst größtenteils kleine Bläschen (von etwa 150μ) aufwiesen. HELLOWIG fand bei seinem Material meistens viel größere Bläschen von $450-850 \mu$ Durchmesser, sogar solche von 900 und 1000μ . Mir sind derartige Fälle auch begegnet, jedoch entschieden seltener als die Strumen mit kleineren Bläschen. Die ganz großen Bläschen entstehen nach meinen Erfahrungen relativ häufig durch Zusammenfließen, indem benachbarte Bläschen durch die Kolloidanhäufung so stark ausgedehnt werden, daß die Septen zwischen ihnen einreißen oder durch Atrophie zugrunde gehen. Man sieht dann oft die Reste der Septen als schmale Leisten ins Lumen vorragen, wobei manchmal das Epithel an der Spitze der Leisten defekt erscheint.

Die Form der meisten Follikel ist oval oder rundlich, doch kommen hier und da auch stark ausgebuchtete oder längliche Hohlräume vor, nach HELLOWIG sollen die unregelmäßigen Formen sogar vorwiegen. Die ausgebuchteten Bläschen entstehen zum Teil durch Zusammenfließen mehrerer kleinerer Bläschen oder durch Neubildung von kleineren Bläschen in der Wandung von größeren, wobei sich erstere ins Lumen des größeren und älteren Bläschens vorwölben.

Das Epithel zeigt sehr wechselnde Formen. In den meisten Kolloidstrumen ist das Epithel kubisch oder leicht abgeplattet, von etwa $6\ \mu$ Höhe, doch trifft man nicht so selten Kolloidstrumen an, in denen ein stark abgeplattetes Epithel vorwiegt, so daß das Epithel mit einem Gefäßendothel zu vergleichen ist. In diesem Fall sind auch die Kerne, von der Kante gesehen, sehr schmal und dunkel

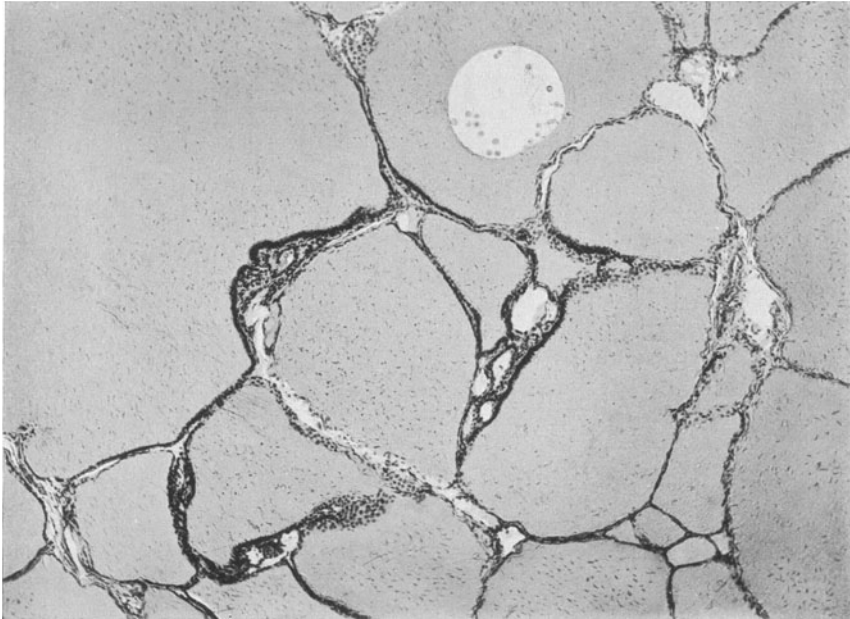


Abb. 33. Struma diffusa colloidis proliferans mit sehr großen Bläschen und polsterförmigen Epithelwucherungen, an deren Oberfläche das Epithel zylindrisch ist. 17jähriger Mann. (Vergr. 80fach.)

gefärbt, während sie von der Fläche gesehen schön bläschenförmig erscheinen. Abnorm große Kerne werden nur selten beobachtet oder fehlen ganz, und ebenso sind auch pyknotische, zackige oder gequollene Kerne nur in geringer Zahl zu finden. Das Protoplasma verhält sich wie in der normalen Schilddrüse, und auch der Fettgehalt der Epithelien entspricht dem betreffenden Alter oder der jeweiligen Todesursache. In operativ entferntem Material sind die Altmannschen Granula meistens sehr zahlreich.

Während nun in manchen diffusen Kolloidstrumen ein zylindrisches Epithel fehlt, begegnet man doch auch Fällen, bei denen stellenweise Zylinderepithel anzutreffen ist. Sehr oft sind dies Fälle, bei denen von klinischer Seite ein verhältnismäßig rasches Wachstum der Struma angegeben wird, welches sogar zur Operation drängt. Im mikroskopischen Präparat entsprechen diesem raschen Wachstum namentlich die von SANDERSON beschriebenen polsterartigen Vorsprünge (Abb. 33), welche durch die dichte Lagerung ihrer dunklen Kerne

und durch die hohe, zylindrische Form der Epithelien sofort auffallen. Durch Epithelwucherung entstehen dann in diesen Polstern neue Bläschen, welche in die Septen zwischen den älteren Bläschen eingelagert sind. Es sind dies Bilder, welche von WÖLFLE als „Adenoma interacinosa“ bezeichnet werden und ihn zu der irrümlichen Anschauung verleitet haben, es handle sich hier um Überreste embryonalen Drüsengewebes. Nach HELLOWIG vermißt man solche Epithelwucherungen in keiner diffusen Kolloidstruma, was ich jedoch nicht bestätigen kann. Eigentliche Papillen sind nur ausnahmsweise anzutreffen.

Desquamation ist im allgemeinen bei den diffusen Kolloidstrumen selten und meist auf wenige Bläschen beschränkt. Sie kann auch bei akuten Infektionskrankheiten fast völlig fehlen, andererseits aber auch in exstirpierten Kröpfen auftreten. Die abgestoßenen Epithelien sind dann in der Regel sehr groß und stark verfettet.

Das Kolloid füllt die meisten Bläschen prall aus und zeigt bei Formolfixation nur sehr kleine Randvakuolen und selten zentrale Vakuolen. Fast regelmäßig sieht man erstere über den Sandersonschen Polstern (STAHNKE). Das Kolloid ist meistens nur mäßig glänzend und mit Eosin gut färbbar, wobei die Tönung von blassem Rosa bis zu lebhaftem Rot schwankt. Doch habe ich bei Berner Kolloidstrumen oft im Zentrum der Bläschen eine oder mehrere kleine, rundliche und scharf begrenzte Schollen von stark glänzendem basophilem Kolloid angetroffen, während das übrige Lumen der Bläschen von eosinrotem Kolloid eingenommen wird. Ersteres ist wahrscheinlich ein Überbleibsel aus der Sekretionsperiode der frühen Kinderjahre.

Die pralle Kolloidfüllung der Bläschen bleibt oft nicht ohne Rückwirkung auf das intralobuläre Stroma. Die Septen zwischen den Bläschen erscheinen hochgradig verdünnt, die Epithellager benachbarter Bläschen scheinen sich zu berühren, und nur bei Anwendung spezifischer Bindegewebsfärbungen treten feinste Bindegewebsfäserchen hervor. Dementsprechend sind auch die Blutkapillaren oft sehr stark zusammengedrückt, während an den Stellen mit starker Epithelwucherung das Kapillarnetz prall gefüllt sein kann.

Das interlobuläre Stroma dagegen zeigt meistens ein normales Bild. Die Lymphgefäße enthalten oft reichlich kolloidartige Massen. Einmal sah ich den Inhalt eines geplatzen Bläschens in direkter Verbindung mit dem homogenen Inhalt eines Lymphgefäßes. Vereinzelt treten in Kolloidstrumen alter Leute auch Lymphozytenhaufen auf, doch habe ich niemals Keimzentren gesehen.

Endlich ist noch zu erwähnen, daß auch fließende Übergänge zwischen der parenchymatösen und der kolloiden Form der diffusen Struma vorkommen. Während einzelne Bläschen in den Drüsenläppchen reichlich Kolloid enthalten und verhältnismäßig groß erscheinen, sind die übrigen Bläschen klein und zum Teil leer, oder man findet auch völlig solide Zellhaufen, zwischen denen meistens ein reichlich vaskularisiertes Stroma liegt.

Da die diffuse Kolloidstruma zeitlich fast immer in einem späteren Alter als die parenchymatös-hyperplastische Form auftritt, so liegt es natürlich nahe, sie histogenetisch von letzterer Form abzuleiten. HELLOWIG bestreitet zwar diesen genetischen Zusammenhang, doch spricht der Umstand, daß im frühen Kindesalter in Bern fast durchwegs kleinfollikuläre Strumen vorkommen, dafür, daß letztere eine Vorstufe der kolloiden Strumen sind, wofür sich auch HEDINGER ausgesprochen hat. Auch die eben erwähnten Übergangsformen sind ein Beweis dafür, daß die diffuse Kolloidstruma häufig aus der parenchymatösen Form hervorgeht (auch STAHNKE tritt hierfür ein), und zwar gilt dies hauptsächlich für Individuen, welche in einer Gegend mit starker Kropfepidemie geboren und aufgewachsen sind. Der Übergang findet dann in der Weise statt, daß in den zahlreichen kleinen Bläschen der hyperplastischen Drüsen

eine starke Kolloidansammlung stattfindet. MARINE und WILLIAMS nennen diesen Vorgang *Reversion*, d. h. Rückkehr zum normalen Typus. Dabei können die Bläschen durch Vermehrung der Epithelien die normale Größe erreichen, wie wir sie in den norddeutschen Drüsen antreffen. Häufiger aber scheint die Epithelwucherung mit der Kolloidansammlung nicht gleichen Schritt zu halten, so daß dann die Bläschen verhältnismäßig klein bleiben und nur eine starke Abplattung der Epithelien stattfindet (*Struma diffusa colloidis microfollicularis* von BÜRKLE-DE LA CAMP). Auch in dieser Kleinheit der Bläschen liegt ein Hinweis auf den histogenetischen Zusammenhang mit der kindlichen, hyperplastisch-parenchymatösen Struma.

In diesen Fällen fällt also dem Epithel bei der Entwicklung der diffusen Kolloidstruma eine mehr passive Rolle zu, indem es einfach infolge der Zunahme

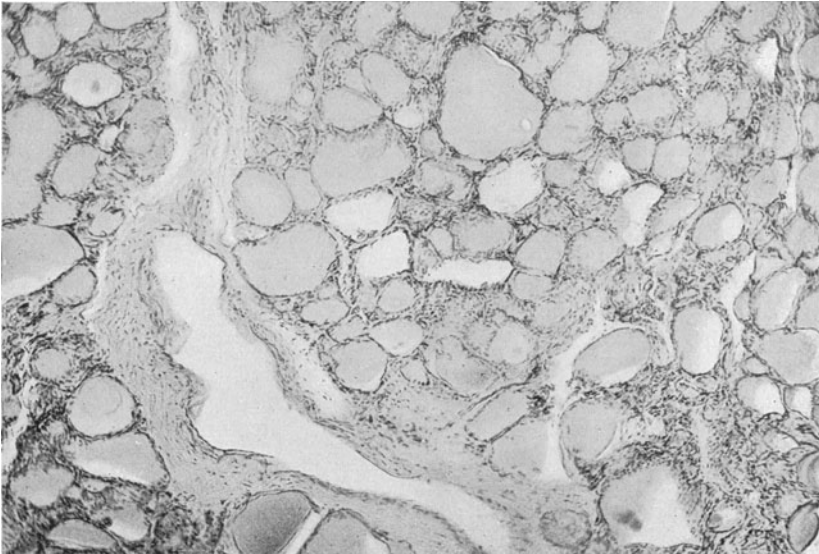


Abb. 34. *Struma diffusa colloidis*, stationäre Form, mit relativ kleinen Bläschen und abgeplattetem Epithel. 47jähriger Mann. (Vergr. 80fach.)

des Kolloids eine Dehnung und Abplattung erfährt. Proliferationserscheinungen sind hier nicht vorhanden oder wenigstens spärlich. Immerhin ist die absolute Zahl der Epithelien gegenüber den Schilddrüsen der kropffreien Gegenden vermehrt, da ja die Bläschen trotz des ganz bedeutend vermehrten Volumens und Gewichts der gesamten Schilddrüse relativ klein geblieben sind. Insofern läßt sich also auch hier von einer epithelialen Hyperplasie sprechen.

Ich möchte diese Form die stationäre Form der diffusen Kolloidstruma (Abb. 34) nennen und stelle mir vor, daß die anfängliche stärkere Kolloidsekretion allmählich von einem Gleichgewichtszustand abgelöst wird, in welchem sich Sekretion und Resorption ungefähr die Wage halten. Die Epithelwucherung des parenchymatösen Stadiums ist fast ganz zur Ruhe gekommen, die Bläschen haben sich erweitert, und falls das Epithel eine kubische Gestalt bewahrt hat, entspricht das histologische Bild so ziemlich der Norm. Aber auch dann, wenn die stark einsetzende Sekretion zur Abplattung des Epithels geführt hat, wird sich ein gewisser Gleichgewichtszustand ausbilden, denn wenn auch hier die

Sekretion jedenfalls vermindert ist, so wird andererseits die Kompression der interlobulären Septen eine Verzögerung der Aufsaugung zur Folge haben. Somit haben wir geringe Sekretion und geringe Resorption. Daß letztere nicht vollständig aufgehört hat, beweist die meist gute Füllung der interlobulären Lymphgefäße mit hyalinen Massen. Die Kolloidansammlung in den Follikeln beruht also nicht auf reiner Stauung des Abflusses, sondern es muß immer noch ein gewisser Grad von Sekretion vorhanden sein.

Die stationäre Form der diffusen Kolloidstruma ist also gleichsam eine ausgeheilte, diffuse, parenchymatöse Struma. Das Epithelwachstum, das in den früheren Jahren des Kindesalters über das physiologische Maß hinausgeschossen ist, hat sich erschöpft und das Kolloid weitet die fertig gebildeten Bläschen allmählich aus. Dafür, daß die Kolloidanhäufung in den Bläschen in einer späteren Sekretionsperiode, meist zur Zeit der Geschlechtsreife oder im Beginn des erwachsenen Alters, stattfindet, spricht vor allem auch der oben erwähnte Umstand, daß sich im Zentrum der Bläschen manchmal altes basophiles Kolloid findet, das von dem reichlichen eosinophilen Kolloid scharf abgegrenzt ist und unbedingt einer früheren Sekretionsperiode angehört, in der die Bläschen noch klein waren.

In ähnlicher Weise ist nach den Untersuchungen von MARINE und LENHART auch bei der hyperplastischen, parenchymatösen Form des Hundekropfes die Neigung vorhanden, von selbst zum kolloiden Zustand zurückzukehren. Vor allem aber scheint diese Umwandlung durch Jodzufuhr beschleunigt zu werden, was aus den Versuchen verschiedener Forscher unzweideutig hervorgeht (DES LIGNERIS, OELSNER, MARINE und LENHART, BREITNER). Es ist deshalb nicht unwahrscheinlich, daß auch beim Menschen der medikamentöse Jodgebrauch seinen Teil am Zustandekommen der diffusen Kolloidstruma hat, denn gerade zur Zeit der Pubertät wird in Kropfgegenden recht häufig der dicke Hals mit allen möglichen jodhaltigen Mitteln bekämpft.

Haben wir im vorhergehenden die Entstehung einer diffusen Kolloidstruma aus der parenchymatösen Struma besprochen, so will ich andererseits durchaus nicht in Abrede stellen, daß die diffuse Kolloidstruma sich auch unmittelbar aus einer normalen Schilddrüse entwickeln kann. Es wird dies hauptsächlich dann der Fall sein, wenn ein Individuum verhältnismäßig spät, d. h. erst zur Zeit der Pubertät oder später vom Kropf befallen wird, oder es wäre auch denkbar, daß sich schon im Kindesalter eine Kolloidstruma entwickelt. Nur fehlen uns die Beweise, daß die Schilddrüse wirklich früher normal war. Unter den Forschern, welche sich mit der diffusen Kolloidstruma beschäftigt haben, scheint vor allem HELLWIG für eine primäre Entstehung der diffusen Kolloidstruma eingenommen zu sein. Wenn er aber dies für alle diffusen Kolloidstrumen behauptet, so geht er, wie schon erwähnt, viel zu weit.

Die Kolloidspeicherung geht in solchen Fällen mit lebhafter Epithelwucherung einher, welche einerseits zu sehr starker Vergrößerung der Bläschen und andererseits zu Neubildung kleiner Bläschen nach dem Sandersonschen Typus führt (Abb. 33). Diese Form verdient deshalb den Namen der proliferierenden diffusen Kolloidstruma (ASCHOFF, BÜRKLE-DE LA CAMP). Hier ist kein Gleichgewichtszustand vorhanden, sondern neben einer vermehrten Absonderung, die jedenfalls die Resorption überwiegt, findet an gewissen Stellen immer noch Epithelwachstum statt, und auf diese Weise entstehen die rasch wachsenden, sehr großen Strumen, die oft einen operativen Eingriff nötig machen. Möglich ist, daß gelegentlich die Epithelwucherung so stark wird, daß die reine Kolloidstruma wieder in eine mehr parenchymatöse Form übergeht (STAHNKE), die durch die Polymorphie ihrer Bläschen an die Basedowstruma erinnern kann. Beim Hunde läßt sich diese Umwandlung verhältnismäßig leicht durch partielle

Resektion der Kolloidstruma erzielen, worauf in dem Rest eine kompensatorische Epithelwucherung einsetzt (MARINE und LENHART).

Wie steht es nun mit der funktionellen Wertigkeit der diffusen Kolloidstruma? Mir scheint, daß sich hier nicht ohne weiteres ein allgemein gültiges Urteil fällen läßt. Vor allem möchte ich die stationäre Form der diffusen Kolloidstruma in der Regel für ein normal funktionierendes Organ halten, das den gewöhnlichen Ansprüchen durchaus gewachsen ist. Hierfür spricht erstens das histologische Bild, das demjenigen der normalen Schilddrüsen aus kropffreien Gegenden sehr ähnlich ist. Aber auch die biologische Prüfung in Form der Verfütterung an Kaulquappen hat ABELIN und mir ergeben, daß die diffuse Kolloidstruma in der Mehrzahl der Fälle dieselbe Wirkung ausübt wie die normale Schilddrüse.

Eine andere Ansicht, die früher von BREITNER und dann von RAUTMANN vertreten wurde, geht dahin, daß die diffuse Kolloidstruma ein Zeichen einer verminderten Schilddrüsenfunktion sei. Eine ungenügende Abfuhr des Sekrets soll zur Anschoppung desselben in den Drüsenbläschen führen und infolgedessen soll sich das klinische Bild der Hypothyreose ausbilden. Wie schon erwähnt, kann man sich ja vorstellen, daß bei hochgradiger Abplattung des Epithels und Kompression der Septen Sekretion und Resorption hinter der Norm zurückbleiben (hypotrophisch-hyperhoische Form von GOLD und ORATOR), aber da die Lymphgefäße oft noch erhebliche Mengen kolloidähnlicher Substanz enthalten, kommt es selten zu stärkeren Ausfallerscheinungen. Tatsächlich kann aber bei diffuser Kolloidstruma eine Hypothyreose vorhanden sein, ich habe selbst derartige Fälle, die meistens jugendliche Individuen betrafen, untersucht. Ferner ergab die Verfütterung von Kolloidstrumen an Kaulquappen, daß in gewissen Fällen die Wirkung nur mäßig stark oder schwach ist, jedenfalls hinter derjenigen der normalen Drüse zurückbleibt. Dies spricht auch dafür, daß die diffuse Kolloidstruma in einem Teil der Fälle trotz reichlich vorhandenen Sekrets funktionell unterwertig ist. Die Schuld liegt dann wahrscheinlich an der ungenügenden Jodierung des Kolloids.

Eine dritte Ansicht wird von HELLWIG verfochten, der in der Struma diffusa colloides ein überwertiges Organ erblickt, das durch die Überproduktion von Sekret die Gefahr der Hyperthyreose für den Träger in sich birgt. Individuen mit leichter Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems, bzw. Labilität der Blutdrüsen, sollen am ehesten für diese Kropfform veranlagt sein, die eine Waffe gegen das hypothetische Kropftoxin darstelle, aber andererseits auch bei der leichten Ansprechbarkeit der übrigen Blutdrüsen und des Nervensystems dem Individuum gefährlich werden könne. Übergang in Basedow, sei es durch Jodarreicherung, sei es durch körperliche oder seelische Erschütterungen, soll bei dieser Kropfform nicht selten sein. Dazu ist zu bemerken, daß tatsächlich leichte Basedowerscheinungen, ja manchmal das vollausgeprägte Bild des Morbus Basedowii bei diffusen Kolloidstrumen vorhanden sein können, daß es aber keineswegs statthaft ist, die Neigung zur Hyperthyreose als eine allgemeingültige Eigenschaft der diffusen Kolloidstrumen hinzustellen. Sie findet sich nämlich nur bei der wuchernden Form und auch da durchaus nicht regelmäßig (BÜRCKLE-DE LA CAMP, eigene Beobachtung), während bei der stationären Form die Gefahr der Hyperthyreose kaum besteht (Ausnahmen führt z. B. HUECK an). In einem Punkte aber muß ich HELLWIG Recht geben, nämlich darin, daß er der Beschaffenheit des übrigen Körpers, vor allem des Nervensystems, einen wesentlichen Anteil an dem klinischen Bilde zumißt. Die Art der Reaktion, nach LUBARSCHE das wesentliche Kennzeichen der Konstitution, wird schließlich den Ausschlag geben, ob bei einer bestimmten Menge von Schilddrüsensekret, das in den Kreislauf übergeht, hyperthyreotische Erscheinungen auftreten oder nicht. Und sollte

am Ende nicht auch die vermehrte Sekretion der Schilddrüse von einem gewissen Reizzustand des Nervensystems abhängig sein, so daß sich eine Art *Circulus vitiosus* entwickelte? Doch wird sich dieser Schleier erst heben, wenn wir einmal in der Ätiologie des Kropfes etwas klarer sehen.

Ähnlich wie HELLWIG betrachten GOLD und ORATOR und neuerdings auch BREITNER die proliferierende Kolloidstruma als Grundlage der leichten Hyperthyreosen. GOLD und ORATOR nennen sie eutrophisch-hyperthoische Form und finden sie bei Patienten von 16—35 Jahren. Doch scheint mir die oft lebhaft Epithelwucherung eher auf einen hypertrophischen Prozeß hinzudeuten, wenn auch die Sekretspeicherung gegenüber der Abfuhr unbedingt überwiegt.

Nach HOLST erfolgt die Kolloidresorption hauptsächlich an den SANDERSONschen Polstern, über deren Zylinderzellen fast regelmäßig helle Vakuolen zu sehen sind, die freilich bisher meistens als Zeichen lebhafter Sekretion gedeutet worden sind. Immerhin ist es möglich, daß gerade hier, wo die Vaskularisation besonders reichlich ist, neben der Sekretion auch die Resorption am lebhaftesten ist.

Daß aber die Abfuhr des Sekrets, zum mindesten gewisser Komponenten desselben, bei der proliferierenden Kolloidstruma gesteigert ist, das geht aus DE QUERVAINS Untersuchungen hervor. Denn im ASHERSchen Rattenversuch erwies sich nicht bloß die Kropfsubstanz als sehr aktiv, sondern auch das Kropfvenen- und Armvenenblut ergaben positive Ausschläge gegenüber dem Serum Schilddrüsengesunder. Trotzdem bemerkt auch DE QUERVAIN, daß bei solchen Individuen klinisch jegliche Zeichen von Hyperthyreose fehlen können, also ein weiterer Beweis für die große Bedeutung der Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane.

Sicher ist, daß in der diffusen Kolloidstruma in der Regel der absolute Jodgehalt vermehrt ist. MARINE und WILLIAMS fanden z. B. in der diffusen Kolloidstruma des Hundes etwa 15% mehr Jod als in der normalen Drüse. Hiermit stimmen auch die Befunde von OSWALD überein, der, soweit es sich aus den ganz unzureichenden Angaben über den anatomischen Befund beurteilen läßt, auch diffuse Kolloidstrumen des Menschen auf ihren Jodgehalt untersucht und im allgemeinen erhöhte Werte gefunden hat (ebenso RIETMANN). Der relative Jodgehalt freilich scheint zu schwanken und bald niedriger, bald höher zu sein, je nach der Jodzufuhr von außen (MARINE und WILLIAMS). SMITH und BRODERS, welche wohl am genauesten histologischen Befund und Jodgehalt der menschlichen Drüse miteinander verglichen haben, finden in den Drüsen vom kolloiden Typus durchschnittlich 1,5 mg Jod in 1 g Trockensubstanz, gegenüber 2,5 mg in der normalen Drüse. Doch wäre vor allem noch zu untersuchen, ob nicht zwischen der stationären und der proliferierenden Kolloidstruma erhebliche Unterschiede im Jodgehalt vorhanden sind, denn die letztere könnte sehr wohl durch einen höheren Jodgehalt ausgezeichnet sein und gerade hierdurch das Auftreten einer Hyperthyreose begünstigen.

e) Stroma- und Gefäßveränderungen in diffusen Strumen.

Die regressiven Veränderungen, welche in den diffusen Strumen vorkommen, sind grundsätzlich dieselben, wie in der normalen Schilddrüse. Es handelt sich um relative und absolute Vermehrung des Stützgewebes, welche meistens zu einer mehr oder minder ausgesprochenen Sklerose führen und mit Atrophie des Parenchyms verbunden sind. Man begegnet solchen Veränderungen hauptsächlich im Greisenalter, wobei vorher vergrößerte Schilddrüsen zum normalen Volumen zurückkehren können, ferner bei chronischer Tuberkulose und Syphilis, sowie bei längerem Jodgebrauch. Letzterer kann schon in jugendlichen Strumen zu erheblicher Verbreiterung der interlobulären Septen führen (STAHNKE).

Amyloid ist in diffusen Strumen auch keine seltene Erscheinung und kommt hauptsächlich intralobulär zur Ablagerung.

In den Arterien sind sklerotische Prozesse, wie JORES, BUDE, ISENSCHMID, SANDERSON, CLERC, ABE gezeigt haben, etwas ganz gewöhnliches, und zwar setzen sie schon im Kindesalter ein (HESSELBERG, ISENSCHMID) und erlangen beim Erwachsenen oft eine besonders starke Ausprägung. Sie betreffen vorwiegend die Kapselarterien und bestehen in Aufspaltungen der *Elastica interna* bis zur Verkalkung und zum Zerfall dieser Membran. Die Intima ist oft verdickt oder von neugebildeten, elastischen Fäserchen durchzogen, zum Teil auch verkalkt. Andererseits kann die Verkalkung auch auf die *Media* übergreifen oder diese verkalkt selbständig (ABE). Stellenweise ist die *Media* verdünnt und ihre Muskulatur macht einem sklerotischen Bindegewebe Platz.

Ätiologisch kommen für diese sklerotischen Prozesse, die oft ohne allgemeine Arteriosklerose oder dann in viel höherem Grade als in anderen Arterien ausgebildet sind, hauptsächlich die großen Schwankungen im Blutdruck und in der Blutmenge in Betracht, welche sich in einer strumösen Schilddrüse abspielen (HEDINGER, ABE). Es sind also vorwiegend mechanische Einflüsse, deren Übermaß die Arterien zur Degeneration bringt.

26. Die knotige Hyperplasie.

Als knotige Hyperplasie möchte ich umschriebene, aber unscharf begrenzte Bläschengruppen bezeichnen, welche sich nur schwer von vergrößerten Drüsenläppchen unterscheiden lassen, aus ausgereiftem Schilddrüsengewebe bestehen und meistens gehäuft in diffusen Kolloidstrumen, manchmal aber auch in diffusen parenchymatösen Strumen und in normalen Schilddrüsen auftreten. Makroskopisch sind sie in der Regel gallertige Knötchen von wenigen Millimetern Durchmesser und quellen auf der Schnittfläche etwas vor. Sie stellen eine Mittelstufe zwischen der normalen oder der diffus hyperplastischen Drüse und dem echten Adenom dar und können von den Anfangsstadien eines Adenoms oft nicht mit Sicherheit unterschieden werden.

Mikroskopisch handelt es sich um eine kleinere oder größere Anzahl von Bläschen, welche sich durch ihre bedeutende Größe vor den umgebenden Bläschen auszeichnen (Abb. 35). Einzelne derselben können einen Durchmesser von 1–2 mm erreichen, die meisten jedoch halten sich zwischen 300 bis 500 μ . Übrigens sieht man in den größeren Bläschen nicht selten die Überreste eingerissener Septen, so daß sie also durch Konfluenz kleinerer Bläschen entstanden sind. Rundliche, ovale und polyedrische Bläschen wechseln miteinander ab, manche sind durch benachbarte Bläschen, in denen offenbar ein stärkerer Binnendruck herrscht, auf einer oder mehreren Seiten eingebuchtet. Die Lumina sind durch ihren Reichtum an oft dickflüssigem, eosinophilem Kolloid ausgezeichnet, das Epithel in der Regel kubisch oder leicht abgeplattet, doch begegnet man nicht selten den SANDERSONschen Bildern mit ihrem hochzylindrischen, dunkelkernigen Oberflächenepithel und den neugebildeten Epithelhäufchen und Bläschen zwischen zahlreichen Kapillaren. Diese Wucherungszentren, welche bald in Form von flachen Polstern, bald als kleinere oder größere Kreisabschnitte in die Lumina vorspringen, sind ein Beweis, daß das Wachstum der Knötchen nicht ausschließlich auf Kolloidansammlung in den Lumina, sondern auch auf Epithelvermehrung beruht, wobei letztere nicht allein in der Fläche erfolgt, sondern durch Sprossung und Abschnürung zur Bildung neuer Bläschen führt. Also auch hier das, was WÖFLER als *Adenoma interacinosa* bezeichnet und als embryonale Epithelhaufen gedeutet hat. Nach seiner Ansicht würde dieses

embryonale Epithel imstande sein, sich in Bläschen umzuwandeln, doch ist bei dem zum Teil direkten Zusammenhang der Epithelhäufchen mit dem Oberflächenepithel großer Bläschen der Prozeß gerade umgekehrt aufzufassen, nämlich als Sprossung des Bläschenepithels, wie neuerdings auch HUECK betont.

Die Vaskularisation der kleinen Knoten ist an Stellen, wo die Bläschen noch klein sind, meist ebenso reichlich wie im normalen Schilddrüsengewebe, hingegen werden bei stärkerer Dehnung der Bläschenwand die interfollikulären Kapillaren zusammengedrückt, so daß die Blutzufuhr jedenfalls leidet. Lymphgefäße sind auch vorhanden, so lange die Knötchen noch unscharf begrenzt sind (HUECK). Hier und da sieht man im Zentrum der Knötchen eine leichte Verbreiterung und hyaline Umwandlung der interfollikulären Septen, manchmal verbunden mit Blutungen und Hämosiderinablagerungen. Auch in den Bläschen können

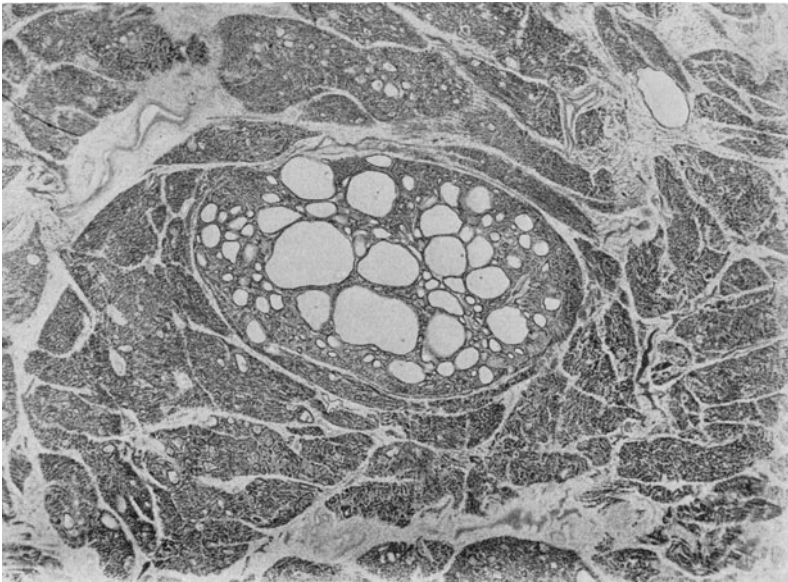


Abb. 35. Knotige Hyperplasie in einem Schilddrüsenläppchen. Vergrößerte Bläschen. Schilddrüsengewicht 32 g. 60jähriger Mann. (Vergr. 22fach.)

Blutkörperchen, sowie abgestoßene, verfettete und hämosiderinhaltige Epithelien auftreten, was auf Kreislauf- und Ernährungsstörungen hindeutet.

‡Vom funktionellen Standpunkt aus betrachtet, müssen wir wohl mit HUECK diese Knötchen als vollwertig anerkennen, so lange nicht das Epithel zu stark abgeplattet oder, wie das auch hier und da vorkommt, völlig gelockert und stark abgestoßen ist. Über dem Zylinderepithel der Polster sieht man oft zahlreiche helle Sekretvakuolen, welche sich noch nicht mit dem Kolloid vermischt haben. Für die Sekretabfuhr sorgen sowohl Lymph- als Blutgefäße ausreichend, denn fast nie kommt es zu Kolloidanschoppung in den Interstitien.

Nun wurde schon oben erwähnt, daß solche Knötchen sowohl in normal großen als in diffus-hyperplastischen Schilddrüsen auftreten können. In ersteren kommen sie manchmal solitär, meistens aber in größerer Zahl vor, sie finden sich vorwiegend in den höheren Altersstufen, ungefähr vom 40. Lebensjahr an (CLERC, HUECK). Auf ihr ziemlich häufiges Vorkommen in norddeutschen und dänischen Drüsen habe ich schon 1912 aufmerksam gemacht, neuerdings

findet HUECK in Rostocker Drüsen zwischen dem 40. und 60. Jahr in 38% Knötchen, nach dem 60. Jahr in 80%. In Leipziger Drüsen ist entsprechend der Annäherung an Gebiete mit Kropfendemie die Häufigkeit der Knötchen größer, indem HUECK hier vor dem 40. Jahr 19%, zwischen dem 40. und 60. Jahr in 56% Knötchen feststellen konnte. Doch wird wohl ein Teil dieser Knötchen zu den echten Adenomen gezählt werden müssen, denn auch HUECK gibt zu, daß die Unterscheidung nicht immer leicht ist.

Der Umstand, daß die Knötchen in normal großen Schilddrüsen hauptsächlich im höheren Alter auftreten, läßt vermuten, daß sie ähnlich wie die drüsigen Knoten der Prostata mit der Atrophie des übrigen Drüsengewebes in ursächlichem Zusammenhang stehen. HUECK definiert sie deshalb als „Reaktion oder als unvollkommenen Versuch eines Ersatzes auf das Zugrundegehen von Gewebe hin, als eine überstürzte kompensatorische Überschußbildung“. Ich glaube, daß diese Anschauung, die ich schon vor HUECK vertreten habe (allerdings für die ausgesprochenen Adenomknoten), für die meisten im späteren Alter auftretenden Knötchen das Richtige trifft und daß die physiologische Regeneration des Schilddrüsenepithels hier unmerklich zu pathologischen Wucherungen hinüberleitet.

Etwas anders steht es jedoch mit den Knötchen, die sich in diffus hyperplastischen Schilddrüsen entwickeln. Zwar kann auch hier die Knötchenbildung mit Rückbildungsvorgängen im Drüsengewebe zusammenhängen, wenn es sich um diffuse parenchymatöse Strumen handelt, die ja nicht selten degenerative Veränderungen der Epithelien aufweisen. Bei den diffusen Kolloidstrumen hingegen ist dieser Gedanke nicht ohne weiteres einleuchtend, da ja hier in den Drüsenläppchen oft übergenuß funktionierendes Parenchym vorhanden ist. Hier könnte man eher an eine primär verstärkte Sekretion in einzelnen Bläschengruppen denken, da ja in der Schilddrüse so wenig wie in den Speicheldrüsen alle Drüsenbläschen sich in der gleichen Sekretionsphase befinden werden. Dann würde die starke Kolloidanhäufung zunächst diesen Bläschen eine gewisse Selbständigkeit gegenüber der Umgebung verleihen, aber letzten Endes kommt auch hier die Epithelwucherung hinzu, die wohl ebenfalls durch funktionelle Reize ausgelöst wird. Nimmt diese stärkere Grade an, so sondert sich die Bläschengruppe gegen die Umgebung immer mehr ab und die umschriebene Hyperplasie leitet zur echten Geschwulstbildung hinüber, wie dies schon von E. ALBRECHT hervorgehoben worden ist.

Ich möchte noch bemerken, daß diffuse Kolloidstrumen mit kleinen, unscharf begrenzten Knötchen manchmal mit Basedowerscheinungen verbunden sein können, wobei WILSON die Epithelwucherungen als sekundäre Regenerationen von atrophisch gewordenem Parenchym auffaßt.

27. Zysten der Schilddrüse.

Viel häufiger als echte Zysten, d. h. als primär mit Epithel ausgekleidete größere Hohlräume, kommen in der Schilddrüse Pseudozysten vor, die auf sekundäre Degenerationen oder Blutungen in Adenomknoten zurückzuführen sind. Sie sind im Kapitel „Adenom“ besprochen.

Die echten Zysten lassen sich folgendermaßen einteilen:

1. Thyreogene Zysten a) vom normalen Schilddrüsenewebe ausgehend,
b) in Adenomknoten entstanden.
2. Zysten des Ductus thyreoglossus.
3. Branchiogene Zysten.
4. Zysten mit Ausgang vom Respirationstraktus.

1. Die thyreogenen Zysten besitzen als Auskleidung dasselbe Epithel wie die Schilddrüsenbläschen, es ist somit einschichtig und kubisch oder abgeplattet je nach dem Verhältnis zwischen Innendruck und Epithelwachstum. Der Inhalt wird natürlich die Eigenschaften des Kolloids besitzen.

In der normalen Schilddrüse kommen echte Zysten sehr selten zur Beobachtung, auch gehen sie fast nie über eine Größe von 2—3 mm Durchmesser hinaus. Zwar findet man in nicht vergrößerten Schilddrüsen älterer Leute nicht selten kleine Knötchen von 1—5 mm Durchmesser, die sich durch ihren sirupähnlichen gallertigen Inhalt auszeichnen und makroskopisch wie kleine Zysten aussehen, aber mikroskopisch handelt es sich meistens nicht um einen einzigen Hohlraum, sondern um eine ganze Gruppe von erweiterten Bläschen, deren einzelne allerdings einen Durchmesser von 1—3 mm erreichen und somit die normale Bläschengröße beträchtlich übersteigen können. Es handelt sich also hier um ein verstärktes Flächenwachstum des Epithels in einer Gruppe benachbarter Bläschen, um eine knotige Hyperplasie oder ein beginnendes Adenom, nicht um eine primär solitäre Zyste. Doch können solitäre Zysten durch Verschmelzung mehrerer Bläschen sekundär entstehen.

Die Bildung echter Zysten in Adenomknoten ist entschieden viel häufiger als in der normalen Thyreoidea. So sieht man in den oft massenhaft auftretenden Knoten der Struma nodosa colloides kleinzystische Erweiterungen der Bläschen gar nicht selten. Doch beträgt auch hier der Durchmesser der einzelnen Zysten meistens nicht über 1 cm und sehr oft zeigen diese größten Hohlräume die Spuren der Konfluenz aus kleineren Bläschen, indem noch da und dort Überreste eingerissener Septen ins Lumen vorragen. Kleine Adenomknoten können auf diese Weise fast ganz in einer Zyste aufgehen (s. S. 224, Abb. 66).

2. Die Zysten des Ductus thyreoglossus können natürlich auf dem ganzen Weg, den die Schilddrüsenanlage während der Entwicklung beschreibt, zur Ausbildung kommen. Sie sind bereits auf S. 39—41 besprochen. Doch ist es durchaus denkbar, daß sich auch in der Schilddrüse selbst gleichartige Zysten entwickeln, und zwar sind sie am ehesten im Processus pyramidalis und im Isthmus zu erwarten. Tatsächlich sind auch derartige Zysten im Processus pyramidalis von BRUCH, STRECKEISEN, M. B. SCHMIDT und JOANNOWICS beobachtet worden.

Histologisch sind diese Zysten durch ihre meist buchtige Gestalt, oft auch durch multiples Auftreten und durch eine Auskleidung mit Zylinderepithel charakterisiert. Das Epithel trägt manchmal Flimmerhaare und bildet oft auch Schleimdrüsen, ferner schließt sich Schilddrüsengewebe meistens unmittelbar an solche Zysten an.

3. Branchiogene Zysten. Zysten, welche sich vom Epithel der Kiementaschen ableiten lassen, werden sich namentlich in der Nähe der branchiogenen Organe (Epithelkörperchen und Thymus) finden. Da aber versprengte Teile dieser Organe intrathyreoidal gelagert sein können, so ist auch ein Einschluß von Kiemengangszysten in der Schilddrüse nicht unmöglich. Es sei hier namentlich an die von KÜRSTENER beschriebenen kleinen Zysten erinnert, welche aus dem Epithel der mit Flimmerepithel ausgekleideten Kanäle am unteren Epithelkörperchen hervorgehen. Das Epithel dieser Zysten ist einschichtig. Ferner ist in Betracht zu ziehen, daß auch vom Ductus postbranchialis (GETZOWA) zystische Bildungen abstammen könnten, da dieser mit der Schilddrüse in enge räumliche Beziehungen tritt. HERMANN und VERDUN beschrieben solche Zysten im Innern der fötalen Schilddrüse und GETZOWA in atrophischen Schilddrüsen von Kretinen und Idioten. Ihr Epithel ist öfters mehrschichtig, kubisch oder zylindrisch, zum Teil flimmernd, doch ist charakteristisch für diese Zysten,

daß sich tubulöse und azinöse Drüsen und solide Zellhaufen (*Glandula postbranchialis*) an sie anschließen. Es sind dies dieselben Zysten, wie sie bei *Athyreosis* isoliert im Halsbindegewebe vorkommen.

Im allgemeinen ist für die branchiogenen Zysten die Lage im lateralen und hinteren Teil der Seitenlappen charakteristisch, doch ist zu bedenken, daß Abkömmlinge der 3. Kiementasche bei der Wanderung der Thymusanlage bis zur Mittellinie gelangen können und daß somit Zysten, welche unterhalb oder sogar innerhalb des Isthmus gelegen sind, von der 3. Kiementasche abstammen können.

4. Zysten mit Ausgang vom Respirationstraktus.

Die einzige sichere Zyste dieser Art ist von ISENSCHMID beschrieben worden. Sie fand sich in der Größe von 4,5:3,5:3 mm auf der medialen Seite des rechten Seitenlappens, hatte Eiform und war mit Schleim gefüllt. Ihre Auskleidung bestand aus einem sehr gleichmäßigen, 2—3 zelligen, hohen, flimmernden Zylinderepithel. Unter dem Epithel fand sich das für die Atmungswege charakteristische elastische Gewebe mit zwei Lagen von Fasern, ferner Knorpel mit einem Netz von feinsten elastischen Fasern und Schleimdrüsen. Die Zyste wurde bei einem 1jährigen Mädchen gefunden und war wahrscheinlich angeboren. Sie wird von ISENSCHMID mit vollem Recht auf eine Keimversprengung, d. h. auf Abschnürung eines Teils der Trachea zurückgeführt.

28. Geschwülste der Thyreoidea.

Als echte Geschwülste oder Blastome der Schilddrüse bezeichnen wir diejenigen Gewebsneubildungen, welche sich gegenüber den einfachen Hyperplasien durch ihre zirkumskripte Entstehung und ihr selbständiges Wachstum auszeichnen. Wir können auch noch hinzufügen, daß die Blastome der Schilddrüse nur aus sich heraus wachsen und somit der RIBBERTschen Forderung, wonach das Wachstum „aus sich heraus“ ein durchaus notwendiges Merkmal der echten Geschwulst ist, vollkommen genügen. Dem anstoßenden Schilddrüsengewebe wird also vom Augenblick der Geschwulstentstehung an eine passive Rolle zugewiesen;

Allerdings sei gleich hier darauf hingewiesen, daß es oft außerordentlich schwer fällt, eine scharfe Grenze zwischen einfacher Hyperplasie und echter Geschwulstbildung zu ziehen und daß namentlich die Anfangsstadien der letzteren sich in vielen Fällen kaum von hyperplastischen Vorgängen trennen lassen. Erschwerend für eine klare Abgrenzung wirkt namentlich der Umstand, daß wenigstens die gutartigen Blastome meistens multipel in vorher hyperplastischen Drüsen auftreten und sich erst im Laufe ihrer weiteren Entwicklung schärfer gegen ihre Umgebung absetzen. Erst die Untersuchung einer großen Reihe von Entwicklungsstadien läßt uns hier erraten, wo wir die Anfänge eines echten Blastoms vor uns haben.

Fließende Übergänge bestehen auch zwischen den einzelnen Formen der Blastome, wenigstens den epithelialen, und wir dürfen sagen, daß es kaum ein anderes Organ des menschlichen Körpers gibt, in welchem die Beziehungen zwischen histologischer Struktur und Gut- oder Bösartigkeit so wechselvoll und inkonstant sind wie in der Schilddrüse. Nur auf Grund einer tausendfachen Erfahrung läßt sich hier in manchen Fällen ein Urteil über die klinische Prognose eines exzidierten Tumors abgeben, und auch dann wird man vor Überraschungen nicht sicher sein. Ich werde im folgenden versuchen, das äußerst mannigfaltige Bild der Schilddrüsengeschwülste zu schildern und mich bei ihrer Einteilung vorwiegend von histologischen Gesichtspunkten leiten lassen.

I. Epitheliale Geschwülste.

a) Gutartige epitheliale Geschwülste. Das Adenom (Struma nodosa).

1. Vorkommen und allgemeine Morphologie der Adenome.

Das Adenom der Schilddrüse lehnt sich in seiner Struktur innig an die normale Schilddrüse an. Doch stellt es keineswegs eine eintönige Kopie der gewöhnlichen Bläschenstruktur des fertigen, ausdifferenzierten Organs dar, sondern es wiederholt die verschiedenen Entwicklungsstufen der Schilddrüse, so daß wir in den Adenomen Ebenbilder aus allen Stadien der Organogenese antreffen. Hieraus und aus dem häufigen Vorkommen regressiver Prozesse erklärt sich die makro- und mikroskopische Vielgestaltigkeit der Adenome, welche auch einem geübten Kenner stets wieder neue Bilder zu Gesicht bringt.

Aber noch in einer anderen Richtung ist das Studium der Adenome interessant. Die Häufigkeit und das Wachstum dieser Tumoren steht nämlich in unverkennbarem Zusammenhang mit einer endemisch verbreiteten Noxe, welche, wenn sie uns auch noch zum großen Teil unbekannt ist, doch bestimmend für die Entstehung und das Wachstum der Schilddrüsengeschwülste ist.

Die Adenome der Thyreoidea sind also hauptsächlich eine Erscheinungsform des endemischen Kropfes und wegen ihrer Knotenform als Struma nodosa schon lange in der Literatur bekannt.

In Kropfländern ist das Adenom, meistens als multipel angelegte Geschwulst, sogar die alltägliche Form des Kropfes, welche wegen ihrer klinisch stärker hervortretenden Symptome vor allem auch das Interesse der Chirurgen in Anspruch nimmt.

Um einen annähernden Begriff von der Häufigkeit der Struma nodosa in Kropfländern zu erhalten, habe ich nach den Protokollen der Jahre 1913 und 1914 die Fälle von Struma nodosa zusammengestellt, welche während dieses Zeitraums im Berner pathologischen Institut zur Sektion kamen. Es sind im ganzen 696 verwertbare Fälle, bei denen sich genaue Angaben über den Zustand der Schilddrüse vorfinden. Von diesen waren 445 mit Adenomen

Alter Jahre	Zahl der Individuen	Normale Schilddrüse		Struma diffusa		Struma nodosa	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀
1—10	106	12 11,3%	8 7,6%	50 47,1%	34 32,1%	—	2 1,9%
11—20	60	3 5,0%	2 3,3%	17 28,3%	16 26,7%	13	9 15,0%
21—30	92	7 7,6%	1 1,1%	14 15,2%	8 8,7%	30	32 34,8%
31—40	105	9 8,6%	4 3,8%	6 5,7%	7 6,7%	36	43 40,9%
41—50	98	7 7,1%	—	12 12,3%	2 2,0%	44	33 33,7%
51—60	106	7 6,6%	1 0,9%	12 11,3%	2 1,9%	50	34 32,1%
61—70	81	3 3,7%	—	4 5,0%	—	44	30 37,0%
71—80	40	3 7,5%	—	—	—	21	16 40,0%
81—90	7	—	—	—	—	6	1 14,3%
91—100	1	—	—	—	—	85,7%	1 100,0%

behaftet, d. h. 63,9⁰/₀. Erheblich höher, nämlich 79,4⁰/₀, ist der Prozentsatz, wenn nur die Erwachsenen im Alter von über 20 Jahren in Berechnung gezogen werden.

In Wirklichkeit dürfte aber die Struma nodosa im kropfbefallenen Teil des Kantons Bern noch häufiger sein, als aus diesen Zahlen hervorgeht, denn die Personen, welche im Berner pathologischen Institut zur Sektion kommen, stammen zum Teil aus kropffreien Gegenden, nämlich aus dem Jura und aus kropffreien Regionen Italiens.

Bei Frauen ist die Struma nodosa erheblich häufiger als bei Männern; bei letzteren beträgt der Prozentsatz im erwachsenen Alter 73,3, während er beim weiblichen Geschlecht auf 88,4 ansteigt. Dieser Unterschied ist wohl auf die innigen Beziehungen zurückzuführen, welche zwischen Schilddrüse und weiblichen Geschlechtsorganen bestehen und eine besondere Disposition zur Kropfbildung hervorrufen. Wenigstens darf angenommen werden, daß die während der Gravidität nachweisbare Epithelwucherung der Entstehung von Adenomen günstig ist. Beim männlichen Geschlecht dürfte die funktionelle Verknüpfung zwischen Genitalien und Schilddrüse entweder nicht so innig sein, oder, was wahrscheinlicher ist, die funktionellen Anforderungen an die Schilddrüse sind geringer.

Das Lebensalter, in welchem die Struma nodosa auftritt, ist sehr verschieden, wenn man ausschließlich das erste Auftreten klinischer Symptome berücksichtigt. Doch ist bei der Häufigkeit, mit welcher sie schon zur Zeit der Pubertät beobachtet wird, anzunehmen, daß viele Kropfknoten schon im späteren Kindesalter entstehen, lange bevor sie der klinischen Diagnostik zugänglich sind. Dafür sprechen auch die später zu erwähnenden Untersuchungen von HITZIG und MICHAUD. Tatsächlich werden vom 10. Lebensjahre an und manchmal schon vorher Kropfknoten oft gesehen, und nicht gar selten werden sie schon so groß, daß sie die Operation nötig machen. So hat NICOLSKY einen Fall von Struma nodosa bei einem 8jährigen Knaben beschrieben, bei dem mehrere Knoten, darunter zwei von 5 cm Durchmesser, vorhanden waren. Der Anamnese nach war der Kropf kongenital. Ich selbst habe einmal bei einem 2jährigen Kinde schon einen kleinen Knoten gesehen. Doch ist es in den meisten Fällen von sog. kongenitalem Adenom sehr unwahrscheinlich, daß die Kropfknoten wirklich angeboren waren. Vielmehr wird sich die Struma nodosa auf dem Boden einer angeborenen Struma diffusa entwickelt haben, denn meines Wissens ist ein sicheres Adenomknötchen beim Neugeborenen erst einmal von HUECK beobachtet worden. Es handelte sich um ein abgekapseltes Knötchen von 0,5 mm Durchmesser, das ganz aus zweireihigen, leeren Schläuchen zusammengesetzt war.

Nach der Pubertät scheint die Zahl der knotigen Kröpfe noch immer zuzunehmen, und so erreicht die Struma nodosa ihre größte Häufigkeit im Greisenalter. Es ist zwar möglich, daß ein Teil dieser Kropfknoten schon im Kindesalter in seiner ersten Anlage vorhanden ist und erst nach der Pubertät durch spät einsetzendes Wachstum manifest wird, doch werden Anfangsstadien von Adenomen auch noch im späteren Alter angetroffen.

Über die Zunahme der Struma nodosa nach der Pubertät geben folgende Zahlen aus meiner oben erwähnten Zusammenstellung Auskunft:

Von den Leichen zwischen	10	und	20	Jahren zeigten	36,7 ⁰ / ₀	eine Struma nodosa
„ „ „ „	20	„	30	„ „	67,4 ⁰ / ₀	„ „ „
„ „ „ „	30	„	40	„ „	75,2 ⁰ / ₀	„ „ „
„ „ „ „	40	„	50	„ „	78,6 ⁰ / ₀	„ „ „
„ „ „ „	50	„	60	„ „	79,3 ⁰ / ₀	„ „ „
„ „ „ „	60	„	70	„ „	91,3 ⁰ / ₀	„ „ „
„ „ „ „	70	„	80	„ „	92,5 ⁰ / ₀	„ „ „
„ „ „ „	80	„	90	„ „	100,0 ⁰ / ₀	„ „ „

Nach dem 20. Lebensjahr ist also in Bern weit mehr als die Hälfte der Bevölkerung mit einer Struma nodosa behaftet, und nach dem 60. Jahr ist eine Schilddrüse ohne Adenomknoten eine seltene Ausnahme. CLERC, welcher eine größere Zahl von Berner Drüsen bei Individuen von über 50 Jahren genau untersuchte, fand sogar sämtliche Drüsen knotenhaltig.

Mit diesen Zahlen stimmen auch die Beobachtungen KLOEPELS überein, der in einer anderen Kropfgegend, nämlich in Freiburg i. Br., ebenfalls einen sehr großen Prozentsatz adenomhaltiger Drüsen fand, nämlich nach dem 50. Jahr 81%. Nach HEILMANN sind im westlichen Erzgebirge und östlichen Vogtland in 40% aller Leichenschilddrüsen Knoten vorhanden und bei Leuten nach dem 50. Jahr sogar in 70%. Sie sind freilich manchmal mikroskopisch

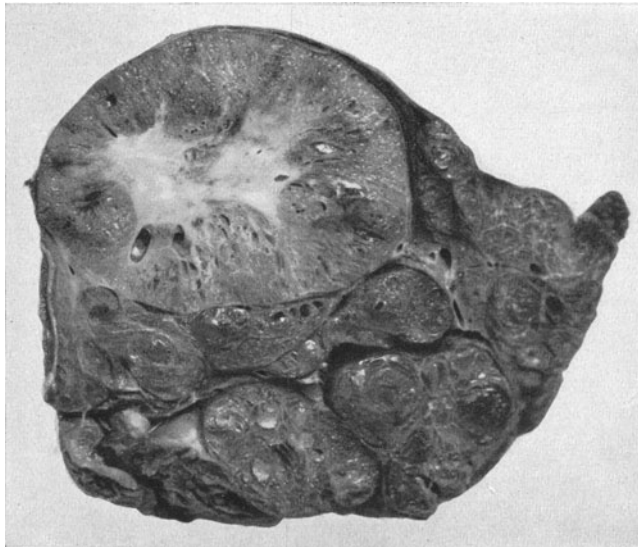


Abb. 36. Struma nodosa colloides mit zahlreichen Knoten. Im Zentrum des größten Knotens hyaline Degeneration. (Präparat und Photographie von Prof. DE QUERVAIN, Chirurgische Klinik, Bern.)

klein und treten am häufigsten zwischen dem 30. und 40. Jahre auf, selten schon während der Pubertät. In kropffreien oder kropfarmen Gegenden sind hingegen, wie Untersuchungen von KLOEPEL, DAVIDSOHN, CLERC, HUECK und mir ergeben haben, die Adenome bedeutend seltener, und namentlich bleiben sie im allgemeinen sehr klein. Immerhin findet man zwischen dem 30. und 50. Jahr auch hier bis zu 50% der Fälle positiv, und nach CLERC sind nach dem 50. Jahr sogar 72% der Drüsen aus der norddeutschen Tiefebene und Küstengegend knotenhaltig. Gewisse Endemien des Tieflandes können sogar sehr große Knotenkröpfe aufweisen (Gegend von Utrecht nach JOSSELIN-DE JONG).

Sicher ist, daß die Häufigkeit der Adenome mit steigendem Alter zunimmt. Ihre Entstehung kann in allen Lebensaltern stattfinden, fällt aber in Kropfgegenden durchschnittlich auf einen viel früheren Zeitpunkt als in kropffreien Gegenden.

Die Größe der Adenome schwankt innerhalb sehr weiten Grenzen. Die kleinsten, die ungefähr die Größe eines normalen Schilddrüsenläppchens erreichen, haben einen Durchmesser von $\frac{1}{2}$ –1 mm, während auf der anderen Seite mannskopfgröße Knoten vorkommen. Doch sind solche monströse Knoten keine

reinen Adenome, sondern fast ausnahmslos Zysten, die ihre Entstehung sekundären Veränderungen, namentlich Blutungen in Adenomen verdanken. Reine Adenome erreichen meistens nur einen Durchmesser von 5–6 cm, am häufigsten trifft man solche von $\frac{1}{2}$ –4 cm Durchmesser.

Ebenso wechselnd ist die Zahl der Adenome in ein- und derselben Schilddrüse. Im allgemeinen sind solitäre Adenome in Kropfgebenden selten, viel häufiger



Abb. 37. Struma nodosa mit einem Knoten im Isthmus und starker Vergrößerung der Seitenlappen.

treten sie multipel, und zwar meistens zu mehreren in einem Lappen auf (Abb. 36). Oft sind beide Seitenlappen von einer großen Zahl von Knoten durchsetzt. Die Zahl der Knoten kann so groß sein, daß zwischen ihnen nur noch schmale Septen von stark atrophischem Schilddrüsengewebe übrig bleiben, in welchem die Lappchenzeichnung nur schwer sichtbar ist. Man begegnet diesem Bild hauptsächlich bei älteren Individuen. Dabei ist das Aussehen der Knoten oft durchaus nicht gleichartig, sondern es können wachsende und sekundär degenerierte Adenome dicht nebeneinander liegen und auch die verschiedenen histologischen Typen, die im folgenden beschrieben werden sollen, kommen nebeneinander im selben Drüsenlappen vor.

In bezug auf die Lokalisation der Knoten in der Schilddrüse kann ich die von HITZIG, MICHAUD und KRÄMER angeführte Tatsache bestätigen, daß die unteren Pole der Seitenlappen öfter und stärker von Adenomen durchsetzt sind, als die oberen Pole. Nicht selten sieht man die oberen Pole gänzlich von Adenomen verschont oder es sind hier wenigstens die Knoten kleiner, als in den unteren Polen. Nach

meinen Erfahrungen sind die Knoten im rechten Lappen oft etwas zahlreicher und größer als im linken Lappen, während HUECK eine ziemlich gleichmäßige Beteiligung beider Lappen fand. Auch der Isthmus ist recht häufig der Sitz eines Knotens (Abb. 37).

2. Einteilung der Adenome.

Die Adenome treten makro- und mikroskopisch in so zahlreichen Erscheinungsformen auf, daß eine Sonderung in mehrere Unterabteilungen geboten ist. Doch ist es bei den zahlreichen Übergängen, welche von einer Form zu einer

anderen hinüberleiten, sehr schwierig, eine strenge Scheidung vorzunehmen, und ich bin mir vollkommen bewußt, daß bei der nachfolgend gegebenen Einteilung die Heraushebung einzelner Typen etwas Willkürliches an sich hat. Denn die gemeinsame Matrix aller Kropfknoten ist das Schilddrüsengewebe, und wenn sich dieses auch nach verschiedenen Richtungen weiter zu entwickeln vermag, so sind den verschiedenen Formen doch viele gemeinsame Züge eigen, und sie können daher nur nach dem unbedingten Vorherrschen der einen oder anderen histologischen Formation voneinander getrennt werden.

Als einfachstes Einteilungsprinzip ist von alters her das makroskopische Aussehen der Adenome in Gebrauch gewesen. So unterscheidet VIRCHOW in seiner Geschwulstlehre den weichen Drüsenkropf, den Faserkropf und den Gefäßkropf und schließt an den Drüsenkropf als weitere Entwicklungsstadien desselben den Gallert- und den Zysten- kropf an. Eine ähnliche Einteilung gibt GUTKNECHT, der auch die histologischen Eigentümlichkeiten der verschiedenen Formen in Betracht zieht. Er unterscheidet:

1. Knoten mit vorwiegender Entwicklung des Drüsengewebes.
2. Knoten mit hyaliner Degeneration des Stromas und der Gefäße im Zentrum und den mannigfachsten Drüsenformen in der Peripherie.
3. Knoten mit fibrösem Zentrum und peripherischer Drüsenschicht.
4. Vaskuläre Form.
5. Zysten.

Auf die WÖFLERsche Einteilung, welche den Begriff der Struma nodosa gar nicht kennt, kann ich hier nicht näher eingehen. Die Begriffe Hypertrophie und Adenom sind hier so durcheinandergewürfelt, daß die WÖFLERsche Nomenklatur höchst unklar bleibt, wie schon GUTKNECHT hervorgehoben hat. Hier sei nur so viel bemerkt, daß WÖFLER als Adenom nur solche Tumoren gelten läßt, welche nach seiner Meinung aus Resten embryonaler Drüsenzellen hervorgehen und daß sein „fötale Adenom“ sicher zur Struma nodosa gehört. Konsequenter ist die Einteilung von BÉRARD und ALAMARTINE, welche drei Typen des Adenoms unterscheiden, nämlich einen embryonalen, einen fötalen und einen vesikulären adulten Typ. Unsere eigene Einteilung weist manche Berührungspunkte mit diesen Gruppen auf.

Schon VIRCHOW hatte erkannt, daß gewisse Formen, wie z. B. der Faser- und Zysten- kropf, auf sekundären Veränderungen in Kropfknoten beruhen, und dasselbe geht aus den eingehenden histologischen Untersuchungen GUTKNECHTS hervor. Spätere Forscher, z. B. WÖFLER, haben deshalb die sekundären Veränderungen, welche sich zum größten Teil im Stroma der Knoten abspielen, von den primären Kropfbildungen getrennt, und ich muß es ebenfalls als zweckmäßig erachten, sie einer gesonderten Besprechung zu unterziehen, da sie für die epithelialen Formationen, denen, wie bei der normalen Organentwicklung, die eigentliche Gestaltungskraft innewohnt, nicht maßgebend sind. Sie treten in Adenomen, deren ursprüngliche Struktur recht verschieden ist, in ganz gleicher Weise auf, so daß also ein näherer genetischer Zusammenhang zwischen den einzelnen primären Kropfformen und den sekundären Veränderungen nicht anzunehmen ist. Die Mischformen, welche sekundär durch Umwandlungsprozesse des Stromas entstehen, sind den primären Formen nicht gleichwertig und dürfen ihnen in der Systematik nicht ohne weiteres an die Seite gestellt werden. Ich schließe mich in dieser Hinsicht WÖFLER an und bespreche die sekundären Veränderungen der Kropfknoten gesondert.

Wir können bei der Struma nodosa wie bei der Struma diffusa eine parenchymatöse und eine kolloide Form unterscheiden, wobei jedoch die letztere in manchen Fällen nur ein weiteres Entwicklungsstadium der ersteren sein dürfte. Doch empfiehlt es sich, diese beide Formen auseinander zu halten, weil sie schon makroskopisch meist leicht zu erkennen sind und weil es knotige Kolloidstrumen gibt, die von Anfang an durchaus charakteristisch gebaut sind.

Die Unterabteilungen ergeben sich aus dem histologischen Typus.

Danach ist unsere Einteilung der Adenome folgende:

1. Parenchymatöse Formen.
 - a) Trabekuläres Adenom.
 - b) Tubuläres Adenom.
 - c) Kleinfollikuläres Adenom.
2. Kolloide Formen.
 - a) Einfaches großfollikuläres Adenom.
 - b) Papilläres großfollikuläres Adenom.

MASSON faßt das klein- und großfollikuläre Adenom unter dem Namen „vesikuläres Adenom“ zusammen.



Abb. 38. Struma nodosa mit zwei Knoten, der obere rein parenchymatös mit frischer zentraler Blutung.

a) Parenchymatöse Formen.

Ihr Hauptmerkmal ist das quantitative Überwiegen der epithelialen Elemente gegenüber dem Sekretionsprodukt einerseits und dem Stroma andererseits.

Makroskopisch verhalten sich die trabekuläre, tubuläre und kleinfollikuläre Form nicht wesentlich verschieden.

Sie treten in Form von gut abgegrenzten Knoten auf (Abb. 38) und können einen Durchmesser von mehreren Zentimetern erreichen. Sie quellen auch auf dem Durchschnitt ganz bedeutend über das normale Schilddrüsengewebe hervor und bekunden hierdurch, daß sie infolge ihres fortschreitenden Wachstums unter einer stärkeren Spannung stehen als das normale Gewebe. Die Konsistenz ist meistens weich. Das Gewebe der Knoten hat einen gleichmäßigen Bau und läßt die Lappchenzeichnung des normalen Gewebes vermissen. Höchstens ist es von einigen radiären Bindegewebszügen durch-

setzt, die sich gewöhnlich im Zentrum vereinigen. Das Parenchym der Knoten ist von heller Farbe, meistens grauweißlich oder gelblich, bei stärkerem Blutgehalt auch graurot, nur mäßig transparent, nie gallertig. Saft läßt sich von der Schnittfläche nicht abstreifen.

Als Hauptmerkmale der Struma parenchymatosa dürfen demnach die verhältnismäßig geringe Transparenz, der gleichmäßige Bau und die weiche Konsistenz gelten, wodurch diese Strumaform den Charakter einer sehr zellreichen Drüse erhält. Manche Autoren sprechen von einer fleischigen Beschaffenheit.

Das trabekuläre Adenom. Das trabekuläre Adenom zeichnet sich durch das Vorwiegen von soliden Zellsträngen vor anderen Formen aus. Es hat bisher in der Literatur keinen großen Raum eingenommen und dürfte außerhalb der Kropfländer nur wenig bekannt sein. Zwar erwähnen die meisten Lehrbücher das Vorkommen von soliden Zellhaufen und -strängen in den gutartigen Strumen, doch werden diese Formationen mit den Zellschläuchen und kleinen Bläschen in eine Linie gestellt und als Struma parenchymatosa (nach KAUFMANN Struma adenomatosa) bezeichnet. GUTKNECHT beschreibt zwar die soliden Stränge der Strumen sehr genau, benutzt sie aber nicht als Einteilungsprinzip. Bei WÖFLER sind diese Strumen mit der kleinfollikulären Form in einer Gruppe beschrieben, welcher er den mißverständlichen Namen des fötalen Adenoms beilegt. In der französischen Literatur hat MASSON die Bezeichnung „trabekuläres“ Adenom eingeführt.

Ich muß gestehen, daß mir die Aufstellung der trabekulären Struma als einer eigenen Gruppe zuerst bedenklich erschien, namentlich mit Rücksicht auf die zahlreichen Übergänge, welche zur kleinfollikulären Struma hinüberleiten. Aber andererseits weichen die histologischen Eigentümlichkeiten der trabekulären Form in typischen Fällen so sehr von dem großen Heer der übrigen Adenome ab, daß sie doch eine gesonderte Besprechung beanspruchen dürfen. Ja, es ergeben sich manchmal auch so nahe Beziehungen zu gewissen malignen Formen der epithelialen Struma, daß der Histolog, der nur nach den mikroskopischen Bildern urteilen soll, bei der Diagnose in Verlegenheit geraten kann. Gerade wegen dieser Ähnlichkeit mit manchen malignen Strumen halte ich es für praktisch wichtig, die trabekuläre Form der benignen Struma nodosa schärfer zu kennzeichnen und ihr eine eigene Stellung unter den verschiedenen Strumen zuzuweisen.

Eine Eigentümlichkeit des trabekulären Adenoms, die übrigens schon von WÖFLER hervorgehoben wurde, ist sein häufiges Auftreten im jugendlichen Alter. Die Hälfte aller von mir untersuchten Fälle stammt aus dem 2. Lebensjahrzehnt, und drei Fälle sah ich schon bei 12 und 13jährigen Kindern. Bei Erwachsenen tritt das trabekuläre Adenom gegenüber den übrigen Formen deutlich in den Hintergrund, und im höheren Alter scheint es selten zu sein, doch habe ich immerhin bei einem 75jährigen Mann ein großes Adenom von 7 cm Durchmesser gesehen, welches wenigstens teilweise trabekulären Bau aufwies.

Klinisch ist das trabekuläre Adenom durch rasches Wachstum ausgezeichnet, welches häufig subjektive Beschwerden verursacht und operatives Eingreifen nach sich zieht. Infolgedessen wird der trabekuläre Typus vorwiegend beim operativ gewonnenen Material beobachtet, auf dem Sektionstisch ist er relativ selten. Rezidive infolge Entstehung von neuen Knoten scheinen gerade bei Kindern häufig zu sein.

Das histologische Bild wird von soliden Zellsträngen beherrscht, welche aber in Anordnung, Breite und Zellcharakter eine bedeutende Variabilität zeigen. Was den ersten Punkt betrifft, so findet man oft an der Peripherie der Knoten eine radiäre Anordnung der Stränge (Abb. 39), wobei letztere

wie regelmäßige Palissaden senkrecht zur Kapsel stehen. Schräg verlaufende Brücken verbinden weiter nach innen die einzelnen Stränge miteinander. In den zentralen Teilen solcher Knoten wiegt freilich eine mehr netzförmige Anordnung der Stränge vor (Abb. 40), so daß eine weitgehende Ähnlichkeit mit der Struktur der Leber zustande kommt. In anderen Fällen trifft man dieses Netzwerk schon an der Peripherie der Knoten, ja es können sogar einige Stränge in tangentialer Richtung parallel zur Kapsel verlaufen. Dabei handelt es sich aber wahrscheinlich um sekundäre Verschiebungen durch rascher wachsende Teile des Adenoms. Im allgemeinen läßt sich wohl sagen, daß das Wachstum der Stränge hauptsächlich in radiärer Richtung vor sich geht, daß



Abb. 39. Struma nodosa parenchymatosa trabecularis (trabekuläres Adenom). Radiäre Stellung der Epithelstränge unter der Kapsel. 17jähriges Mädchen. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

aber durch ungleich rasches Wachstum an verschiedenen Stellen oder durch stärkeren Widerstand seitens der Kapsel sekundäre Abbiegungen der Stränge zustande kommen können.

Die Breite der Stränge beträgt in meinem Material durchschnittlich $60-75 \mu$, schwankt aber zwischen 45 und 120μ als extremen Werten. Im allgemeinen liegen die breiteren Stränge mehr an der Peripherie als im Zentrum der Knoten. Wie viel Zellen in der Breite eines Stranges enthalten sind, hängt zum Teil von der Größe der Zellen ab; ich habe durchschnittlich $6-8$ gezählt; doch kommen auch Stränge mit nur $2-4$ Zellen und andererseits solche mit $10-12$ Zellen vor. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß eine größere Breite der Stränge, welche 150μ und darüber erreicht, stets den Verdacht auf Malignität erwecken muß, denn meistens zeigt dies eine stärkere Wucherung an. Zu der wuchernden Struma von LANGHANS, welche schon deutlich bösartige Eigenschaften zeigt, ist dann nur noch ein kleiner Schritt.

Die Epithelien, welche die Stränge zusammensetzen, sind kubisch oder polyedrisch (Abb. 41), nur selten haben einzelne Zellen, welche am Rande der Stränge gelegen sind, auch zylindrische Gestalt. Die Zellen liegen in festem Verband, ihre Größe beträgt in den meisten Fällen 7–12 μ im Durchmesser, doch kann in demselben Tumor die Größe der Zellen wechseln, wobei die größeren Zellen gewöhnlich die zentralen Teile bevorzugen und somit die älteren Elemente darstellen.

Die Kerne sind in der Mehrzahl der Zellen bläschenförmig und rund, seltener oval oder länglich; sie besitzen einen Durchmesser von durchschnittlich 7 μ und zeigen keine deutlichen Nukleolen. Chromatinreiche, oft eckige Kerne können zwischen die übrigen eingeschoben sein; sie gehören wahrscheinlich

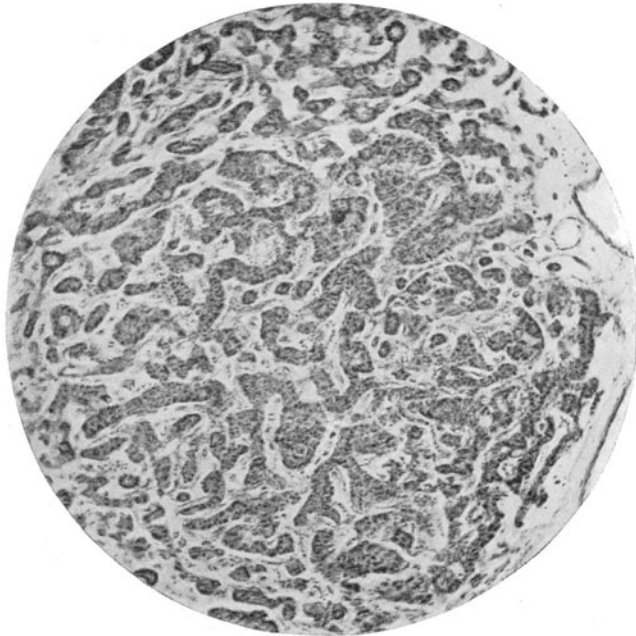


Abb. 40. Struma nodosa parenchymatosa trabecularis (trabekuläres Adenom). Netzförmige Anordnung der Epithelstränge. 24jähriger Mann. (Vergr. 70fach.)

kleinen jungen Zellen an. Mitosen werden auch in frisch operiertem Material nur sehr selten angetroffen. Es ist aber nicht richtig, wenn MASSON behauptet, daß sie in gutartigen Strumen niemals vorkommen.

Stellenweise können sich Kerndegenerationserscheinungen (Pyknose, Karyorrhexis) häufen, meist aber nur in Verbindung mit entsprechenden Veränderungen im Protoplasma. In einem Fall sah ich riesenhafte Kerne mit verklumptem oder zerbröckeltem Chromatin und einem Durchmesser, der das 5–6fache der übrigen Kerne ausmachte.

Das Protoplasma, welches in den meisten Fällen nur in geringer Menge den Kern umgibt, färbt sich im allgemeinen nur mäßig stark oder wenig mit Eosin, bei stärkster Vergrößerung zeigt es eine feinkörnige Beschaffenheit, welche bei der Altmannschen Färbung deutlicher hervortritt. Glykogen soll nach MASSON häufig vorkommen, in meinem Material fehlte es in den meisten Fällen, bei andern fand ich es als feinste Körner in einzelnen Zellen, nur bei

einem 13jährigen kretinischen Mädchen habe ich größere Mengen von Glykogen in den Epithelien angetroffen. In diesem Falle war die Struma rasch gewachsen, und es wird also die Anwesenheit von Glykogen, ähnlich wie bei den bösartigen Neubildungen, wohl hauptsächlich auf vermehrten Stoffwechsel der Geschwulstzellen zurückzuführen sein. Auch Fett ist in wechselnder Menge vorhanden, von feinsten Tröpfchen bis zu großen kernverdrängenden Vakuolen findet man alle Übergänge (Abb. 41). Im allgemeinen kann ich die schon von ERDHEIM geäußerte Ansicht bestätigen, daß die Gesamtmenge des Fettes in der Regel geringer ist als im normalen Gewebe derselben Schilddrüse.

Das Stroma des trabekulären Adenoms ist in den Anfangsstadien der Tumorentwicklung sehr spärlich und setzt sich fast ausschließlich aus sinusoiden



Abb. 41. Struma nodosa parenchymatosa trabecularis (trabekuläres Adenom). Fettvakuolen in den Epithelien. 17jähriges Mädchen. (Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

Kapillaren zusammen, deren Lumina den Spalten zwischen den Epithelsträngen entsprechen. Immerhin sind manchmal an der Außenseite des Endothels feinste, tangential und zirkulär verlaufende Gitterfasern nachweisbar, welche freilich erst bei der Versilberung nach BRELSCHOWSKY sichtbar werden. In den größeren Adenomen treten hingegen gröbere, meist radiär verlaufende Bindegewebszüge auf, deren Entwicklung oft mit dem partiellen Untergang des Parenchyms zusammenhängt oder die Stränge plattdrückt. Eigentümliche Bilder entstehen auch dadurch, daß durch die Ausbildung sehr breiter, hyaliner Balken ein Netzwerk von dünnen, epithelialen Platten, ähnlich den Alveolarsepten einer Lunge, entsteht (Abb. 42). LANGHANS erklärt solche Bilder durch die Kompression von Schläuchen, es ist mir aber wahrscheinlicher, daß hier überhaupt nie ein Lumen bestanden hat und nur solide Stränge und Platten durch das Hyalin zusammengedrückt worden sind.

Die Vaskularisation ist in dem trabekulären Adenom sehr reichlich, denn die Epithelstränge sind, wie Injektionspräparate besonders schön zeigen, von spaltförmigen Kapillaren dicht umspinnen. WÖLFLEDER hat besonderes Gewicht auf die lakunäre Vaskularisation gelegt, welche nach seiner Auffassung dem fötalen Adenom ebenso wie der fötalen Schilddrüse auf einer bestimmten Entwicklungsstufe zukommt und durch sehr weite, geschlängelte Kapillaren mit ampullären Ausbuchtungen charakterisiert sein soll. Aber abgesehen davon, daß das Stadium der lakunären Vaskularisation beim Menschen überhaupt noch nicht sicher nachgewiesen ist, scheinen mir die Kapillarerweiterungen, die tatsächlich oft kleineren und größeren Lakunen entsprechen, viel eher durch örtliche Kreislaufstörungen, insbesondere Stauung, entstanden zu sein, denn



Abb. 42. Struma nodosa parenchymatosa trabecularis (trabekuläres Adenom). Epitheliale Platten durch perivaskuläres Hyalin komprimiert. (Leitz Obj. 7, Ok. I.)

sehr oft trifft man in der Nähe ausgedehnte Blutungen an. Ich kann also die lakunäre Vaskularisation, welche übrigens keineswegs allen trabekulären Adenomen zukommt, nicht als etwas Typisches hinstellen.

Wenn WÖLFLEDER im weiteren sein fötales Adenom von persistierenden embryonalen Drüsenformationen ableitet, so können wir ihm auch nicht bestimmen. Die Genese der Adenome soll unten im Zusammenhang besprochen werden. Hingegen hat WÖLFLEDER (und nach ihm BÉCARD und ALAMARTINE) wohl den richtigen Weg beschritten, wenn er zum Verständnis der Struktur der Adenome den Vergleich mit der embryonalen Schilddrüse heranzieht. Denn gerade das trabekuläre Adenom ahmt in mancher Beziehung ein frühes embryonales Stadium nach, welches wir bei Embryonen von 15–25 mm Länge antreffen. Bei diesen besteht die Schilddrüse noch vollständig aus soliden, gefensternten Platten und Knospen, welche im Schnitt als Stränge erscheinen. Ein Unterschied besteht allerdings darin, daß die Zellstränge beim trabekulären Adenom meistens breiter sind als in der embryonalen Drüse und daß das Stroma weniger zellreich und eher spärlicher ist als dort. Auch die Ausbildung zylindrischer

Stränge an Stelle von Platten entspricht nicht ganz der embryonalen Schilddrüse. In dieser Beziehung äußert sich der selbständige Charakter der Neubildung, die sich nicht streng an die normalen Wachstumsgesetze hält und wegen der rascheren Vermehrung der Epithelien oft zu einem Überwiegen des epithelialen Anteils führt.

Nun schreitet freilich in manchen trabekulären Adenomen die Entwicklung wenigstens an einzelnen Stellen noch weiter fort, wodurch fließende Übergänge zu den beiden nächsten Formen des Adenoms entstehen. Auch hier folgt die Differenzierung den in der normalen Entwicklung vorgezeichneten Bahnen. Innerhalb der soliden Stränge treten Lumina auf, wodurch Schläuche und Bläschen entstehen, in denen sogar die ersten Anzeichen der Sekretion mit Ansammlung von Kolloid sichtbar sind. Die Bildung der Lumina erfolgt wie in der normalen Schilddrüse durch Auseinanderweichen der Epithelien, wobei meistens nicht bloß zwei, sondern drei bis vier Zellen an der Begrenzung des Lumens teilnehmen. Die meisten Bläschen trifft man in den zentralen Teilen der Knoten, wo man manchmal die Stränge von kleinen Lumina siebartig durchlöchert findet oder die jungen Bläschen eines ehemaligen Stranges perlschnurartig aneinander gereiht sieht. Entstehen Schläuche aus den Strängen, so tut sich dies meistens zuerst durch eine Umwandlung der Epithelien kund, welche niedrig zylindrische Gestalt annehmen und sich auf dem Längsschnitt in zwei Lagen zeigen, deren Kerne nach außen gerückt sind. Meistens sind auch die Kerne chromatinreicher als die Kerne der benachbarten Stränge. Das Lumen bildet sich dann wie bei den Bläschen durch Auseinanderrücken der zylindrischen Zellen.

Das tubuläre Adenom. Im tubulären Adenom bilden die Drüsen-schläuche die charakteristische Epithelformation. Freilich sind rein tubuläre Adenome etwas sehr seltenes, hingegen kommen Adenome, bei welchen Schläuche neben soliden Zellsträngen und kleinen Bläschen vorwiegen, etwas häufiger vor, wenn auch lange nicht so häufig, wie das trabekuläre und klein-follikuläre Adenom.

Die Schläuche sind oft sehr lang und verzweigt und haben meist einen gewundenen Verlauf (Abb. 43), so daß es sehr schwer hält, den einzelnen Schlauch im Gewirr der übrigen zu verfolgen. Verbindungen zwischen benachbarten Schläuchen scheinen häufig vorzukommen, so daß, körperlich gedacht, ein zusammenhängendes Röhrensystem mit Teilstücken in den verschiedensten Richtungen entsteht. Hier und da sind freilich auch lange, in einer Ebene verlaufende Schläuche zu sehen, welche seitliche Zweige aussenden oder hier und da ampulläre Erweiterungen ihres sonst engen Lumens zeigen. Auf dem Querschnitt können die Schläuche natürlich wie kleine Bläschen aussehen, doch kann man an dickeren Schnitten oft schon durch Benutzung der Mikrometerschraube den Übergang dieser scheinbaren Bläschen in einen Schlauch feststellen. Dasselbe gilt von zahlreichen Bläschen, welche einem Schlauch knospenartig aufsitzen und mit ihrem Epithel direkt an dasjenige des Schlauches anstoßen. Doch kommen hier und da auch allseitig abgeschnürte Bläschen vor. Ferner können die Schläuche namentlich in den Randteilen der Knoten in solide Stränge übergehen.

Das Epithel der Schläuche ist kubisch oder zylindrisch, wobei im letzteren Fall die Höhe der Zellen bis zu $25\ \mu$ betragen kann bei einer Breite von $7-10\ \mu$. Wiegen die Zylinderzellen vor, so wird man an das Adenoma cylindrocellulare von WÖFLER erinnert. Die Kerne liegen größtenteils basal und in derselben Höhe, doch können einzelne Kerne auch gegen das Lumen gerückt sein. Schmale Ersatzzellen mit länglichen, sehr chromatinreichen Kernen sind hier und da in das Epithel eingefügt. In den übrigen Epithelien sind die Kerne rundlich oder oval, bläschenförmig und besitzen einen Durchmesser von $7-8\ \mu$.

Das Protoplasma enthält gegen das Lumen hin oft helle Sekretvakuolen, so daß die Zellgrenzen scharf hervortreten und auf Flachschnitten ein zierliches Netzwerk von Kittleisten erscheint.

Sekret ist in den Schläuchen nur selten anzutreffen; am ehesten findet man in ampullären Erweiterungen feinkörnige oder homogene, schwer färbare Massen, oft von hellen Vakuolen durchsetzt.

Das Stroma ist spärlich, stark vaskularisiert, hier und da sind größere Gefäße von hyalinem Bindegewebe begleitet. Das ganze Bild des tubulären Adenoms erinnert an die Formationen, wie man sie in der normalen wachsenden Schilddrüse stellenweise antreffen kann. Denn schon vom Ende des 2. Fötalmonats an können — allerdings nur kurze — Schläuche auftreten, und sie erhalten sich unter fortwährender Abschnürung von Bläschen durch das ganze Kindesalter

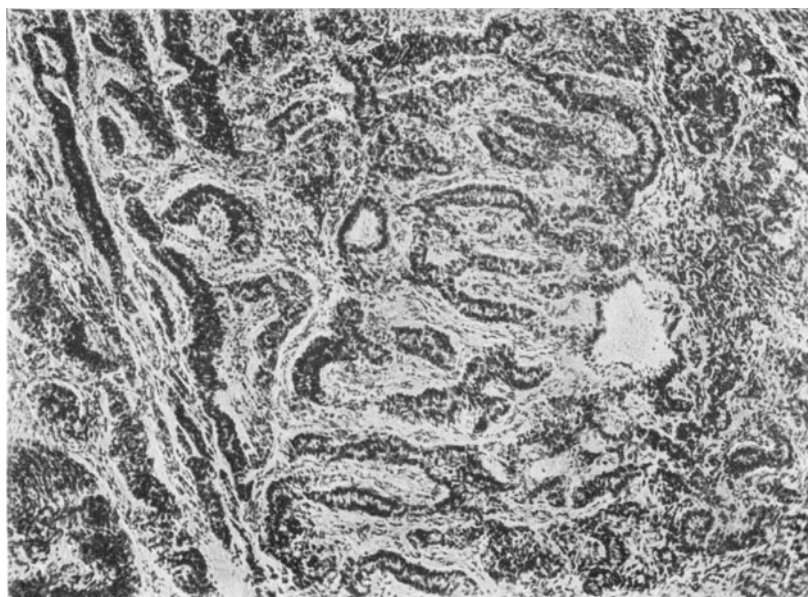


Abb. 43. Struma nodosa parenchymatosa tubularis (tubuläres Adenom). Verzweigte Schläuche mit kubischem oder zylindrischem Epithel. (Vergr. 90fach.)

hindurch. So kann also auch das tubuläre Adenom als stärkere Betonung einer bestimmten Form des Epithelwachstums gelten, welche ihr Vorbild in der normalen Entwicklung hat.

Das kleinfollikuläre Adenom. Das kleinfollikuläre Adenom stellt, verglichen mit der trabekulären und tubulären Form, eine höhere Entwicklungsstufe dar. Immerhin zeigt es noch nicht den Charakter des völlig ausgereiften Schilddrüsengewebes und fällt damit auch noch größtenteils in die Rubrik des WÖLFLENSchen fötalen Adenoms. Denn letzterer Autor betont ausdrücklich, „daß manche Knoten des fötalen Adenoms zum größten Teil aus bereits vollendeten Drüsenbläschen bestehen.“

Das Grundelement des kleinfollikulären Adenoms ist das kleine Bläschen mit deutlichem Lumen und kubischem Epithel (Abb. 44). Wenn die Größe des Lumens auf der einen Seite an die Grenze der Sichtbarkeit herabsinkt, so erreicht sie auf der anderen Seite das mehrfache

eines Zelldurchmessers. Es erscheint natürlich sehr willkürlich, eine obere Grenze für die Größe des Lumens festzusetzen und damit das kleinfollikuläre Adenom vom großfollikulären scharf zu trennen. Manchmal wird man gar nicht imstande sein, ein Adenom in die eine oder andere Gruppe einzureihen, da die Größe der Bläschen zu sehr wechselt; doch trifft man auch wieder ganz reine Typen an. Ich bezeichne diejenigen Adenome als kleinfollikulär, bei welchen die große Mehrzahl der Bläschen einen Durchmesser von höchstens 75μ aufweist (Lumen und Epithel).

Auf der anderen Seite bestehen, wie schon oben betont, fließende Übergänge zum trabekulären und tubulären Adenom, und es kommen fast in jedem kleinfollikulären Adenom Stellen vor, wo noch solide Stränge und Zellhaufen

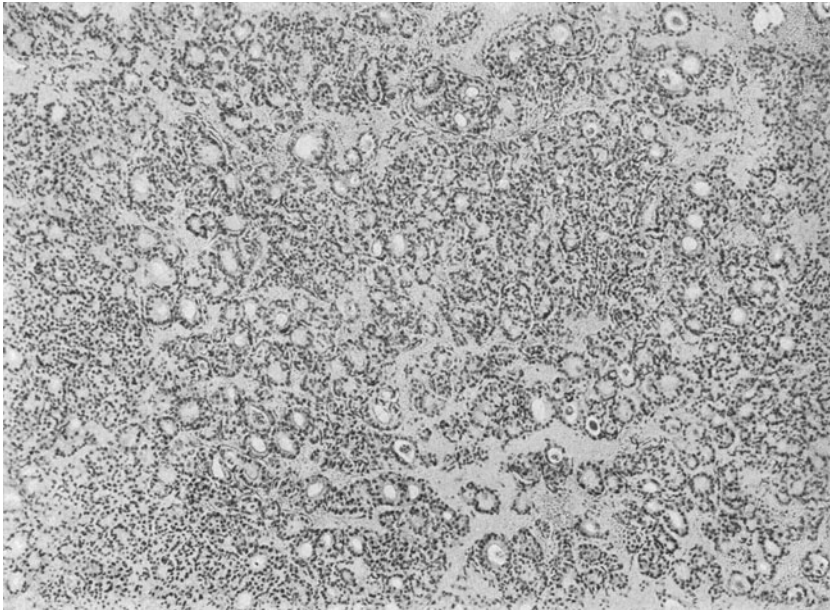


Abb. 44. Struma nodosa parenchymatosa microfollicularis (kleinfollikuläres Adenom). 17jähriger Knabe mit Hypothyreose. (Vergr. 100fach.)

vorhanden sind, die aber allmählich in das höher differenzierte Gewebe übergehen. Ebenso sind Schläuche nicht gar selten.

Was die Anordnung der Bläschen betrifft, so liegen sie meistens in gleichmäßiger Verteilung dicht nebeneinander, doch findet man nicht selten auch längliche oder eckige Territorien von Bläschen, die durch ihre dichtere Lagerung ihre gemeinsame Abkunft aus einem früher soliden Strang kundgeben, obschon die einzelnen Bläschen durch ein feines Stroma schon völlig isoliert sind. Ferner begegnen uns oft auch die schon erwähnten, perlschnurartig zusammenhängenden Bläschen (Abb. 45), die ebenfalls aus ein- und demselben Strang hervorgegangen sind. Es ist jedoch zu betonen, daß im Gegensatz zum normalen Schilddrüsengewebe eine Einteilung der Bläschen in regelmäßige Läppchen fehlt. Wohl treten in den größeren Adenomen einige breitere, bindegewebige Septen auf; doch verlaufen sie meist radiär und grenzen nur sehr ungleich große Sektoren von Drüsengewebe ab.

Die Form der Bläschen ist wie im normalen Schilddrüsengewebe meist kuglig oder ovoid, doch trifft man hier und da auch buchtige Formen, bei denen die Wand in Falten gelegt zu sein scheint. Ferner können einzelne enge Schläuche zwischen die Bläschen eingelagert sein, und manche münden auch in Bläschen aus, so daß flaschenförmige Hohlräume entstehen.

Mit der lebhaften Epithelwucherung in diesen Adenomen hängt es wohl zusammen, daß sehr häufig kleine Bläschen mit soliden Zellhaufen direkt zusammenhängen oder daß letztere sproßartig der Wand eines Bläschens aufsitzen. Es läßt sich dann meistens nicht sicher entscheiden, ob das Bläschen oder der Epithelhaufen die jüngere Bildung ist. Immerhin wird man, wenn inmitten fertiger Bläschen solche mit soliden Höckern vorkommen, annehmen

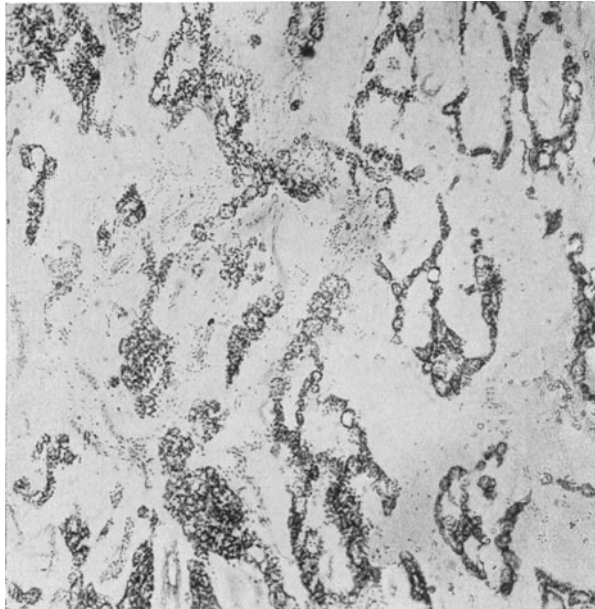


Abb. 45. Struma nodosa parenchymatosa microfollicularis (kleinfollikuläres Adenom). Perlschnurartige Anordnung der Bläschen. Reichliches hyalines Stroma. (Vergr. 80fach.)

dürfen, daß letztere durch Sprossung aus dem Bläschenepithel entstanden sind. Solche Sprossen entwickeln sich dann durch Lumenbildung und Abschnürung zu selbständigen Bläschen, und auch aus den Schläuchen können durch Abschnürung kleiner Teile Bläschen entstehen. Wir finden also die gleichen Epithelbildungen und Wachstumsprozesse wie in der späteren fötalen Periode und während des Kindesalters.

Das Epithel der Bläschen ist meistens kubisch, seltener niedrig zylindrisch. Die Zellen wechseln in ihrer Größe, zeigen aber in demselben Adenom nur geringe Unterschiede. Ich habe meist einen Durchmesser von 9–10 μ gefunden. Die Kerne messen durchschnittlich 7 μ und verhalten sich im übrigen gleich wie im trabekulären Adenom. Sehr oft sind die Kerne in den Epithelien eines Bläschens etwas nach außen gerückt, so daß nach dem Lumen zu ein breiterer Protoplasmasaum frei wird, welcher sich durch seinen Reichtum an Granula auszeichnet. Die Altmannsche Färbung deckt oft eine große Zahl feiner Körnchen auf, welche zum Teil auch ins Lumen abgestoßen werden und dort im Sekret wohl eine Zeit

lang suspendiert bleiben, wie es LOBENHOFFER beschrieben hat. Ferner sind Fettkörnchen in wechselnder Menge anzutreffen; manchmal sind sie so reichlich, daß sie den Kern verdecken und einzeln den Durchmesser eines Kernes erreichen. Wenn auch die ERDHEIMSche Regel, wonach die Adenome einen geringeren Fettgehalt aufweisen als das entsprechende Schilddrüsengewebe, im allgemeinen zutrifft, so gibt es doch auch Ausnahmen, welche wahrscheinlich durch die schlechten Kreislaufverhältnisse verursacht sind. Solche Adenome fallen dann schon makroskopisch durch ihre gelbliche Farbe und die starke Trübung des Gewebes aus. Glykogen habe ich in der Mehrzahl der kleinfollikulären Adenome vermißt oder nur in Spuren angetroffen, ab und zu kommt es aber auch in sehr großen Mengen vor, so daß also in systematischer Beziehung auf den Glykogengehalt kein Wert zu legen ist.

Das Kolloid, welches in den kleinfollikulären Adenomen enthalten ist, hat meistens dünnflüssigen Charakter, was auch durch seine geringe Färbbarkeit mit Eosin bewiesen wird. Oft wird es durch die Fixationsmittel in feinkörniger Form ausgefällt, oder es zeigt kleinere und größere helle Vakuolen. Seltener begegnet man stark glänzenden runden oder ovalen Schollen, welche sich mit Hämatoxylin färben und meistens von eosinophilem Kolloid umgeben sind, und ausnahmsweise füllen solche basophile Schollen auch das ganze Lumen des Follikels aus. MASSON sah auch rhomboedrische, azidophile Kolloidkristalle, L. R. MÜLLER beschreibt Sphärokristalle.

Über das Stroma ist nicht viel zu sagen. In kleinen Adenomen und in den Randteilen der großen ist es sehr spärlich. Zahlreiche Kapillaren umspinnen die Follikel und sind von feinen Gitterfasern begleitet. Bei vielen Adenomen habe ich den Eindruck gewonnen, daß die Kapillaren mehr spaltförmig, sinusoid als zylindrisch sind; denn man begegnet auch bei guter Injektion selten runden Querschnitten der Kapillaren.

Das Wachstum erfolgt in manchen Adenomen regelmäßig in radiärer Richtung, wobei an der Peripherie des Knotens die jüngeren Formationen — sehr kleine Bläschen und manchmal auch solide Stränge — vorwiegen, während nach dem Zentrum die Größe der Bläschen etwas zunimmt. Doch trifft das letztere durchaus nicht immer zu, indem manche kleinfollikuläre Adenome eine fast durchwegs gleichmäßige Bläschengröße zeigen und auf eine bestimmte Größe geradezu eingestellt zu sein scheinen. Es erinnert dies an die Entwicklung normaler drüsiger Organe, bei denen auch bei der Bildung gewisser Formbestandteile bestimmte Maße nicht überschritten werden. Es ist also durchaus nicht gesagt, daß bei zunehmendem Wachstum eines kleinfollikulären Adenoms ein großfollikuläres entstehen müsse, vielmehr verharren auch sehr große Knoten oft bei dem kleinfollikulären Typus. Es geht dies auch daraus hervor, daß hier und da die zunehmende Sekretanhäufung in den kleinen Bläschen zur Abplattung des Epithels führt, jedoch nicht zur Zellteilung und aktiven Vergrößerung des Bläschens. Dabei erfährt das Kolloid oft auch eine Eindickung und wird zum Teil basophil, was wohl mit dem Stillstand der Sekretion zusammenhängt.

Bei einigen kleinfollikulären Adenomen habe ich jedoch kein gleichmäßiges Wachstum, sondern mehrere Wachstumszentren gesehen, wobei sich in einem größeren Knoten mehrere sekundäre, kleine Knoten entwickeln, welche oft einen verschiedenen Bau zeigen. Zum Beispiel können die einen trabekulär, die anderen kleinfollikulär sein, und im Zentrum jedes sekundären Knötchens trifft man dann die ältesten Formationen, meist größere kolloidhaltige Bläschen an, während die Peripherie aus Keimmaterial besteht. Durch radiäres Wachstum der sekundären Knötchen können auch Teile benachbarter Knötchen, sowie das

Drüsengewebe zwischen den einzelnen Knötchen komprimiert werden, so daß das ursprüngliche Gewebe mannigfaltige Verschiebungen erfährt.

Großzelliges Adenom. Im Anschluß an das kleinfollikuläre Adenom soll noch eine seltene Strumaform besprochen werden, die durch die bedeutende Größe der Zellen eigentümlich erscheint. Sie ist bereits von LANGHANS als besondere Form beschrieben und von ihm als großzellige, kleinalveoläre Struma unter die malignen, epithelialen Strumen eingereiht worden. Da aber dieselbe Geschwulst wohl ebenso oft als vollkommen gutartige Bildung erscheint, so soll sie auch hier ihren Platz finden.

Das Hauptgewicht ist auf die Größe und Beschaffenheit der Epithelien zu legen, denn die Kleinheit der Alveolen ist nicht überall auffallend. In einem Fall von LANGHANS habe ich sogar Stellen gesehen, wo die Größe der meisten Bläschen 150μ und darüber beträgt. An den Epithelien hingegen ist neben ihrer Größe ($15-30 \mu$) vor allem die dunkle Beschaffenheit des Protoplasmas höchst charakteristisch. Sie ist hervorgerufen durch eine sehr dichte und sehr feine Körnelung und stärkere Färbbarkeit mit Eosin. Letztere ist freilich bei Fixation in Alkohol viel stärker ausgesprochen als bei Formolfixation. LANGHANS hat die Zellen dieser Struma in sehr anschaulicher Weise mit Leberzellen verglichen, mit denen sie meistens die ziemlich großen, bläschenförmigen Kerne teilen. Doch kommen häufig auch kleine dunkle Kerne vor, ja es gibt Knoten, in denen die Kerne fast durchwegs hochgradig pyknotisch sind. In solchen Fällen ist man versucht, an eine Koagulationsnekrose infolge von Kreislaufstörungen zu denken, wobei auch die dichte Granulierung und sehr starke Färbbarkeit mit Eosin als regressive Erscheinungen zu deuten wären, entsprechend den Veränderungen im anämischen Niereninfarkt. Fett ist im Protoplasma meist nur in Form spärlicher, feinsten Tröpfchen zu finden, hingegen habe ich in einem Fall nicht unerhebliche Mengen Glykogen gesehen, allerdings auch nur in kleinen Zellgruppen und ähnlich wie in den Leberzellen feintropfig im Protoplasma verteilt. Manchmal trennen feine Spalten die einzelnen Zellen, was jedoch Kunstprodukt sein dürfte, denn meistens bilden sie sehr feste Verbände, oft ohne deutliche Zellgrenzen.

In der Anordnung der Zellen ist das großzellige Adenom durchaus nicht an eine bestimmte Formation gebunden, vielmehr begegnen uns alle Übergänge von schmalen, soliden Zellsträngen bis zu kleineren und größeren Bläschen (Abb. 46). Ich muß jedoch sagen, daß der trabekuläre Typus der häufigste ist, wobei 2—6 der großen Zellen in der Breite eines Stranges gezählt werden können. Auch die von LANGHANS beschriebenen kleinen, rundlichen Zellhaufen kommen vor, obwohl sie zum Teil nur Durchschnitte durch Stränge sind. In den Bläschen liegt Kolloid, das sich in keiner Beziehung von dem gewöhnlichen Schilddrüsenkolloid unterscheidet (Abb. 46).

Die Verhältnisse des Stromas sind gleich wie bei den kleinzelligen Formen, auch hier sind die größeren Bläschen, ähnlich wie die reifen Schilddrüsenbläschen, allseitig vom Bindegewebe umschlossen.

Besteht nun die Eigentümlichkeit dieser Strumen in dem Charakter der Zellen, so erhebt sich vor allem die Frage nach ihrer Abstammung. Lassen sie sich vom Schilddrüsenepithel ableiten oder nehmen sie ihren Ursprung von Zellkomplexen, die der Schilddrüse ursprünglich fremd sind, aber zu ihr im Verlaufe der Entwicklung in enge räumliche Beziehungen treten? Als derartige epitheliale Organe kommen die Epithelkörperchen und der post- oder ultimobranchiale Körper in Betracht. Intrathyreoidale, versprengte Zellhaufen der Parathyreoidea sind ja ziemlich häufig gesehen worden (GETZOWA, MICHAUD) und auf die Vereinigung des postbranchialen Körpers mit der Schilddrüsenanlage wurde oben schon hingewiesen.

Was nun die Parathyreoidea betrifft, so kommen hier höchstens die oxyphilen Zellen in Betracht, die sich durch ihre dichte Granulierung und die starke Färbbarkeit mit Eosin auszeichnen. Auch besitzen sie einen kleinen, runden, chromatinreichen Kern, wie er in den großen Zellen unserer Adenome öfters auch zu sehen ist. Immerhin bleiben sie in ihrer Größe doch beträchtlich hinter den Adenomzellen zurück, und angesichts der Tatsache, daß diese Zellen auch im normalen Epithelkörperchen nur in spärlicher Zahl auftreten und bei jüngeren Individuen sogar sehr selten sind, wird man kaum geneigt sein, sie zum Ausgangspunkt der großzelligen Adenome zu machen.

Von GETZOWA und zögernd auch von LANGHANS wird hingegen der postbranchiale Körper zur Erklärung des eigentümlichen Zelltypus der großzelligen



Abb. 46. Großzelliges Adenom mit soliden Zellsträngen und kleinen, kolloidhaltigen Bläschen. 32jährige Frau. (Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

Adenome herangezogen, und GETZOWA bezeichnet deshalb die großzellige Struma als Struma postbranchialis. Die Benennung gründet sich auf die histologische Übereinstimmung zwischen den Zellen des Schilddrüsenadenoms und den Zellhaufen des postbranchialen Körpers, sowie eines Knötchens, das von GETZOWA ebenfalls vom postbranchialen Körper abgeleitet wurde. Es wird namentlich auf die Größe der Zellen, auf ihre dichte, feine Granulierung und die starke Färbbarkeit mit Eosin Gewicht gelegt.

Bei Vergleichung des großzelligen Adenoms mit den Kanälchen des postbranchialen Körpers in meinem Fall von Athyreosis habe ich nun auch im Aussehen der Zellen eine weitgehende Ähnlichkeit gefunden, die hauptsächlich auf der starken Färbbarkeit des Protoplasmas beruht. Die Zellen des postbranchialen Körpers sind freilich etwas kleiner als die des Adenoms ($8-10 \mu$), worauf ich aber bei dem Unterschied im Alter der betreffenden Individuen nicht viel Gewicht legen möchte. Hingegen möchte ich darauf aufmerksam machen, daß im postbranchialen Körper auch Zellen mit ganz hellem, ungefärbtem Protoplasma

vorkommen und andererseits nach der Beschreibung von GETZOWA auch synzytiumartige Zellverbände. Also auch hier dieselbe Variabilität der Zellen wie im Epithelkörperchen.

Wollen wir also das großzellige Adenom vom postbranchialen Körper ableiten, so kommt als Ausgangspunkt nur eine bestimmte Zellform des letzteren in Betracht. Bevor wir uns zu einer derartigen Annahme entschließen, muß jedoch die Frage erwogen werden, ob denn die großzelligen Adenome unmöglich mit dem Schilddrüsenepithel in genetischer Beziehung stehen können. Diese Frage hat sich schon LANGHANS vorgelegt, und er weist darauf hin, daß auch in gewöhnlichen Kolloidstrumen manchmal Zellen mit stark eosinrotem Protoplasma vorkommen und sogar ganze Bläschen auskleiden. Weil aber diese Zellen häufig einen stark geschrumpften Kern besitzen, trägt LANGHANS Bedenken, sie zur Erklärung der großzelligen Struma heranzuziehen.

Die Erfahrung von LANGHANS kann ich nun durchaus bestätigen, und seit ich auf die großen Zellen einmal aufmerksam geworden bin, finde ich sie gar nicht selten auch in sonst kleinzelligen Adenomen. Ja sie bauen hier nicht bloß einzelne Bläschen auf, sondern können sogar große Teile eines Adenomknotens ausschließlich zusammensetzen oder in Form kleinerer Herde mit selbständigem Wachstumszentrum in das kleinzellige Gewebe eingestreut sein. Dabei sind aber diese großzelligen Bläschen durchaus nicht etwas Fremdes in dem Adenom, denn sie gehen oft unmerklich in die kleinzelligen Bläschen und Stränge über und zeigen nirgends eine Andeutung von aggressivem, infiltrierendem Wachstum (dies kommt nur bei bösartigen Formen der großzelligen Struma vor, wie es LANGHANS beschrieben hat). Die pyknotischen Kerne sind in den großzelligen Teilen manchmal etwas häufiger als in den kleinzelligen, doch habe ich auch in den großen Zellen auf große Strecken hin schöne bläschenförmige Kerne gesehen.

Aber auch in der normalen Schilddrüse sind große, dicht- und feingranulierte Zellen nicht so selten, und bei Fixation in Spiritus tritt auch die Affinität zu Eosin deutlich zutage. Solche große Zellen, welche oft ganze Läppchen aufbauen, oder der ganzen Drüse ihren Stempel aufdrücken, sind mir besonders in kindlichen Schilddrüsen begegnet. Auch in Basedowstrumen kommen sie vor.

Ich sehe deshalb durchaus keine Notwendigkeit, das großzellige Adenom auf den postbranchialen Körper zurückzuführen, vielmehr scheint mir sein thyreoidealer Ursprung ebenso sicher zu sein wie bei den kleinzelligen Formen.

Außer von LANGHANS sind großzellige Strumen noch von LOBENHOFFER, MÜHLHÄUSER und FELSENSTEIN beschrieben worden, von den letzteren Autoren unter dem Namen der Struma postbranchialis. Ob freilich alle diese Fälle dem Bild des großzelligen Adenoms völlig entsprechen, erscheint mir zweifelhaft, denn in dem Falle von MÜHLHÄUSER waren die Zellen offenbar sehr wenig dicht granuliert und die Zellgrenzen so scharf, daß zuerst ein hypernephroider Tumor diagnostiziert wurde, und FELSENSTEIN beschreibt an den Zellen seines Tumors das Protoplasma als blaß und hell.

In ihrem makroskopischen Aussehen weicht die großzellige Struma nicht wesentlich von den übrigen parenchymatösen Adenomen ab, höchstens ist die Farbe der Schnittfläche manchmal leicht bräunlich. Die Begrenzung der Knoten ist scharf.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß ich großzellige Adenome in allen Lebensaltern gesehen habe, z. B. schon bei einem 12jährigen Mädchen. Rascheres Wachstum gab den Anstoß zur Operation. Doch habe ich bei meinen Fällen weder bei der histologischen Untersuchung noch im klinischen Bild irgendwelche Anhaltspunkte für Malignität finden können, die Patienten sind seit 6 und 7 Jahren völlig rezidivfrei geblieben. Auch bei drei Fällen von LANGHANS ist die Malignität nicht erwiesen. Daß der gleiche Zelltypus aber auch in malignen Strumen vorkommt, geht aus LANGHANS Material mit Sicherheit hervor.

β) Kolloide Formen.

Sie zeichnen sich makroskopisch durch die starke Transparenz ihrer Schnittfläche aus und zeigen oft ausgesprochen gallertige Beschaffenheit (Struma gelatinosa der älteren Autoren). Hier und da sind die einzelnen Bläschen so groß, daß sie mit bloßem Auge wahrgenommen werden können. Für gewöhnlich sieht man freilich nicht die einzelnen Bläschen, sondern nur Gruppen von solchen, welche durch breitere bindegewebige Septen getrennt sind. Eine regelmäßige Läppchenzeichnung fehlt jedoch. Von der Schnittfläche läßt sich manchmal dünnes, klares Kolloid abstreifen, während in anderen Adenomen das Kolloid eine dickflüssige oder sogar feste Konsistenz besitzt und dann meistens bräunlich gefärbt ist. Die Adenome mit dünnflüssigem Kolloid haben eine graue

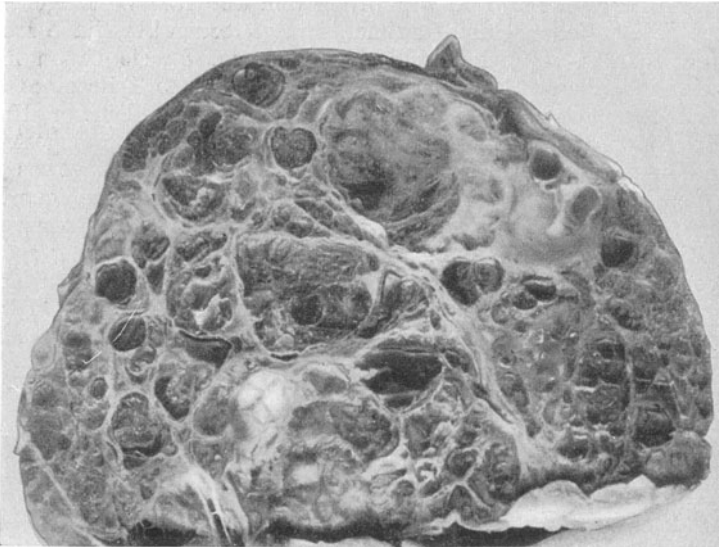


Abb. 47. Struma nodosa colloides mit zahlreichen kleinen Knoten. (Präparat und Photographie von Prof. DE QUERVAIN, Chirurgische Klinik, Bern.)

oder graurote Farbe und eine weiche Konsistenz, weshalb sie von außen mit Zysten verwechselt werden können.

Die Abgrenzung der kolloiden Adenome ist ebenso scharf wie die der parenchymatösen Adenome. Doch sieht man öfters in diffusen Kolloidstrumen neben scharf abgegrenzten Knoten multiple, kleine, gallertige Knötchen, die sich mangels einer deutlichen Kapsel nur wenig von der ebenfalls stark transparenten Umgebung abheben (Abb. 47) und nur durch ihre stärkere Prominenz eine gewisse Selbständigkeit verraten (knotige Hyperplasien). Solche Fälle sind auch mikroskopisch manchmal schwer zu klassifizieren, indem bei ihnen fließende Übergänge von diffusen hyperplastischen Prozessen über knotige Hyperplasien zu echten Adenomen vorkommen. Letztere sind durch ihre scharfe Abkapselung, ihr vom übrigen Parenchym unabhängiges Wachstum und die Verdrängungserscheinungen an benachbarten Drüsenläppchen charakterisiert. Manchmal sind derartige Knoten mit einem Durchmesser von $\frac{1}{2}$ –2 cm in so großer Zahl über die ganze Schilddrüse zerstreut, daß eine ganz gewaltige Vergrößerung des Organs daraus sich herleitet (sog. Konglomerat- oder Nagelfluh-

kropf von DE QUERVAIN). Abb. 48 gibt einen solchen Kropf mit dem außergewöhnlich hohen Gewicht von 2500 g wieder.

HUECK bestreitet zwar, daß hier Adenome, d. h. echte Blastome vorliegen, und zwar tut er dies aus dem einzigen Grund, weil die Knoten aus funktionierendem Gewebe bestehen. Letzteres gebe ich vollkommen zu (s. S. 228), aber muß denn ein Tumorgewebe unbedingt funktionslos sein und wissen wir nicht doch gerade aus der Schilddrüsenpathologie, daß sogar Metastasen von malignen Tumoren funktionieren können? Maßgebend für die Geschwulstnatur ist meines Erachtens die Autonomie des Wachstums, dazu erfolgt gerade bei der Struma nodosa das Wachstum rein aus sich heraus. Und wo soll denn die Grenze zwischen knotiger Hyperplasie und Adenom gezogen werden, wenn in ein- und derselben Schilddrüse trabekuläre und kleinfollikuläre

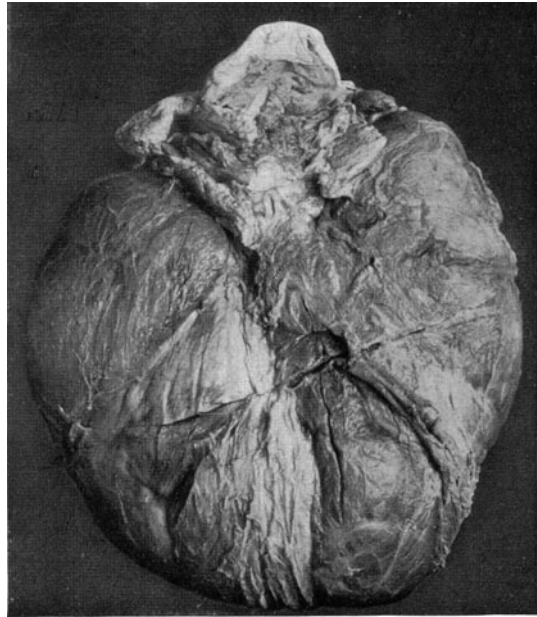


Abb. 48. Struma nodosa colloides permagna. Oben die Zunge. Gewicht 2500 g. 57jähr. Frau.



Abb. 49. Zwei kleine Adenome von je 2 mm Durchmesser, das eine kleinfollikulär, das andere großfollikulär. Schilddrüsenläppchen atrophisch. 40jährige Frau. (Lupenvergrößerung.)

Knoten, die HUECK doch jedenfalls als Adenome gelten läßt und großfollikuläre Knoten in buntem Durcheinander vorkommen (Abb. 49).

Einfaches großfollikuläres Adenom. Große, prall mit Kolloid gefüllte Bläschen beherrschen hier das histologische Bild. Haben wir für das kleinfollikuläre Adenom als obere Grenze für die Mehrzahl der Bläschen einen Durchmesser von 75μ angenommen, so begegnen wir hier weit größeren Bläschen, deren Durchmesser freilich auch eine viel bedeutendere Variationsbreite besitzt als beim kleinfollikulären Adenom. Bläschen mit einem Durchmesser zwischen 100 und 1000μ sind hier das gewöhnliche, doch gehen die Maße manchmal noch darüber hinaus, und ich habe einzelne Follikel von 3 und 5 mm gesehen. Letztere sind freilich schon als kleine Zysten zu betrachten, und es fragt sich, ob sie wirklich aus einem einzigen Bläschen hervorgegangen sind. Zwischen und neben

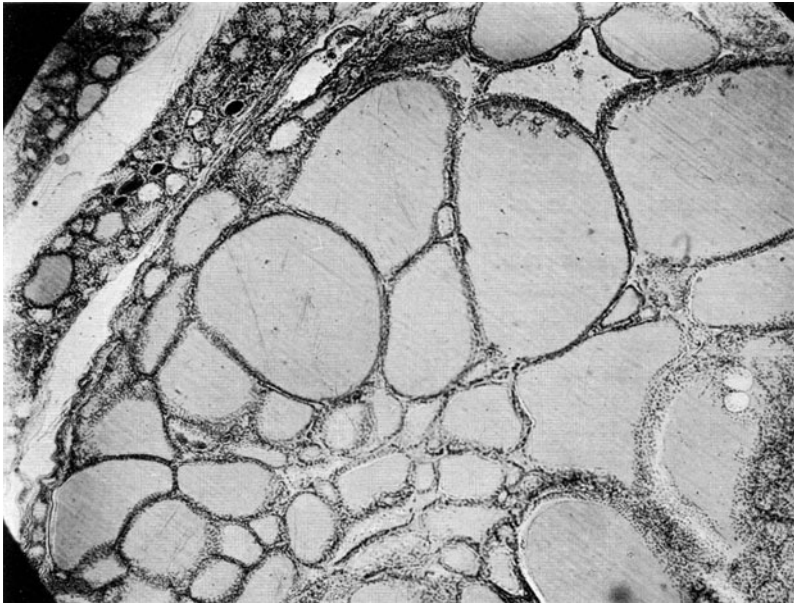


Abb. 50. Struma nodosa colloides macrofollicularis (großfollikuläres Adenom). Kapselbildung durch komprimiertes Schilddrüsengewebe. (Vergr. 75fach.)

großen Bläschen kann freilich auch das großfollikuläre Adenom kleine Bläschen enthalten, es hängt dies wesentlich von den Wucherungsvorgängen des Epithels ab.

Die Form der Bläschen ist im allgemeinen kuglig oder ovoid (Abb. 50), doch bildet die Wandung hier und da flache, polsterförmige Erhebungen in das Lumen hinein, so daß dadurch von dem Rauminhalt der Kugel flache Segmente abgeschnitten werden. Wir werden auf diese Verhältnisse später zurückkommen.

Die Epithelien sind klein (etwa 7μ Durchmesser) und in ihrer großen Mehrzahl kubisch oder abgeplattet, doch gibt es auch Stellen mit schmalen, zylindrischen Zellen, deren Höhe bis zu 12μ betragen kann. Die Kerne sind rund oder in abgeplatteten oder zylindrischen Zellen entsprechend der Zellgestalt ebenfalls etwas in die Länge gezogen, ihr Chromatingehalt wechselt und ist bei komprimierten Zellen oft sehr bedeutend. Das spärliche Protoplasma erscheint meistens ziemlich hell und enthält einige Altmannsche Granula und meistens auch nur wenige feine Fetttropfchen. Doch kommen hier und da auch stärkere Grade von Verfettung vor. Hochgradige Fettanhäufung, die sich manchmal

auch mit dem Auftreten von doppeltbrechenden Fetten (Cholesterinestern) verbindet, ist mir namentlich in desquamierten Epithelien begegnet. Hin-gegen habe ich die Epithelien niemals glykogenhaltig gefunden.

Die schon makroskopisch wechselnde Konsistenz des Kolloids ergibt sich auch aus seiner mikroskopischen Beschaffenheit: In einzelnen Bläschen ein sehr blaß färbbares, feinkörniges oder vakuolisiertes Kolloid, in anderen eine völlig homogene Masse mit allen Graden der Lichtbrechung. Auch basophiles Kolloid kommt vor, wenn auch entschieden seltener als in dem benachbarten Schilddrüsengewebe. Der Grund hierfür liegt darin, daß das Kolloid der Adenome jüngeren Datums ist als das der Schilddrüsenläppchen. Nach L. R. MÜLLER ist das Kolloid gleich wie in der normalen Schilddrüse das Produkt der Sekretions-tätigkeit der Follikelzellen. In der Hauptsache ist dies durchaus richtig, doch kann, wie dies REINBACH und KRÄMER beschrieben haben, auch durch Unter-gang von siegelringartig aufgequollenen Zellen Kolloid aus den Epithelien frei werden und ins Lumen übertreten. Doch spielt dies gegenüber der Sekretion eine ganz untergeordnete Rolle.

Die Vaskularisation der großfollikulären Adenome ist im allgemeinen nicht sehr reichlich, und auch die Entwicklung des bindegewebigen Stromas steht hinter den Verhältnissen der normalen Schilddrüse zurück. Daher die weiche Konsistenz der Knoten.

Das Wachstum des großfollikulären Adenoms erfolgt nun nicht bloß durch Kolloidansammlung und einfache Erweiterung der Bläschen, sondern auch durch aktive Epithelwucherung. Letztere spielt sich in annähernd gleicher Weise wie in der normalen Schilddrüse des erwachsenen Menschen ab. Wir begegnen hier wieder den von SANDERSON beschriebenen Bildern, indem sich zunächst das Epithel, das aus hochzylindrischen, sehr dichtstehenden Zellen mit dunklen Kernen besteht, polsterförmig ins Lumen erhebt und dann durch Wucherung in die Tiefe und Abschnürung solide Epithelhäufchen und kleine Bläschen entstehen läßt, die dann in die Septen zwischen die großen Bläschen zu liegen kommen. Diese Stellen sind stets stark vaskularisiert, was mit der lebhaften Zellvermehrung in Zusammenhang stehen dürfte. Ganze Komplexe junger Bläschen können auf diese Weise zwischen den älteren großen Bläschen eingeschaltet werden, wobei sich die Spannungsverhältnisse allmählich ausgleichen. Doch sind die neugebildeten Bläschen noch lange Zeit an ihrer kuppelförmigen Vorwölbung in das Lumen der größeren hinein gut erkennbar.

Die Einschaltung solider Zellhäufchen und kleiner Bläschen zwischen die großen Bläschen, welche wir nach dem vorhergehenden als einfachen Wachstumsprozeß analog der normalen Entwicklung auffassen, entspricht den Bildern, welche WÖLFLE als Adenoma gelatinosum interacinosum beschrieben hat, wobei er freilich mehr die diffusen Strumen so bezeichnet, in welchen ja die SANDERSONschen Bilder auch vorkommen. Da wir jedoch die kleinen Bläschen und Zellhäufchen nicht wie WÖLFLE als embryonales Epithel auffassen, sondern vom Epithel der großen Bläschen ableiten, und da wir ferner die großen Bläschen ebensogut als Bestandteil des Adenoms anerkennen wie die kleinen, so müssen wir die Bezeichnung „interazinös“, die z. B. auch in der Systematik von BÉRARD und ALAMARTINE ihr Dasein fristet, durchaus ablehnen.

Neben eigentlichen Wucherungserscheinungen beobachtet man in den großfollikulären Adenomen häufig auch Vergrößerung der Bläschen durch Verschmelzung. Epithel und Stroma können zwischen großen, prall mit Kolloid gefüllten Bläschen so stark gedehnt und verdünnt werden, daß sie schließlich einreißen. Man sieht dann, ähnlich wie in einer emphysematösen Lunge, feine Septen in ein größeres Bläschen hineinragen, wobei sich an der gegenüberliegenden Wand meist ein ähnlicher Vorsprung erhebt. Man erkennt solche Überreste eingerissener Scheidewände sehr oft noch daran, daß an ihrer Spitze das Epithel fehlt oder ganz niedrig ist. Dadurch lassen sie sich von Papillen leicht unterscheiden.

Papilläres, großfollikuläres Adenom. Führt das Wachstum des Epithels schon bei dem einfachen, großfollikulären Adenom zu polsterförmigen Erhebungen, wobei dann freilich die weitere Sprossung nach außen von dem Mutterbläschen erfolgt, so tritt uns bei dem viel selteneren papillären Adenom eine hauptsächlich nach innen gerichtete Epithelwucherung entgegen. Diese führt zur Bildung echter Papillen, welche bald einfach, bald verzweigt, breitbasig oder gestielt in das Lumen der größeren Bläschen hineinragen und es mehr oder minder stark ausfüllen.

Die Papillenbildung, welche ihr normales Vorbild in den papillären Wucherungen der kindlichen Schilddrüse hat, beginnt stets mit einer geringen, zirkumskripten Erhebung des Epithels in den größeren Bläschen (Abb. 51). Die

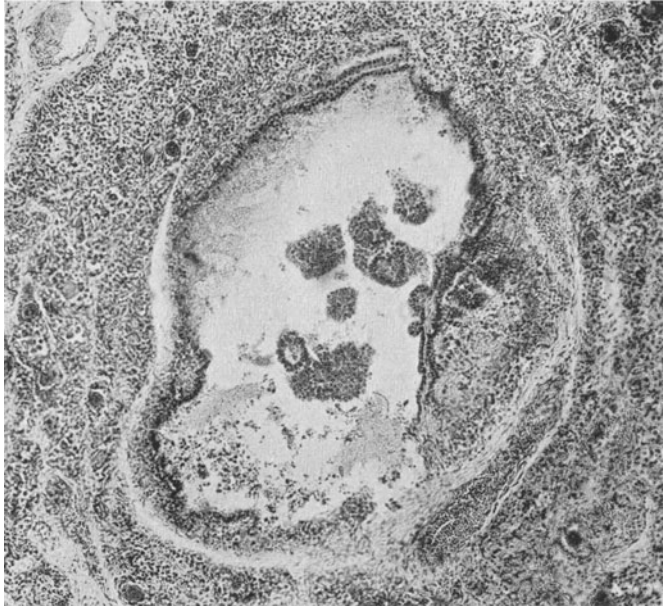


Abb. 51. Struma nodosa colloides macrofollicularis papillaris (papilläres großfollikuläres Adenom). Papillenbildung in einem großen Bläschen eines kleinen Knotens. Schilddrüsenläppchen atrophisch. 11jähriges Mädchen. (Vergr. 70fach.)

treibende Kraft liegt also auch hier, wie bei den Papillomen anderer Organe, in der Vermehrung der Epithelzellen und nicht in dem Wachstum des Stromas. Dabei verändern die Epithelien oft ihren Charakter, indem sie höher und schmaler werden, die Kerne infolgedessen näher aneinander rücken und zugleich ihren Chromatingehalt steigern. Erst später folgen Bindegewebszellen und Kapillaren nach und bilden nun die Achse der kleinen Papille. Indem auf letzterer durch ungleichmäßige Wucherung der Epithelzellen neue Sprossen entstehen, verästelt sich die Papille und bildet oft zierliche, baumförmige Figuren (Abb. 52). Läßt dasselbe Bläschen mehrere Papillen hervorgehen, so wird das Lumen durch sie allmählich ausgefüllt und die Papillen können sich infolge der Raumbeugung gegenseitig abplatteln. In anderen Fällen freilich hält die Bläschenwand in ihrem Wachstum mit den Papillen gleichen Schritt, so daß sich auch das Lumen entsprechend ausdehnt.

Das lebhaftes Wachstum des Epithels führt aber nicht bloß zur Papillenbildung, sondern auch zur Neubildung von Bläschen (Abb. 53). Dies geschieht auf

die Weise, daß zwischen den Ansätzen der Papillen Sprossungen des Epithels in das meist lockere Stroma stattfinden, worauf diese flaschen- oder schlauchförmigen Sprossen sich absnüren und in Bläschen umwandeln. Oft zeichnen sich diese Bläschen durch reichliche Kolloidspeicherung aus, und man findet dann im Stroma größerer Papillen Follikel mit kubischem oder abgeplattetem Epithel eingebettet, während das lebhaft fortwuchernde Oberflächenepithel die zylindrische Form bewahrt hat. Auf diese Weise können sich wenig verzweigte Papillen in Felder von kleinfollikulärem Typus umwandeln, so daß die ursprünglich papilläre Epithelwucherung dagegen zurücktritt. Also auch hier ähnliche Vorgänge, wie sie sich in den SANDERSONSchen Polstern abspielen.

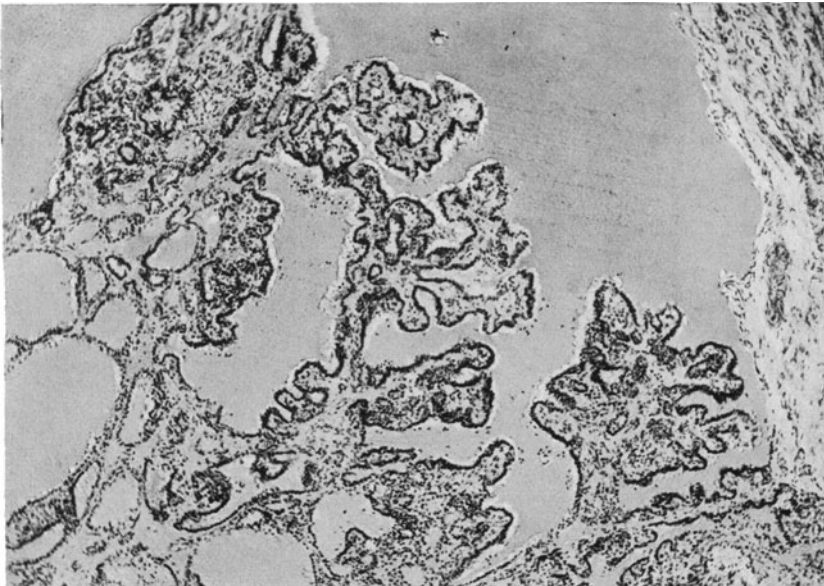


Abb. 52. Struma nodosa colloidis macrofollicularis papillaris (papilläres großfollikuläres Adenom). Verzweigte Papillen in einem sehr großen, kolloidhaltigen Bläschen.

Das aus schmalen Zylinderzellen bestehende Epithel ist an der Spitze der Papillen meistens am höchsten ($12-20 \mu$), seine ovalen, in der Längsachse der Zellen liegenden Kerne sind der Basis genähert und meistens reich an Chromatin. Das Protoplasma wölbt sich nicht selten an der freien Fläche etwas vor und kleine, ganz blaß gefärbte Vakuolen, welche die Zellen vom dunkleren Kolloid trennen, deuten auf deren sekretorische Tätigkeit hin.

Das Stroma der Papillen ist, solange sich diese in lebhaftem Wachstum befinden, spärlich und besteht im wesentlichen aus Kapillaren, welche sich von den interfollikulären Gefäßen abzweigen. Später hingegen kann eine Verbreiterung des Stromas dadurch zustande kommen, daß sich dasselbe mit Kolloid durchtränkt, sei es durch Platzen von sekundären, im Stroma eingeschlossenen Bläschen, sei es durch Diffusion des im Hauptlumen befindlichen Kolloids oder seiner Abbauprodukte.

Im allgemeinen beschränkt sich diese Papillenbildung auf die größeren Bläschen, zwischen denen oft weite Komplexe von kleineren Bläschen sich ausbreiten, in denen die Papillen fehlen oder nur angedeutet sind.

Von den malignen papillären Tumoren, den LANGHANSschen Papillomen, unterscheidet sich die hier beschriebene Adenomform hauptsächlich durch die Regelmäßigkeit und geringere Größe der Zellen, durch die Neigung zu reichlicher Kolloidproduktion und die scharfe Begrenzung der Knoten, deren Epithel nie infiltrativ, sondern stets nur unter Verdrängung benachbarter Schilddrüsenläppchen wächst. WÖLFLEER nennt sie papilläres Zysto-Adenom, wobei freilich aus seiner Beschreibung nicht klar hervorgeht, ob er diese Bezeichnung auch für Papillenbildungen in diffusen Strumen anwendet.

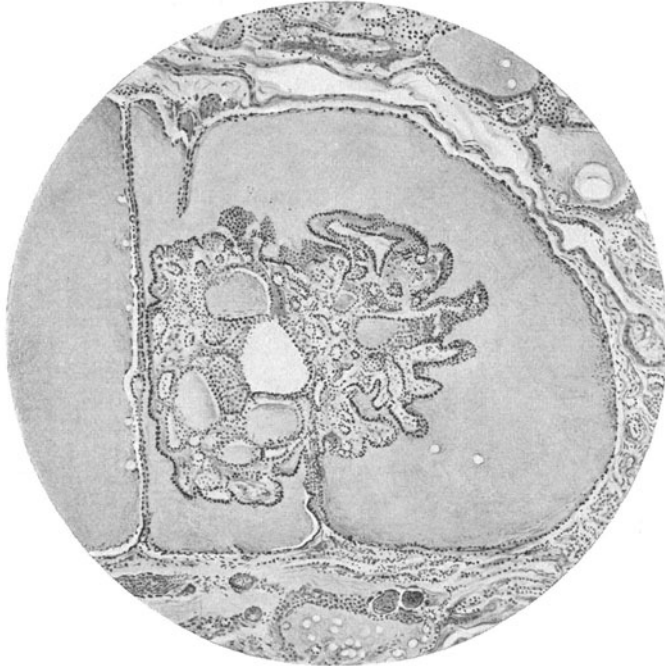


Abb. 53. Struma nodosa colloidis macrofollicularis papillaris (papilläres großfollikuläres Adenom). Verzweigte Papille in einem sehr großen Bläschen mit Bildung von sekundären Bläschen im Stroma der Papille. 48jährige Frau. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

3. Histogenese der Adenome.

Die Tatsache, daß die Adenome der Schilddrüse eine mit dem Lebensalter zunehmende Häufigkeit zeigen — ich verweise auf die Tabelle auf S. 175 —, legt die Vermutung nahe, daß sie ihren Ursprung vom fertigen Schilddrüsen Gewebe nehmen. Tatsächlich hat auch schon VIRCHOW, auf histologischen Untersuchungen fußend, die Bildung der Struma auf eine Neubildung von Bläschen „als Fortsetzung der natürlichen Wachstumsverhältnisse“ zurückgeführt, wobei die Beschränkung der Neubildung auf einzelne Lappen die Kropfknoten entstehen lassen sollte.

Später hat leider WÖLFLEER durch seine Einteilung der Kröpfe, welche eine histogenetische sein sollte, große Verwirrung angestiftet, indem er ohne Berücksichtigung der makroskopischen Verhältnisse und unter ganz willkürlicher Deutung mikroskopischer Strukturen das Adenom von „embryonalen, atypisch vaskularisierten Drüsenformationen, welche entweder als solche persistieren oder in normal aussehende Gebilde sich umwandeln“, ableitete. Insbesondere

sollte das „fötale Adenom“ aus nicht organisiertem, embryonalem Zellenmaterial bestehen, aber auch das „interazinöse Adenom“, eine Unterabteilung des Gallertkropfes (*Adenoma gelatinosum*), soll sich aus einer angeborenen Anlage entwickeln können. Es sei hier ausdrücklich bemerkt, daß das *Adenoma gelatinosum* nach WÖLFLEDER meistens nicht in Form von zirkumskripten Knoten auftritt und somit nicht unserem Begriff des Adenoms entspricht.

WÖLFLEDER'S Fehler lag vor allem darin, daß er nur operierte, völlig entwickelte Strumen untersuchte und aus deren histologischer Struktur Rückschlüsse auf die Zeit der Anlage zog. Es mußten ihm so die Anfangsstadien des Adenoms entgehen. Diese Lücke wurde dann durch HITZIG und MICHAUD ausgefüllt, welche auf Schnittserien die Schilddrüsen jugendlicher Individuen durchsuchten. Beide Forscher kamen übereinstimmend zum Schluß, daß die *Struma nodosa parenchymatosa* nicht als kleine Knoten präformiert und somit auch nicht embryonalen Ursprungs ist, sondern sich vom normalen Schilddrüsen- gewebe



Abb. 54. Adenomanlage in einem Schilddrüsenläppchen. Schläuche mit Zylinderepithel. Solide Zellhaufen und kleine Bläschen. Dunkle Kerne. 15jähriges Mädchen. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

ableiten läßt. Dabei treten die ersten Veränderungen in sekundären Schilddrüsenläppchen auf, wo sich meistens einzelne unregelmäßige, manchmal gewundene Schläuche bilden, deren Epithel höher ist und dunklere, dichter gestellte Kerne besitzt als in den benachbarten Bläschen (Abb. 54). Von diesen Schläuchen aus kommt es dann zur Abschnürung neuer Bläschen, wobei nach MICHAUD entweder solide Sprossen nach außen entstehen, die sich nachher abtrennen und ein Lumen bekommen, oder einfach quere epitheliale Septen den Schlauch in einzelne Bläschen zerlegen. Jedenfalls sind diese Schläuche und Bläschen im Anfang noch in direktem epithelialeem Zusammenhang, da das trennende Stroma sich erst später ausbildet. Sowohl HITZIG wie MICHAUD sind der Ansicht, daß es sich bei den Schläuchen nicht um eine eigentliche Neubildung durch Aussprossen, sondern um eine Metaplasie des Epithels mit räumlicher Substituierung des normalen Gewebes handelt, weil in den Anfangsstadien, wo noch nicht ein ganzes Sekundärläppchen ergriffen ist, jegliche Verdrängung des anstoßenden Gewebes fehlen soll.

Während nun in neuerer Zeit KRÄMER, VOGEL, HUECK und KLINE dem Standpunkt von HITZIG und MICHAUD völlig beipflichten, greift RIBBERT, ähnlich wie SIMPSON, wieder auf die WÖLFLEDER'Sche Ansicht zurück, insofern als er die Adenome auch von embryonalen Keimen ableitet, welche er als solide

Epithelhaufen in mehreren kindlichen Schilddrüsen finden konnte. Diese Epithelkeime, welche nach RIBBERT mit den embryonalen Zellnestern WÖLFLEERS nichts zu tun haben, sind die Vorstufen der Adenome, welche dann oft in soliden, zweireihigen Zellsträngen weiterwuchern.

Nach meinen eigenen Erfahrungen entsteht nun die große Mehrzahl der Adenome, besonders die tubuläre und kleinfollikuläre Form, auf die von HITZIG und MICHAUD beschriebene Weise aus Schläuchen mit besonders charakterisiertem Epithel. In Schilddrüsen aus dem 2. Lebensjahrzehnt, oft aber auch noch bei Erwachsenen, welche in Kropfgegenden leben, kann man derartige Bilder in großer Zahl antreffen, sogar in der Schilddrüse eines 80jährigen sind sie mir begegnet. Nur in einem Punkt kann ich HITZIG und MICHAUD nicht völlig bei-



Abb. 55. Kleinfollikuläres Adenom, in der Entstehung begriffen, noch nicht völlig abgegrenzt. Dunkle Färbung der Kerne. 11 jähriges Mädchen. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

stimmen. Ich habe nämlich auch bei ganz kleinen Adenomen, welche nur einen Teil eines Schilddrüsenläppchens einnahmen, hier und da Verdrängung der anliegenden Bläschen mit Abplattung gesehen (Abb. 54 und 55), so daß ich, wie ERDHEIM und HUECK nicht an eine reine Metaplasie des Epithels glauben kann, sondern auch Wachstum infolge Zellvermehrung annehmen muß. Dies um so mehr, als ich einzelne typische Mitosen in den Sprossen der Schläuche gesehen habe. Außerdem ist auch die verzweigte Form der Schläuche mit den ihnen anhängenden Bläschen ohne aktives Wachstum nicht verständlich. Die Adenome wachsen also, nachdem einmal ihr Keim angelegt ist, nur aus sich heraus, in Analogie mit anderen Geschwülsten. Auch wenn, wie MICHAUD es für einzelne Knötchen beschreibt, das Stadium der Schlauchbildung übersprungen wird und direkt runde, aber sehr dicht stehende Bläschen gebildet werden, läßt die Verbindung, die noch zwischen den einzelnen Bläschen besteht, kaum eine andere Annahme zu.

KRÄMER hält die Schläuche, aus denen sich die Adenome entwickeln, nach ihrer zentralen Lage in den Läppchen für ursprüngliche Ausführungsgänge (Zentralkanäle), die wegen der geringeren Differenzierung ihres Epithels leichter zu atypischem Wachstum neigen sollen (ebenso TROELL).

Die soliden Epithelhaufen, welche RIBBERT beschreibt, sind in ähnlicher Gestalt schon von MICHAUD gesehen worden, und ich kann ihr Vorkommen in kindlichen Drüsen nur bestätigen. Auch daß aus ihnen Adenomknötchen hervorgehen, läßt sich kaum bestreiten, hauptsächlich dürften sie der Ursprung trabekulärer Formen sein. Nur erhebt sich die Frage, ob sie für den embryonalen Ursprung der Adenome tatsächlich beweisend sind. Das scheint mir nun aber nicht der Fall zu sein. RIBBERT weist besonders auf die allseitige Begrenzung durch Bindegewebe hin, die freilich nicht in allen seinen Fällen vorhanden war. Aber auch das schließt einen Ursprung vom Epithel älterer Bläschen nicht aus. Hat doch schon ISENSCHMID darauf aufmerksam gemacht, daß sich abgeschnürte solide Zellgruppen hauptsächlich in Drüsen mit lebhafter Sprossung des Epithels finden. Auch die wenigen Fälle, bei welchen ich solche solide Epithelhaufen sah, zeigten dieses Merkmal. Es müßte also zuerst nachgewiesen werden, daß die gleichen Gebilde schon beim Fötus und Neugeborenen vorhanden sind. MICHAUDS Nachforschungen haben aber in dieser Beziehung ein negatives Resultat ergeben, und auch RIBBERT ist den Beweis, daß seine Zellhaufen tatsächlich embryonaler Natur sind, schuldig geblieben. Einzig HUECK hat ein Adenomknötchen von tubulärem Bau beim Neugeborenen gesehen.

Ich selbst habe eine große Zahl von Schilddrüsen aus der intrauterinen Periode und zur Zeit der Geburt durchmustert, habe jedoch keine Epithelkeime nach Art der RIBBERTSchen finden können. Da ich aber nur zum Teil Schnittserien verwendet habe, so bleibt die Frage nach der embryonalen Anlage der Adenome noch offen. Immerhin darf ich wohl so viel behaupten, daß die große Mehrzahl der Schilddrüsenadenome erst im extrauterinen Leben angelegt wird und sich von dem Epithel präexistenter Drüsenbläschen ableiten läßt.

Ganz besonders gilt dies von dem großfollikulären Adenom, der gewöhnlichen Struma nodosa colloides. Es kann diese Form aus der kleinfollikulären durch zunehmende Kolloidanhäufung hervorgehen, oft aber entsteht sie gleichsam primär in einer Struma diffusa colloides, indem eine Gruppe von Bläschen innerhalb eines Läppchens oder sogar im Umfang eines ganzen Läppchens sich durch stärkere Sekretion und stärkeres Epithelwachstum vergrößert, wobei teils das Wachstum rein flächenhaft zur Ausdehnung der schon vorhandenen Bläschen führt, teils durch Polsterbildung und Abschnürung neue kleine Bläschen entstehen läßt, worauf auch HOLST besonderes Gewicht legt. Eine solche Bläschengruppe verrät ihr selbständiges Wachstum zunächst allein durch die Verdrängung und Abplattung benachbarter Follikel, als eigentliches Adenom kann sie erst eingeschätzt werden, wenn sie gegen die Umgebung scharfer abgegrenzt erscheint und als rundlicher Knoten sich von den normalen Läppchen durch die Größe der Bläschen unterscheidet. In diffusen Kolloidstrumen trifft man diese Anfangsstadien oft in größerer Zahl, und es darf deshalb angenommen werden, daß gerade das großfollikuläre Adenom in der Mehrzahl der Fälle erst im erwachsenen Alter angelegt wird.

4. Das Stroma der Adenome.

Bei den verschiedenen Arten des Adenoms zeigt das Stroma, wenigstens im Anfang der Entwicklung, gemeinsame Züge. An Menge tritt es gegenüber dem Epithel ganz in den Hintergrund, die Kapillaren sind von feinen, zum Teil

ringförmig angeordneten Gitterfasern umspinnen, und hier und da ziehen feine Kollagenfibrillen zwischen den Follikeln hindurch. Die Gitterfasern umziehen manchmal nach Art einer *Membrana propria* einen ganzen Follikel, scheinen aber doch nicht in ein hyalines Häutchen eingebettet zu sein. Größere Kollagenfasern finden sich nur in der Umgebung größerer Gefäße, deshalb wird auch eine Einteilung in regelmäßige Läppchen vermißt. Sehr bezeichnend für die Adenome ist der Mangel an elastischen Fasern außerhalb der Wandung der größeren Gefäße; der bedeutende Unterschied gegenüber dem elastinreichen Schilddrüsengewebe fällt schon bei schwächster Vergrößerung auf, und es erweist sich somit das Stroma der Adenome als nicht so hoch differenziert wie das der normalen Drüsenläppchen. Nur ausnahmsweise umspinnen die elastischen Fasern auch die Drüsenbläschen der Knoten (HUECK).

Das gleiche gilt von den Blutgefäßen. Wenn auch entsprechend der von DIBBELT aufgestellten Regel, wonach die Differenzierung der ernährenden Gefäße eines Tumors mit der Geschwulstdifferenzierung Hand in Hand geht, die Entwicklung der Blutgefäße in den Schilddrüsenadenomen eine relativ hohe Stufe erreicht, so bleibt sie doch hinter dem normalen Schilddrüsengewebe zurück. Das Kapillarnetz ist in vielen Adenomen nicht so engmaschig wie in den normalen Läppchen, wovon man sich an injizierten Präparaten überzeugen kann, und bei Injektion von den Arterien aus werden oft nur in der Peripherie der Knoten reichliche Kapillaren dargestellt (BÉGOUNE). Der Gesamtquerschnitt der Gefäße eines Knotens ist kleiner als in einem entsprechend großen Stück des Schilddrüsengewebes (BÜRKLE-DE LA CAMP). Namentlich aber ist die Differenzierung der größeren Gefäße sehr oft mangelhaft, indem typische Arterien und Venen, ausgenommen in der Kapsel, nur selten zur Ausbildung kommen und die Gefäße mittleren und größeren Kalibers vorwiegend den Charakter von Übergangsgefäßen besitzen. Es kommt zwar in ihnen zur Entwicklung von glatter Muskulatur und elastischen Fasern (TERRY), doch lassen diese die für Arterien und Venen charakteristische Anordnung oft vermissen. Nur selten begegnet man einer scharf ausgeprägten *Elastica interna* und Ringmuskulatur, woran ein Gefäß deutlich als Arterie zu erkennen wäre. Viel öfter sind zwar unter dem Endothel ringförmig verlaufende, elastische Fasern und Muskelfasern vorhanden, aber eine deutliche Abgrenzung einzelner Schichten fehlt.

Der Ein- und Austritt der Blutgefäße findet in den Adenomen nur an wenigen Stellen statt, indem sich von tangential verlaufenden Gefäßen des anstoßenden Schilddrüsengewebes kleinere Äste (Gefäßstiele) abzweigen. An den Abgangsstellen ist die Differenzierung der Wand naturgemäß am deutlichsten, während sie sich nach innen immer mehr verliert.

Die Lymphgefäßversorgung der Adenome ist ganz ungenügend. Nach PODBELSKY und L. R. MÜLLER sind von Endothel umrahmte und mit Kolloid gefüllte Lymphgefäße sehr selten; ich habe sie bisher umsonst gesucht, und vermute, daß oft kavernöse, mit Serum gefüllte Kapillaren mit Lymphgefäßen verwechselt worden sind. Nach den Injektionsversuchen von MONOGENOW scheinen normale Lymphgefäße, welche mit denen der Umgebung in Verbindung stehen, in den Adenomen überhaupt zu fehlen, und auch die Lymphspalten der Knoten münden nicht in die normalen Lymphgefäße ein. Ich kann diese Angaben nach eigenen Untersuchungen nur bestätigen. Nach HUECK und STAHNKE sollen allerdings in kleinen Knoten noch Lymphgefäße nachweisbar sein.

Eigene Nerven sind in den Adenomen bis jetzt nicht nachgewiesen worden, was mit unseren Kenntnissen über das Fehlen von Nerven in gutartigen Tumoren durchaus übereinstimmt, nur in der Kapsel trifft man sie an.

Hier ist auch noch die Bildung der Kapsel kurz zu besprechen. Adenome, welche noch innerhalb des Drüsenparenchyms eines Sekundärläppchens liegen, entbehren natürlich einer selbständigen Kapsel. Ist ihr Epithel jedoch bis zu den bindegewebigen Septen vorgedrungen, welche ein Drüsenläppchen umschließen, so liefert das intralobuläre Bindegewebe die erste zarte Kapsel des Tumors, in der natürlich elastische Fasern auch nicht fehlen. Bei fortschreitendem Wachstum des Adenoms wird die Kapsel immer mehr gespannt, wobei in geringem Maße auch eine Vermehrung des Bindegewebes stattfinden kann. Viel mehr aber trägt zur Bildung einer dickeren Kapsel die Atrophie des benachbarten Schilddrüsengewebes bei, welches durch den Druck des wachsenden Tumors nicht bloß verdrängt wird, sondern auch in seiner Ernährung leidet. So findet man in der 1—3 mm dicken Kapsel eines größeren Adenoms fast stets hochgradig atrophische, platt gedrückte und in die Länge gezogene Schilddrüsenläppchen, welche aus ganz kleinen Bläschen mit meist basophilem Kolloid oder nur noch aus soliden Epithelhäufchen bestehen. Dabei zeigen die Kerne der Epithelien alle möglichen Degenerationsformen. Zugleich verbreitern sich die interlobulären Bindegewebssepten, welche konzentrisch zur Oberfläche des Tumors verlaufen. Verschwindet das Drüsengewebe schließlich ganz, so hüllt eine derbe, fibröse Kapsel, welche reich an elastischen Fasern ist und nur da und dort von Gefäßen durchbrochen wird, das Adenom ein.

Mit der Atrophie des Drüsengewebes hängt wahrscheinlich auch das Auftreten von Lymphozytenhäufchen in der Kapsel zusammen, auf welches zuerst HEDINGER und von WERDT hingewiesen haben. Diese Forscher haben auch gut kenntliche Lymphfollikel mit Keimzentren beschrieben, welche freilich in meinem Material nur spärlich vertreten sind. v. WERDT führt ihre Entstehung teils auf Druckatrophie, teils auf Atrophie durch Jodgebrauch, teils auf infektiös-toxische Einflüsse zurück. Mit dem Status lymphaticus haben sie jedenfalls nichts zu schaffen, und ebenso muß ich die Behauptung von v. SALIS und VOGEL bestreiten, wonach die Lymphfollikel nur in Strumen mit Zeichen von Hyperthyreose vorkommen sollen. Ich habe sie nämlich öfters auch bei ganz ausgesprochener Hypothyreose mit kretinoiden Merkmalen angetroffen. Deshalb glaube ich auch, daß der Untergang von Drüsengewebe ausschlaggebend ist und zur chemotaktischen Anlockung von Lymphozyten führt.

5. Regressive Prozesse in den Adenomen.

Für das Verständnis der zahlreichen Rückbildungsvorgänge, welche in den Schilddrüsenadenomen beobachtet werden können, sind die Besonderheiten der Blut- und Lymphgefäßversorgung der Knoten von größter Wichtigkeit, denn aus ihnen ergeben sich mancherlei Nachteile für den Stoffwechsel der Geschwulstzellen. Dazu kommt die fast allen knotenförmigen Tumoren innewohnende Eigenschaft, daß die im Zentrum gelegenen Zellen allmählich absterben und durch Stroma ersetzt werden. Ganz ähnliche Verhältnisse werden ja bei gut- und bösartigen Tumoren anderer Organe (Adenome und Karzinome der Mamma, der Leber, Uterusmyome usw.) angetroffen. Sie sind das Ergebnis des fast ausschließlich peripher fortschreitenden Wachstums des Tumorgewebes, wobei die zentralen älteren Teile teils infolge Nahrungsmangels, teils wegen ihres allmählichen Alterns atrophieren. Dabei müssen freilich zwischen den verschiedenen Schilddrüsenadenomen recht beträchtliche individuelle Unterschiede vorhanden sein, da Rückbildungsprozesse das eine Mal bei sehr geringer Größe schon sehr ausgeprägt sind, das andere Mal trotz bedeutender Größe fast vollkommen fehlen. Man ist versucht, an eine *Vita propria* der Tumorzellen (BASHFORD) zu denken, darf aber die Verhältnisse des Nährbodens nicht

außer acht lassen. Zum Beispiel sind regressive Prozesse bei älteren Individuen entschieden häufiger als bei jungen, trotzdem ein Teil der Adenome erst in den späteren Jahrzehnten sich ausbildet.

Fibröse Umwandlung. Selten wird ein Adenomknoten in toto fibrös umgewandelt, so daß nur die mikroskopische Untersuchung Drüsenreste aufdeckt und ein primäres Fibrom ausschließen läßt. In der großen Mehrzahl der Fälle ist die Bindegewebswucherung auf die Mitte beschränkt, wo sich ein weißlicher, derber, narbenähnlich eingesenkener Kern findet (Abb. 56), von welchem manchmal breitere Faserzüge nach dem Rande ausstrahlen. VIRCHOW hat dieses Bild in zutreffender Weise mit dem Querschnitt einer Orange verglichen und als *Struma fibrosa* bezeichnet. Die peripheren Teile des Knotens werden

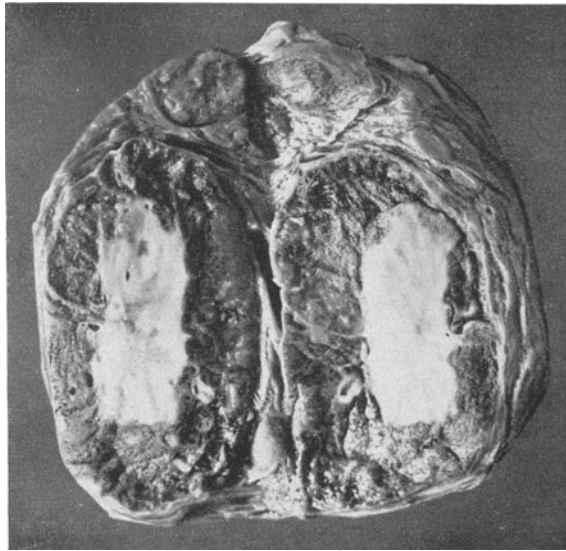


Abb. 56. *Struma nodosa parenchymatosa* mit weißem, hyalinem Zentrum in einem großen Knoten

von dem mehr oder minder vorquellenden Drüsengewebe eingenommen. In Adenomen mit verschiedenen Wachstumszentren können freilich auch mehrere verstreute fibröse Herde vorhanden sein.

Das Bindegewebe, welches die Herde zusammensetzt, ist meistens arm an Zellen und desto reicher an Fasern, welche oft zu dicken, hyalinen Balken verschmelzen. Sie färben sich nach VAN GIESON lebhaft rot, nach BIELSCHOWSKY braun und zeigen manchmal einen gestreckten Verlauf mit pinselförmiger Aufsplitterung, während in anderen Fällen die Fasern sich aufrollen oder eigentümlich knorrig verästeln. In diesem Gerüst sind nur spärliche Reste von Drüsengewebe eingelagert, welche meist die Zeichen der Atrophie mit Kernpyknose und oft starker Verfettung aufweisen. In klein- und großfollikulären Strumen verlieren die Bläschen ihre Lumina und wandeln sich oft in kleine, solide Epithelhäufchen um. Dabei erweist sich freilich das eingedickte, basophile Kolloid hier und da so widerstandsfähig, daß es mitten im Bindegewebe in Form von rundlichen Schollen verhartet, während dünnes Kolloid resorbiert wird oder zur Zystenbildung Anlaß gibt. Von dem untergehenden Epithel bleiben oft nur ganz

kleine, lymphozytenähnliche Zellen übrig, oder es löst sich in kleine Fetttröpfchen auf, welche dann frei zwischen den Bindegewebsfasern liegen.

Je dicker und reichlicher die Bindegewebsbalken sind, desto derber wird die Konsistenz der Struma, sie kann sogar an Knorpel erinnern. Hier und da wird das hyaline Bindegewebe vollkommen nekrotisch und nimmt dann meistens Kalksalze auf.

Daß bei Konfluenz von kleinen Knoten auch Teile der ehemaligen trennenden Kapsel scheinbar ins Innere größerer Knoten geraten können, hat KRÄMER hervorgehoben; solche Überreste des Kapselbindegewebes sind jedoch leicht an ihren elastischen Fasern erkennbar.

Hyaline Umwandlung. Im vorigen Abschnitt wurde schon von hyalinem Bindegewebe gesprochen, welches meistens zunächst in den zentralen Teilen



Abb. 57. Perivaskuläres Hyalin in einem trabekulären und kleinfollikulären Adenom. (Färbung nach VAN GIESON. Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

der Adenome auftritt. Es handelt sich hier um ein Hyalin, das nach seiner Konsistenz und nach seinem färberischen Verhalten ohne weiteres als konjunktivales, von Bindegewebszellen gebildetes Hyalin zu erkennen ist. Es entsteht durch starke Verbreiterung und durch Verschmelzung typischer kollagener Fibrillen und ist nach VAN GIESON dunkelrot gefärbt. Es gibt nun aber noch eine andere Sorte von Hyalin, deren Natur viel schwerer zu deuten ist, da sie nach ihren färberischen und physikalischen Eigenschaften nicht ohne weiteres vom fibrillären Bindegewebe abgeleitet werden kann und von diesem wohl nach Herkunft und vielleicht auch in seiner chemischen Zusammensetzung verschieden ist.

Ich meine hier nicht die Kolloidanhäufung im Stroma, die bei Platzen von großen Bläschen zustande kommt. Hier ist das Kolloid im allgemeinen leicht zu erkennen. Es ist das Verdienst von ERNST, auf den grundsätzlichen Unterschied zwischen dem Kolloid, einem epithelialen Sekretionsprodukt, und dem Hyalin des Stromas hingewiesen zu haben, indem letzteres sich nach VAN GIESON rot, ersteres gelb bis orange färbt. Aber schon ERNST hebt hervor, daß neben

dem purpurrot gefärbten Hyalin im Stroma noch ein anderes vorkommt, welches er als fleischfarben bezeichnet und dem Stroma im WÖFLERSchen Adenoma myxoematosum vergleicht. Dieses Hyalin, das bei Gitterfaserfärbung von einer ursprünglich fibrillären Struktur nichts erkennen läßt, zeigt die innigsten örtlichen Beziehungen zu den Gefäßen und ich möchte es deshalb als perivaskuläres Hyalin bezeichnen (Abb. 57). Nach Aussehen und Färbbarkeit läßt es sich am ehesten mit dem Hyalin in den sklerotischen kleinen Arterien der Niere und Milz, sowie mit dem Hyalin in Lymphknoten vergleichen.

Am häufigsten findet man das perivaskuläre Hyalin im Zentrum der trabekulären und kleinfollikulären Adenome, wo es sich in Form von homogenen,

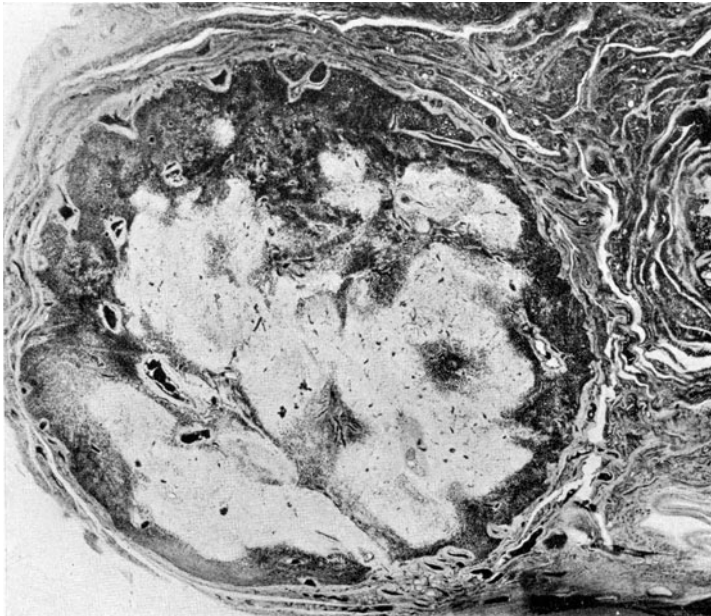


Abb. 58. Kleinfollikuläres Adenom mit ausgedehnter hyaliner Entartung. Gefäße verkalkt. (Lupenvergrößerung.)

mit Eosin meist nur blaßrot gefärbten Mänteln um die Kapillaren herum abgelagert und manchmal auch den ganzen Zwischenraum zwischen Kapillarwand und Bläschen resp. Strängen ausfüllt. Daß letztere bei fortschreitender Hyalinbildung auseinandergedrängt werden und schließlich atrophieren, ist begreiflich. Bei Bielschowsky-Mareschfärbung ist das Hyalin homogen und grau oder gelblich gefärbt, während die Gitterfasern der Kapillarwände und der Bläschen sich sehr deutlich abheben und um letztere sogar nach Art einer Membrana propria angeordnet sein können. Daß bei van Giesonfärbung das Hyalin oft nicht so dunkelrot aussieht wie die Kollagenfibrillen, wurde schon betont; ich möchte noch erwähnen, daß neben der von ERNST angegebenen Fleischfarbe ein Hinüberspielen in orangerote Töne vorkommt, wobei die Färbung in nächster Nähe der Kapillaren am sattesten ist und peripherwärts allmählich abblaßt. Dabei ist manchmal eine lamelläre oder schollige Struktur des Hyalins angedeutet, ohne daß jedoch bei Versilberung irgendwelche Fasern hervortreten würden.

Dieses Verhalten des Hyalins macht es mir wahrscheinlich, daß es nicht als Produkt von Bindegewebszellen an Ort und Stelle entsteht, sondern ähnlich wie das Amyloid aus dem Blute in das Gewebe übertritt, wobei es sich um einen eiweißähnlichen Stoff handeln würde, der aus dem Sol- in den Gelzustand übergeht. Für das Amyloid ist diese Art der Entstehung in neuerer Zeit durch LEUPOLD mit sehr guten Gründen angenommen worden, warum sollte sie nicht auch für gewisse Hyaline gelten, über deren chemische Natur wir freilich noch weniger wissen als über die des Amyloids. Für die Abstammung des Hyalins aus Substanzen des Blutes, für die neuerdings auch HUECK eingetreten ist, scheint mir auch der Umstand zu sprechen, daß an den Stellen der hyalinen Mäntel zellige Elemente zwischen Kapillarwand und Epithel-formation oft völlig fehlen. Die langsame Blutzirkulation innerhalb der Knoten ist wahrscheinlich der Hauptfaktor bei der Diffusion und Ablagerung der flüssigen Vorstufe des Hyalins.

Die Menge des perivaskulären Hyalins ist oft so bedeutend, daß es größere Herde im Zentrum der Knoten bildet (Abb. 58) und sich von hier auch in Form von Septen nach der Peripherie ausbreitet. Makroskopisch unterscheidet es sich von dem konjunktivalen Hyalin durch seine stärkere Durchsichtigkeit und seine mehr graue oder graugelbliche Farbe, auch ist seine Konsistenz meistens etwas weicher als die des konjunktivalen Hyalins. Oft geht die stärkere Ablagerung des perivaskulären Hyalins mit starker Erweiterung der zentral gelegenen Kapillaren einher, worauf schon GUTKNECHT hingewiesen hat. Von der Größe der Knoten ist die perivaskuläre Hyalinablagerung keineswegs abhängig, sie findet sich manchmal schon in Knoten von wenigen Millimeter Durchmesser, während die fibröse Umwandlung mit Bildung konjunktivalen Hyalins fast nur in größeren Knoten von 2 cm Durchmesser und mehr angetroffen wird. Das Lebensalter spielt keine wesentliche Rolle, auch bei jugendlichen Personen kann die hyaline Ablagerung schon sehr bedeutend sein.

Schleimige Umwandlung. Das Vorkommen von Schleim in der Struma nodosa ist im Gegensatz zu den übrigen Entartungsvorgängen nicht gerade häufig. In der Literatur ist davon sehr wenig die Rede. W. MÜLLER hat zwar schon 1871 ein Adenoma myxomatousum beschrieben, dessen Zwischensubstanz aus einer schleimigen Gallerte bestehen sollte und WÖLFLE spricht ebenfalls vom Adenoma myxomatousum, hebt jedoch ausdrücklich hervor, daß in seinen Fällen die zwischen den Follikeln und Drüsen-schläuchen befindliche Substanz eine hyaline, dem Knorpel ähnliche Masse darstelle, weshalb die Bezeichnung „Adenoma myxomatousum“ eigentlich unzutreffend sei.

In neuerer Zeit ist die Schleimbildung in der Struma nodosa eines 8jährigen Knaben von NICOLSKY geschildert worden. Es handelte sich um ein trabekuläres Adenom, in dessen Stränge zunächst helle, unscharf begrenzte Lücken von schleimiger Substanz auftraten, die sich allmählich vergrößerten, um schließlich ganze Blasen zu bilden (Abb. 59). Letztere waren von einer protoplasmatischen, mit Eosin färbbaren Membran begrenzt und meistens von gleichartigen Fäden und Membranen durchzogen, so daß Blasen mit verschiedenen Fächern gebildet wurden, an deren Rand sich die Kerne der Epithelien anhäuferten.

NICOLSKY läßt diese Schleimmassen aus dem Protoplasma der Epithelien hervorgehen, worin ich ihr, wenigstens für die von ihr beschriebenen Bilder, beistimmen muß. Im Innern der Zellstränge mehrerer trabekulärer Adenome sah ich nämlich öfters mit Schleim gefüllte Vakuolen, die da und dort im Protoplasma der nicht scharf begrenzten Epithelien verstreut waren. Manchmal

ist auch das Muzin, das die charakteristischen Farbreaktionen gibt, in Form von feinen Körnern und Fäden in den Vakuolen ausgefällt. Durch Vergrößerung der Vakuolen können Siegelringzellen entstehen, meist aber konfluieren die Vakuolen sehr rasch zu den oben erwähnten Blasen, zwischen denen Bänder komprimierter Kerne verlaufen, oder es werden die Kerne an den Rand der ursprünglichen Stränge gedrängt. Schließlich können die Epithelien, deren Protoplasma zuletzt in feine Fäden ausgezogen ist, fast vollständig zugrunde gehen, so daß die Schleimmassen dann nur von den Kapillaren des Stromas durchzogen werden. Der Umstand, daß für die normalen Schilddrüsenepithelien die Fähigkeit der Schleimsekretion nicht erwiesen ist, scheint allerdings gegen die epitheliale Herkunft des Muzins zu sprechen; aber wenn man bedenkt,

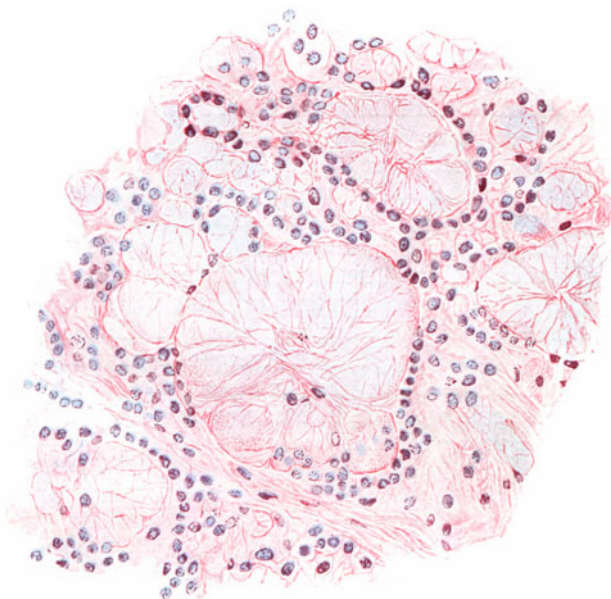


Abb. 59. Trabekuläres Adenom mit schleimiger Entartung des Epithels.
Fall NICOLSKY. (Hämalaun-Eosinfärbung. Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

daß auch Schleimkrebe in solchen Organen auftreten können, welche normalerweise keinen Schleim produzieren (z. B. Harnblase und Prostata), so wird man auch die Schleimbildung in den Epithelien der Schilddrüsenadenome nicht als etwas außerordentliches betrachten, das in der Geschwulstlehre ohne gleichen wäre. Erinnern wir uns vielmehr daran, daß das Epithel des Ductus thyroglossus auch typische Schleimdrüsen und Schleimzellen (MASSON) liefert, so wird uns die Muzinbildung in solchen Adenomen verständlich, deren Epithelien sich offenbar noch auf einer unreifen Stufe befinden. Mit dieser Anschauung stimmt überein, daß die intraepitheliale Schleimbildung ganz überwiegend in den trabekulären Adenomen jugendlicher Individuen zwischen 10 und 20 Jahren angetroffen wird. Dabei führt jedoch die Schleimbildung zum Absterben der Tumorzellen, Sekretion und Degeneration sind hier eng miteinander verbunden.

Neben dieser Art der schleimigen Umwandlung, die als Sekretionsprozeß in desorientierten Tumorzellen (ERNST) aufzufassen wäre, kommt nun aber auch noch eine Schleimablagerung von seiten des Stromas vor. Man

findet hier — meist in trabekulären, tubulären oder kleinflöckulären Adenomen — zwischen den Kapillaren des Stromas einerseits und den Epithelsträngen und Bläschen andererseits eine Anhäufung von Muzin, ohne daß zunächst in den Epithelzellen Schleimvakuolen nachzuweisen wären (Abb. 60). Auch zeichnen sich die Epithelverbände durch eine scharfe Begrenzung gegen die Schleimmassen aus, und erst später, wenn letztere sehr reichlich sind, lockern sich die Epithelien und können vereinzelt im Schleim suspendiert gefunden werden, wobei sie schließlich sich auflösen, unter Zerfall oder Quellung ihrer Kerne. Es ist diese Art der Muzinbildung wohl am ehesten den Bildern vergleichbar, die man in den Gallertkrebsen der Mamma antrifft. Da man in solchen Fällen den Eindruck erhält, daß das Muzin aus dem Blut stammen könnte, so habe ich mir die Frage



Abb. 60. Struma nodosa mit schleimig entartetem Stroma in den Papillen eines großen Follikels. 16-jähriges Mädchen. (Muzikarminfärbung. Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

vorgelegt, ob nicht die schleimige Umwandlung in den Adenomen ein Merkmal einer allgemein myxödematösen Körperbeschaffenheit darstellen könnte. In einem Teil meiner Fälle ist tatsächlich Kretinismus oder wenigstens Hypothyreose leichten Grades angegeben, doch trifft dies keineswegs für alle Fälle zu. Immerhin könnte auch hier die Schleimablagerung der Ausdruck einer allgemeinen Stoffwechselstörung sein, wobei dann freilich lokal besondere Bedingungen für die Ausfüllung des Schleims im Stroma vorhanden sein können.

Zu erwähnen ist noch, daß die Schleimablagerung in den Adenomen makroskopisch wohl kaum sicher zu diagnostizieren ist, da sie meistens gering ist oder bei stärkeren Graden sich nicht von starker Kolloidanhäufung unterscheiden läßt, mit der sie die bedeutende Transparenz und weiche Konsistenz teilt. Im allgemeinen habe ich beide Arten der Schleimbildung viel häufiger am Rande als in der Mitte der Knoten getroffen.

Amyloidosis. Schon in der Besprechung der diffusen Amyloidosis des Schilddrüsengewebes wurde hervorgehoben, daß die Adenomknoten eine geradezu

bevorzugte Stelle der Amyloidablagerung darstellen. In der VIRCHOWschen Geschwulstlehre findet sich die Angabe, daß BECKMANN schon im Jahre 1858 einen Wachskropf, *Struma amyloides*, bestehend aus mehreren Knoten, beschrieben habe und VIRCHOW selbst bestätigt dessen Vorkommen. Später scheint diese Lokalisation des Amyloids ziemlich in Vergessenheit geraten zu sein, und erst in neuerer Zeit ist ihr wieder von SCHILDER und IPLAND Beachtung geschenkt worden.

Nach meinen eigenen Beobachtungen, die mit denen der genannten Autoren völlig übereinstimmen, ist tatsächlich das Amyloid in den Adenomen manchmal so massig abgelagert, daß man von einer speckigen Schnittfläche sprechen kann. Dabei fällt neben der starken Transparenz die Trockenheit und Bröcklichkeit

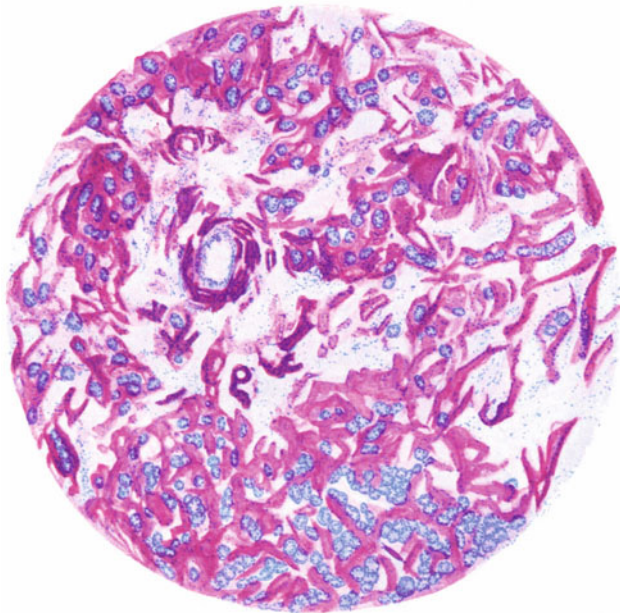


Abb. 61. Kleinfollikuläres Adenom mit sehr starker Amyloidablagerung. (Methylviolett-Färbung. Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

des Gewebes auf. Geringere Grade der Amyloidosis lassen sich allerdings nur mittels der Jodreaktion erkennen, wobei in der Regel nur die zentralen Teile der Adenome ein positives Resultat geben.

Histologisch habe ich fast immer sämtliche Farbreaktionen des Amyloids in typischer Weise erhalten. Die Hauptmasse liegt im Zentrum der Knoten, doch gibt es Fälle, bei denen nur ein ganz schmaler Saum unter der Kapsel frei von Amyloid ist, das sich im übrigen gleichmäßig über den Knoten verteilt. Ein Unterschied zwischen den einzelnen Formen der Adenome scheint nicht zu bestehen. Das Amyloid zeigt wie anderwärts die innigsten Beziehungen zu den Gefäßen einerseits und den Gitterfasern andererseits. Sein erstes Auftreten zeigt sich durch homogene, glänzende Mäntel an, welche die Kapillaren umgeben und deren Endothel außen dicht anliegen. Etwas später werden dann auch amyloide Streifen dicht unter dem Epithel sichtbar, welche die Follikel und Stränge umsäumen und sich offenbar auf den Gitterfäserchen der Follikel niederschlagen, wobei letztere nach und nach verschwinden. Endlich ist noch

die Amyloidablagerung in der Wand der größeren Blutgefäße, die ja zum Bild der Amyloidosis in den meisten Organen gehört, zu erwähnen.

Bei den höheren Graden der Amyloidosis nehmen oft breite Balken und größere Schollen die zentralen Teile der Knoten ein (Abb. 61). Dabei werden die Drüsenbläschen zusammengedrückt und oft bleiben von ihnen nur ganz kleine Epithelhäufchen übrig. Sind jedoch große Bläschen mit festerem Kolloid vorhanden, so kann das Epithel zugrunde gehen, und es stoßen dann die Kolloidschollen manchmal direkt an das amyloide Stroma an. Daß in letzterem, wie IPLAND hervorhebt, noch ziemlich reichlich wohlerhaltene Bindegewebskerne liegen, kann ich nach den Beobachtungen an meinem Material nicht behaupten.

Die besonders starke Amyloidablagerung in den Adenomknoten im Vergleich zum übrigen Schilddrüsengewebe verlangt eine Erklärung. IPLAND findet sie erstens in einem veränderten Chemismus der Adenome, verursacht durch die Minderwertigkeit des Gewebes und chronische Kreislaufstörungen. zweitens in der vermehrten Durchlässigkeit des Gefäßsystems. Mir scheinen die eigenartigen Zirkulationsverhältnisse der Adenome und ihr oft nur mangelhaft ausgebildetes, wenig straffes Stroma zu genügen, um die Bevorzugung der Adenome verständlich zu machen. Die Neigung zu Stauung des venösen Blutes, die so häufig in Ödem und Blutungen zum Ausdruck kommt, schafft wohl eine sehr langsame Zirkulation und damit auch besonders günstige Bedingungen für den Übertritt des löslichen Präamyloids in das lockere Stroma der Adenome. Kommt dazu noch der von MONOGENOW nachgewiesene Mangel an Lymphgefäßen, welcher die Elimination gepaarter Schwefelsäuren erschwert, so wird das Amyloid um so eher zur Ausfällung kommen. Die biologische Minderwertigkeit der Adenome zur Erklärung heranzuziehen, scheint mir nicht notwendig zu sein.

Verfettung. Ich habe schon darauf hingewiesen, daß in den Epithelien der Adenome auch Fetttropfchen enthalten sein können und daß in einzelnen Adenomen, wie auch SATA hervorhebt, die Verfettung recht stark werden kann, wenn auch im allgemeinen ERDHEIM mit seiner Behauptung Recht hat, wonach die Adenomzellen als jüngere Elemente weniger Fett enthalten als das umgebende Schilddrüsengewebe. Treten nun aber regressive Prozesse in den Adenomen ein, so kann die Anhäufung von Fettsubstanzen sehr stark werden, und zwar erfolgt sie hauptsächlich an den Stellen, wo die Follikel allmählich atrophieren und zugrunde gehen, d. h. anstoßend an fibröse oder hyaline Zentren und Septen. Das vorher in den Epithelien befindliche Fett kann auf diese Weise direkt ins Stroma zu liegen kommen, oder es wird von Bindegewebszellen aufgenommen, welche dabei eine kugelige Gestalt annehmen können und oft mit größeren und kleineren Tropfen ganz vollgestopft sind. Chemisch handelt es sich um Gemische von Fettsubstanzen, was schon daraus hervorgeht, daß nebeneinander einfach- und doppeltbrechende Tropfen zu finden sind. Schon KAWAMURA fand in zwei nodösen Strumen zahlreiche anisotrope Tropfen in den Epithelien und Bindegewebszellen. Daß in großfollikulären Adenomen namentlich die desquamierten Epithelien meistens stark verfettet sind, wurde schon erwähnt.

Außer diesem aus Epithelien frei werdenden Fett finden sich jedoch öfters feine Fetttropfchen im Stroma, welche ganz unabhängig von den Bläschen und Strängen sind. Sie liegen vor allem in oft sehr feiner Verteilung innerhalb des perivaskulären Hyalins (SATA) und man erhält durchaus den Eindruck, daß hier Fettsubstanzen des Blutes vorliegen, welche durch Diffusion hierher gelangt und in grob disperser Form abgelagert worden sind. Hierfür spricht vor allem die Tatsache, daß häufig neben solchen Fetttropfchen auch Kalkkörnchen von annähernd gleicher Größe zu finden sind. Fett, Kalk und Hyalin sind hier also direkt aus dem Gefäßlumen ins Stroma abgeschieden worden, ähnlich wie dies

oft in der Wandung kleiner Arterien vorkommt. Beizufügen ist noch, daß das Hyalin bei Scharlachfärbung oft einen diffus rötlichen Ton annimmt (SATA), was vielleicht auf einer ganz diffusen Beimischung von Fettsubstanzen beruht.

Das Auftreten von Cholesterinkristallen hängt wohl in den meisten Fällen mit Blutungen zusammen und soll dort besprochen werden.

Verkalkung. Kalkablagerung in Strumaknoten (Struma calculosa) ist etwas außerordentlich häufiges und kann zur Umwandlung ganzer Adenome in steinharte Knollen führen, die manchmal zu mehreren nebeneinander liegen und nur spärliche Überreste von normalem oder atrophischem Schilddrüsengewebe zwischen sich lassen. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß ausgedehnte Verkalkungen bei jugendlichen Individuen selten sind, dagegen im höheren Alter sich häufen, was einerseits mit einem erhöhten Kalkspiegel des Blutes, verursacht durch verminderte Ausfuhr in den Nieren oder vermehrten Abbau des Skeletts, andererseits aber auch mit den lokalen, regressiven Veränderungen des Stromas zusammenhängen dürfte. Letztere nehmen natürlich mit fortschreitendem Alter immer mehr zu.

Makroskopisch zeigt sich die beginnende Verkalkung mit dem Auftreten weißlicher, trüber Flecken und Streifen an, die meistens zuerst im Zentrum von hyalin oder fibrös entarteten Knoten liegen und zunächst eine kreideähnliche Konsistenz besitzen. Später entstehen daraus große Spangen oder unregelmäßige, zackige, gelbliche Körper, die sich oft radiär, den Septen entlang, vergrößern, bis schließlich die Verkalkung auch die Kapsel ergreift. Wird ein solcher Knoten durchgesägt, so finden sich im Innern manchmal noch Hohlräume mit gelbem Detritus oder Überreste von Blutungen. Sehr häufig ist in Adenomen die Kombination von Zystenbildung und Verkalkung, wobei in der Wand der Zysten ganze Platten von Kalk sich ausbreiten können.

Die primäre Lokalisation des Kalkes ist bei der histologischen Untersuchung recht wechselnd. Sehr häufig ist die Verkalkung des perivaskulären Hyalins (Abb. 62), die oft auch einfach als Verkalkung der Gefäße resp. Kapillaren bezeichnet wird (GUTKNECHT), obwohl nicht die eigentliche Gefäßwand, d. h. das Endothel primär verkalkt, sondern der Verkalkung eine Hyalinablagerung außerhalb des Endothels vorangeht. Das Hyalin wird zum Teil diffus mit Kalk imprägniert, meistens aber läßt sich in dünnen Schnitten doch zuerst ein feinkörniger Niederschlag feststellen, wobei die Kalkkörnchen manchmal dicht neben und zwischen feinen Fetttröpfchen liegen. Die Verkalkung begleitet oft die Kapillaren auf so weite Strecken hin, daß man auf den ersten Blick ein Gefäßinjektionspräparat vor sich zu haben glaubt, zierliche Bäumchen und Netzwerke sind dann an der Grenze zwischen dem gut erhaltenen, peripheren Adenomgewebe und dem zentralen, fibrösen Gewebe sichtbar. Dabei kann das Lumen zunächst noch erhalten bleiben, sogar das Endothel ist manchmal noch in dem Kalkmantel erkennbar, später freilich verschwindet es mit dem Lumen.

Als zweite häufige Stelle der Verkalkung ist das konjunktivale Hyalin der Struma fibrosa zu nennen. Die breiten Kollagenbalken in der Mitte und in der Kapsel der Knoten, sowie in der Wand vieler Zysten nehmen zunächst kleine Körnchen von Kalk auf, die später verschmelzen. Die großen Konkretionen, die so nach und nach entstehen, besitzen oft sehr bizarre, zackige Umrisse, welche zum Teil durch Resorption des Kalkes erzeugt sein können, da manchmal junges, zellreiches Bindegewebe die Lakunen zwischen den Zacken ausfüllt und sich gleichsam in die Kalkmassen hineingefressen hat. Dabei wird auch die kollagene Grundsubstanz aufgelöst. Im Innern der Kalkmassen sind färbare Kerne meistens nicht mehr nachweisbar, so daß wohl der größte Teil des Gewebes als nekrotisch zu gelten hat. Die Nekrose ist aber nicht primär, da am Rande die Kerne im Kalk oft noch gut erhalten sind.

Drittens kann es im Kolloid und im Epithel der Drüsenbläschen zur Verkalkung kommen, was nach meinen Erfahrungen freilich selten ist, während WÖLFLEER auf diese „azinöse“ Verkalkung größeres Gewicht legt. Diese Art der Verkalkung betrifft meistens kleinfollikuläre Adenome, deren Kolloid zum Teil basophil ist. Es kann dann das Kolloid für sich allein verkalken, indem es scharf umrissene, glänzende, oft konzentrisch geschichtete Körper bildet, oder es kann die Kalkablagerung von vorneherein auch im Epithel vor sich gehen, was namentlich bei sehr kleinen, leeren Bläschen der Fall ist. Es verkalken dann meistens nur wenige Epithelien am Saum eines Bläschens, nicht das Epithel in toto. Daneben können auch kleine, zum Teil ebenfalls geschichtete Kalkkugeln im Stroma zwischen den Bläschen verstreut sein, ohne daß das Stroma

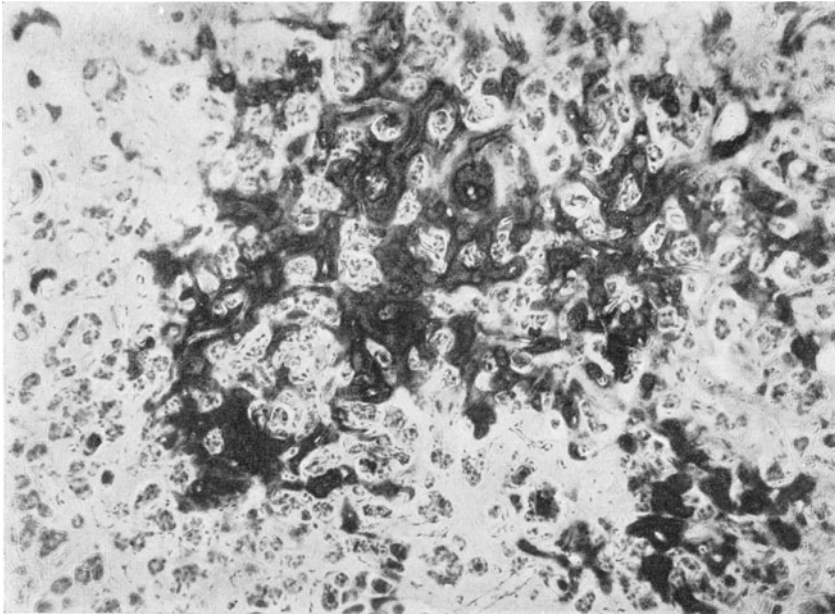


Abb. 62. Kleinfollikuläres Adenom mit Verkalkung im hyalinen Stroma, namentlich um die Gefäße herum. (Vergr. 90fach.)

sonst eine wesentliche Verbreiterung zeigt. Die Verhältnisse erinnern lebhaft an den Kalkinfarkt der Niere, bei welchem ebenfalls Epithelien, Stroma und Kanälcheninhalt den Kalk absorbieren können.

Viertens ist die Verkalkung zu nennen, die sich in hämorrhagischen Strumen, und zwar im Kautschukhyalin abspielt, das, wie an anderer Stelle ausgeführt ist, fibrinhaltig und als hämatogenes Hyalin aufzufassen ist. Auch hier können sehr zahlreiche große Kalkbröckel von zackiger Gestalt sich bilden, die wie Sandkörner sich über die kautschukähnlichen Massen verteilen.

Endlich kann auch noch Kalkablagerung in Thromben stattfinden, die sich namentlich in den kavernen Bluträumen der kautschukhyalinhaltigen Adenome befinden. Hier sind mir radiär gestreifte, sehr regelmäßig gebaute Kugeln begegnet.

Alle genannten Substrate, mit Ausnahme der Drüsenepithelien, sind dafür bekannt, daß sie eine erhöhte Adsorptionskraft für Kalk besitzen, und ASCHOFF

hebt besonders Hyalin, Kolloid und Fibrin als organische Substanzen hervor, die eine besondere Affinität zum Kalk besitzen. Da nun noch die langsame Blutzirkulation im Innern der Adenome ein weiteres begünstigendes Moment für die Kalkausfällung darstellt, so darf es uns nicht wundern, wenn die Verkalkung der Strumaknoten fast zu den alltäglichen Erscheinungen in der Schilddrüsenpathologie gehört. Einzig die seltene Verkalkung der Epithelien läßt sich nicht ohne weiteres auf die genannten Verhältnisse zurückführen, hier gehen wohl morphologisch nicht nachweisbare Stoffwechselstörungen in den Zellen der Verkalkung voraus.

Chemisch habe ich sowohl phosphorsauren, wie kohlensauren Kalk nachweisen können, doch ist es bei den innigen Beziehungen zwischen Kalk- und Fettkörnchen im perivaskulären Hyalin nicht ausgeschlossen, daß auch fettsaurer Kalk in geringeren Mengen vertreten ist.

An dieser Stelle sei auch noch erwähnt, daß im Kolloid der Adenome hier und da zahlreiche Kristalle von oxalsaurem Kalk in typisch oktaedrischer Form zur Ausfällung kommen. Sie finden sich in stark eingedicktem, oft basophilem Kolloid, in welchem jedenfalls die Löslichkeitsverhältnisse nicht mehr günstig sind. Auch anders geformte Kristalle, rhomboedrische, wetzsteinförmige oder prismatische, können im Kolloid vorkommen, wahrscheinlich handelt es sich hier auch um Kalziumoxalat oder dann um Kalziumphosphat.

Sehr eigentümliche, linsenförmige Sphärokristalle, welche zuerst fein granuliert sind, dann aber radiärstrahlig werden und oberflächliche wetzsteinförmige Exkreszenzen aufweisen, hat E. J. KRAUS in einem vorwiegend kleinfollikulären Adenom gefunden. Die Kristalle bestanden zum größten Teil sowohl aus phosphor- wie aus kohlensaurem Kalk. KRAUS führt sie auf eine Dekomposition des Bläscheninhaltes zurück, wobei die Schutzkolloide die schwerlöslichen Kalksalze nicht mehr in Lösung zu halten vermögen.

Verknöcherung. Die Knochenbildung in Strumen (*Struma ossea*) hat eine primäre Verkalkung zur Voraussetzung, unabhängig von letzterer ist sie nie beobachtet worden. LÜCKE hat wohl zuerst echten Knochen gesehen, während VIRCHOW Kalkherde und Knochen noch nicht streng unterscheidet. Die Angaben über die Häufigkeit der Verknöcherung schwanken. WÖFLER und KRÄMER haben sie in verkalkten Strumen nie gesehen und v. EISELSBERG und DAVIDSOHN halten sie für selten, während SEHRT in 35% und HUNZIKER und PFISTER in 16% der verkalkten Strumen auch Knochengewebe fanden. Meine eigenen Erfahrungen stimmen mit denen der letztgenannten Autoren ungefähr überein, aber nur insofern, als man bei den verkalkten Strumen nur die größeren Herde zählt und die feinsten Verkalkungen unberücksichtigt läßt.

HUNZIKER und PFISTER bezeichnen als häufigsten Sitz der Verknöcherung die Wandung großer, alter, hämorrhagischer Zysten (auch von TÉMOIN und PILLIET beobachtet) und die verkalkten Teile der *Struma fibrosa*, selten soll der eingedickte, sekundär verkalkte Zysteninhalt verknöchern. Ich selbst habe Knochengewebe nur an den Kalkherden des konjunktivalen Hyalins gesehen, muß aber durchaus zugeben, daß auch Konkremente im hämatogenen Hyalin alter Hämorrhagien oder in Thromben verknöchern können, falls sie von jungem Bindegewebe erreicht werden.

Die Knochenbildung vollzieht sich nun zum Teil durch direkte Metaplasie, indem das verkalkte, hyaline Bindegewebe sich in Knochengewebe umwandelt. Hierbei nehmen die spärlichen Bindegewebszellen allmählich die Form von Knochenzellen an, und es ist dann eine scharfe Grenze zwischen Knochengewebe und verkalktem Bindegewebe nicht vorhanden. Öfter aber findet, worauf SEHRT und HUNZIKER und PFISTER schon hingewiesen

haben, eine Apposition von Knochen an die Kalkmassen unter teilweiser Resorption der letzteren statt, wobei der Knochen seine Entstehung einem zell- und gefäßreichen, weitmaschigen Bindegewebe verdankt, das dem Stroma der besser erhaltenen Adenomteile entstammt. Es bilden sich dann an der Oberfläche der Kalkherde Plättchen von Knochen, die scharf gegen das bloß verkalkte Gewebe begrenzt sind und sich durch die Tätigkeit außen angelagerter Osteoplasten verdicken. Oft aber dringt das junge Bindegewebe auch in Form dünner Sprosse in die Kalkmassen ein, indem es dieselben samt der organischen Grundsubstanz fortschreitend resorbiert, es entstehen so Lakunen und Kanäle, in welchen nun Knochenmäntel neugebildet werden, wobei der aufgelöste Kalk wohl zum Aufbau des jungen Knochens verwendet wird. So können ringförmige Knochenherde scheinbar mitten im Kalk auftreten (SEHRT). Durch fortschreitende lakunäre Resorption, welcher zum Teil auch der neugebildete Knochen anheimfällt, wird weiterer Raum gewonnen, andererseits schreitet die Knochenneubildung fort und so können schließlich größere Stücke von spongiösem Knochen mit mehr oder minder breiten Balken an die Stelle der Kalkherde treten oder an dieselben anstoßen. Die Knochenbalken haben dann deutlich lamellosen Bau, die Markräume sind teils mit lockerem, fibrösem Mark, teils mit Fettmark ausgefüllt, während blutbildende Zellen spärlicher vertreten sind. Die Verkalkung der Knochenbalken ist meistens von Anfang an vollständig, nur selten sieht man ganz schmale osteoide Säume.

Die Knochenbildung in den Strumaknoten ist also ein typisches Beispiel einer heterotopen, metaplastischen Ossifikation aus Bindegewebe, wobei teils hyalines Bindegewebe unter Kalkaufnahme direkt in Knochengewebe übergeht, teils ein junges, osteoplastisches Bindegewebe den Knochen durch Apposition liefert. Der letztere Vorgang läßt sich mit der peri- und endochondralen Ossifikation vergleichen, wenn man an die Stelle des Knorpels die Kalkherde setzt. Nach HUNZIKER und PFISTER soll die mechanisch reizende Wirkung des Kalkes wahrscheinlich schon genügen, um das Bindegewebe zur Knochenbildung anzuregen, es wird aber wesentlich auch auf die Gefäßversorgung und die Wuchereignisfähigkeit des Bindegewebes ankommen, ob es zur Ossifikation tauglich wird. Erwähnen will ich noch, daß mir geflechtartiger Knochen nie begegnet ist.

Blutgefäßveränderungen. Hier ist zunächst der Arterienveränderungen zu gedenken, über welche JORES berichtet hat und welche in der Kapsel der Knoten in gleicher Weise wie in diffusen Strumen vorkommen. Es handelt sich um Arterien mittleren Kalibers, bei denen eine Körnung und Schollenbildung der *Elastica interna* im Vordergrund steht. An diese schließt sich nicht selten Verkalkung an, ferner ist die *Elastica interna* sehr häufig aufgespalten, indem gleichzeitig die *Intima* eine bindegewebige Verdickung und hyaline Degeneration erleidet. Auch in der *Muskularis* kann Einlagerung von Bindegewebe stattfinden.

Von Wichtigkeit ist die Feststellung JORES', daß es sich bei diesen Veränderungen keineswegs um eine Teilerscheinung einer allgemeinen Arteriosklerose handelt, auch ist die Alteration der *Elastica interna* viel ausgesprochener als bei der gewöhnlichen Form der Arteriosklerose. JORES sucht deshalb die Ursache für die Arterienerkrankung in dem abnormen Zustand der Thyreoidea, und zwar besonders in der kolloiden, hyalinen und fibrösen Degeneration, sowie Verkalkung der Struma. Will man aber diesen Zusammenhang weiter klären, so wird man hauptsächlich an lokale Steigerungen des Blutdrucks infolge des Wachstums des Drüsengewebes denken müssen.

Erwähnen möchte ich noch, daß ich wie ABE hier und da auch an den kleinen Kapselarterien der Adenome eine deutliche Intimaverdickung gesehen habe,

welche hier wohl wie in der Umgebung anderer Tumoren auf den Druck von seiten der Knoten zurückzuführen ist.

Im Innern der Adenome ist an den größeren Gefäßen eine hyaline Entartung sehr häufig, indem zwischen den spärlichen Muskelfasern und Bindegewebszellen, welche unter dem Endothel gelagert sind, eine hyaline, nach VAN GIESON fleischartig gefärbte Masse auftritt und sich oft in konzentrischen Schichten in der Gefäßwandung ablagert, wobei die zelligen Elemente allmählich verschwinden. Die nach außen scharfe Abgrenzung unterscheidet dieses Hyalin der eigentlichen Gefäßwandungen von dem perivaskulären Hyalin der Kapillaren, doch gebe ich zu, daß man auf Längsschnitten manchmal auch ganz allmähliche Übergänge der hyalinen größeren Gefäße in die Kapillaren mit ihrem perivaskulären Hyalin beobachten kann. Verkalkung scheint in den hyalinen Massen

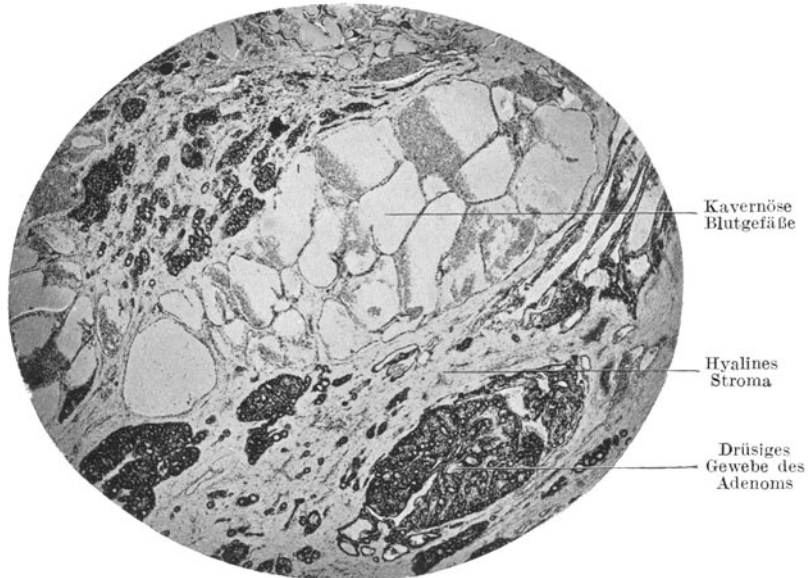


Abb. 63. Kleinfollikuläres Adenom mit kavernösen Blutgefäßen. (Vergr. 27fach.)

nicht selten vorzukommen, sie beginnt mit der Ablagerung feinsten Körnchen und endet mit der Bildung starrer Röhren, ebenso findet man feintropfige Verfettung. Obliteration der hyalinen Gefäße scheint keine Seltenheit zu sein.

Eine weitere Veränderung an dem Gefäßsystem der Adenome ist die Erweiterung und Schlingelung der zentralen Blutgefäße. Es handelt sich teils um Übergangsgefäße, deren Wand oft hyalin entartet ist, teils um Kapillaren, die zusammen mit den ersteren einen Knäuel von dicht aneinandерliegenden Gefäßen bilden. Die starke Schlingelung ergibt sich aus dem fast ausschließlichen Vorhandensein von Quer- und Schrägschnitten. Parenchym sucht man meistens zwischen den Gefäßen vergebens, nur spärliche atrophische Follikel oder Epithelhäufchen sind da und dort in ganz lockerem Stroma noch erhalten. KRÄMER hebt mit Recht hervor, daß derartige Gefäßknäuel den Namen der Struma vasculosa, des vaskulären Kropfknotens verdienen, ich muß ihm aber auch darin beistimmen, daß die reichliche Vaskularisation nicht eine primäre Gefäßwucherung, sondern schon eine Rückbildungserscheinung darstellt. Meines Erachtens verursacht der Untergang des zentralen Parenchyms das Aneinanderrücken, die starke Schlingelung und Erweiterung der Gefäße,

für eine wirkliche Gefäßneubildung durch Aussprossen von Kapillaren habe ich keine Anhaltspunkte gefunden.

Endlich ist noch die kavernöse Erweiterung der Kapillaren anzuführen, die sich besonders in den peripheren Teilen großer Adenomknoten findet. Diese schon von GUTKNECHT beschriebene Veränderung kann makroskopisch den Eindruck eines Kavernoms ähnlich demjenigen der Leber erwecken (Abb. 63), die betreffenden dunkelroten Teile kollabieren oft beim Durchschneiden unter Entleerung von reichlichem Blut, so daß nur ein Netzwerk feiner fibröser Septen stehen bleibt. Dementsprechend sind histologisch ganz unregelmäßig geformte Hohlräume von $\frac{1}{2}$ —1 mm Durchmesser vorhanden, die durch Öffnungen in den Septen an vielen Stellen zusammenhängen und mit einem einfachen Endothel ausgekleidet sind. Die fibrösen Septen sind meistens äußerst fein, sie können aber auch durch Ödem oder Blutungen aufgelockert sein. Fast immer findet man in der Nachbarschaft der Kavernen frische Blutungen oder die Umwandlungsprodukte älterer Hämatome. Die Entstehung der Bluträume hat man sich nach v. SINNER so zu denken, daß eine Kompression der Kapselvenen durch das Wachstum der Knoten, vielleicht auch durch zentrale Blutungen auf dem Wege der Stauung zu starker Erweiterung der Kapillaren in den schon durch Blutung und Ödem aufgelockerten Teilen des Stromas führt. Kapillaren münden direkt in die Bluträume ein; ob ihr Endothel auch selbständig wuchert, erscheint fraglich, wenigstens sind solche kavernöse Erweiterungen ohne anderweitige Zeichen der gestörten Zirkulation bisher nicht beschrieben worden. Ich möchte sie am ehesten mit den Teleangiektasien der senilen Haut vergleichen.

Kreislaufstörungen. Sowohl die den Adenomen eigentümlichen Wachstumsverhältnisse in Verbindung mit der Anordnung der Gefäße als auch die oben beschriebenen Veränderungen der Gefäßwandungen selbst schaffen die anatomische Grundlage für Kreislaufstörungen, welche für das weitere Schicksal der Knoten oft von großer Bedeutung sind. Eine rasche Blutzirkulation wird sich im allgemeinen nur in kleinen Knoten abwickeln können. Bei den größeren wird die starke Spannung der Kapsel und die damit zusammenhängende Kompression der dünnwandigen Venen wohl stets eine Verlangsamung des Blutstroms zur Folge haben, so daß die Stauungshyperämie eine sehr häufige Erscheinung darstellt. Andererseits kann auch die Verengung zuführender Gefäße durch hyaline Degeneration oder Verkalkung die vis a tergo herabsetzen, so daß das Parenchym mangelhaft ernährt wird und infolge zunehmender Anämie zugrunde geht.

Von größter Wichtigkeit sind die sehr häufigen Blutungen in den Adenomen, schon deshalb, weil sie ungemein massig sein können und manchmal das Volumen der Schilddrüse so rasch vergrößern, daß durch Kompression der Trachea eine unmittelbare Lebensgefahr entsteht. Solche bedrohliche Blutungen treten teils scheinbar spontan auf, teils schließen sie sich unmittelbar an ein stumpfes Trauma (Schlag, Stoß, Fall auf kantige Gegenstände usw.) an, welches die Schilddrüsengegend trifft und die vergrößerte Schilddrüse, besonders die unter Spannung stehenden Knoten, viel leichter verletzt als die normale. Die Symptomatologie derartiger Fälle ist in den Arbeiten von EHLER, BRÜNING, v. BURG, SCHWÖRER ausführlich geschildert, ich will nur erwähnen, daß einzelne Fälle sogar in kürzester Zeit tödlich endigten, und zwar sowohl bei spontaner Blutung (HEIDENREICH, GUHL, MASCHKA) als bei traumatischer Blutung (PANTLEN, SIMON, CHAMPION und ALDRIDGE). Es kann bei solchen großen Blutungen sogar zur subkutanen Ruptur der Schilddrüse und zu ausgedehnten Hämatomen in ihrer Umgebung kommen (v. BURG, SCHWÖRER). Am häufigsten wird die Ruptur bei Zystenkröpfen beobachtet, doch ist hier die Blutung selten primär, denn da diese Fälle meistens

traumatischer Natur sind, so ist anzunehmen, daß das Trauma direkt die Schilddrüsenkapsel zum Bersten bringt und die Blutung erst sekundär aus dem zerrissenen Gewebe des Kropfes erfolgt. CHAMPION und ALDRIDGE erörtern unter den Todesursachen neben der Kompression der Trachea auch noch einen durch die Atemnot erzeugten Schock oder einen Druck auf den Vagus und Sympathikus, doch wird letztere Möglichkeit nur bei beidseitiger Kropfblutung in Betracht kommen. Auf die Bedeutung, welche tödliche Kropfblutungen für die gerichtliche Medizin und die Unfallbegutachtung besitzen, sei hier ausdrücklich hingewiesen, denn es genügt oft eine verhältnismäßig geringe Gewaltwirkung, um bei vorhandenem Knotenkropf ein gewaltiges Hämatom zu erzeugen, und andererseits kann ein spontaner apoplektiformer Tod in einer Kropfblutung seine Erklärung finden.

Die meisten Kropfblutungen sind freilich harmloser Natur, sie sind entweder lokal sehr beschränkt oder erfolgen langsam oder in kleinen Schüben, so daß stärkere Verdrängungserscheinungen fehlen oder sich ganz allmählich einstellen. Kleinere frische Blutungen sind im Operationsmaterial ungemein häufig, ich möchte aber die Vermutung aussprechen, daß sie zum Teil durch die mechanischen Läsionen bei der Operation oder durch die Abklemmung venöser Gefäße zustande kommen. Auf dem Sektionstisch sind Blutungen entschieden seltener zu sehen.

Im allgemeinen bevorzugen die Blutungen die mittleren Teile der Knoten (Abb. 38), oft sieht man das Zentrum in größerer oder geringerer Ausdehnung hämorrhagisch infarziert, so daß es in schärfstem Farbenkontrast zu der peripheren Zone steht. Seltener sind mehrere kleine Blutungen über die Schnittfläche eines Knotens verteilt oder es strahlen blutige Streifen vom Zentrum nach der Peripherie aus. Das Blut ergießt sich nicht bloß in die bindegewebigen Septen, wobei es oft Bläschen, Schläuche und Stränge stark auseinanderdrängt, sondern auch in die Lumina der Bläschen hinein, so daß das dünne Kolloid mit mehr oder minder zahlreichen Erythrozyten vermischt ist. Letztere werden nicht selten von desquamierten Epithelien durch Phagozytose aufgenommen, so daß große, runde, globulifere Zellen entstehen, vergleichbar analogen Zellen in der Milzpulpa und im zentralen Nervensystem. Im Stroma beteiligen sich die adventitiellen Zellen der Gefäße an der Aufräumung der Blutkörperchen, und hier wie dort erfolgt die intrazelluläre Umwandlung des Hämoglobins in körniges und scholliges Hämosiderin (Rostzellen von MERK), wodurch eine manchmal schon makroskopisch sichtbare braune Pigmentierung entsteht. Ferner kann Hämoglobin, welches sich im dünnen Kolloid aufgelöst hat, von den Wandepithelien der Bläschen resorbiert und hier nach erfolgtem Abbau als granulär gebundenes Hämosiderin zum Vorschein kommen, ganz gleich, wie es schon für die Epithelien des normalen Schilddrüsengewebes geschildert wurde.

Auch Blutungen von geringer Ausdehnung haben infolge Aufhebung der Zirkulation den Untergang des betroffenen Drüsenparenchyms zur Folge, letzteres verfällt, zumeist unter starker Verfettung, der Nekrobiose. Ist der Bluterguß klein, so tritt meistens Resorption ein unter Neubildung von Bindegewebe mit Gefäßen, wobei nicht selten auch leichte entzündliche Infiltration — einige Lymphozyten, Plasmazellen und eosinophile Leukozyten — die Zerstörung der Blutkörperchen und Aufsaugung der übrigen Blutbestandteile begleitet. Dabei kann das im Blut enthaltene Cholesterin zur Auskristallisierung kommen und die Kristalle lösen ihrerseits wieder die Bildung von Fremdkörperriesenzellen aus. Eine braun pigmentierte Narbe ist das Endprodukt einer solchen Hämorrhagie.

Eine weitere nicht ganz seltene Folge der Blutungen ist die Inkrustation der kollagenen Substanz mit Eisen. Sie ist von meinem Assistenten SCHUPPISSER zuerst beschrieben worden und stellt sich einerseits als Eisen-

aufnahme in die kollagenen Fasern des Bindegewebes, sowie der Gefäßwände und der Umgebung der Drüsenbläschen dar, wobei sich diese Fasern mit Hämatoxylin dunkelblau färben und starke Eisenreaktion geben. Andererseits kommt es zur Ausfällung von Eisen in Form von eckigen und balkenförmigen Konkrementen, welche stark glänzen und sich in gefärbten und ungefärbten Präparaten durch ihre Transparenz und ihre gelbgrünliche Farbe auszeichnen. Sie stellen oft die Fortsetzung der eisenhaltigen kollagenen Fasern dar und besitzen in der Regel eine hyaline Grundsubstanz. Chemisch handelt es sich zum Teil um Eisenhydroxyd, zum Teil um Eisenphosphat. Daß diese Konkreme schon intravital zur Ausbildung kommen, beweist der Umstand, daß sie oft von Fremdkörperriesenzellen umschlossen sind. Die Entstehung dieser Eiseninkrustationen kann man sich wohl am besten so denken, daß infolge der Blutung eisenhaltige Gewebsflüssigkeit das Gewebe durchtränkt und in derselben infolge des mangelhaften Lymphabflusses stagniert, worauf dann die Ablagerung des Eisens im Bindegewebe des Knotens erfolgt.

Ist die Blutung sehr groß oder erfolgt sie in einen zystischen Hohlraum hinein, so findet oft eine eigentümliche Umwandlung des Hämatoms statt, die auch anderwärts, besonders bei Blutungen in serösen Höhlen, Zysten, Tumoren beobachtet wird. Es bildet sich nämlich aus dem Bluterguß eine feste, oft durchsichtige oder opaleszierende, gelbe oder bräunliche Masse, die namentlich durch ihre kautschukähnliche Konsistenz ausgezeichnet ist (Abb. 64). LANGHANS nannte sie Kautschukkolloid, da aber Kolloid ein epitheliales Sekretionsprodukt ist, so dürfte die Bezeichnung Kautschukhyalin richtiger gewählt

sein. Die Entstehung dieser Masse ist durch WIGET und VON SINNER im Berner Institut genauer erforscht worden. Während WIGET die homogenen Balken und Schollen, welche das Kautschukhyalin zusammensetzen, allein auf Verbackung von roten Blutkörperchen zurückführt, beteiligen sich nach VON SINNER auch noch andere Bestandteile des Blutes, wie Fibrin und Serumeiweiß an ihrem Aufbau. Es handelt sich also um hämatogenes Hyalin, das sich nach VAN GIBSON anfänglich gelb färbt, später freilich bei fortschreitender Eindickung auch rötliche Farbentöne annehmen kann. Daß Kolloid in den hyalinen Massen in größerer Menge enthalten ist, erscheint durchaus unwahrscheinlich, da die untersuchten Knoten sämtlich jodfrei waren. Erwähnt sei noch das häufige Zusammentreffen des Kautschukhyalins mit kavernös erweiterten Kapillaren, die mit ihrer leicht verletzlichen Wand wohl häufig als Quelle länger dauernder Blutungen anzusehen sind, so daß sich die hyalinen Massen durch Apposition fortwährend vergrößern. Entsprechend dem Mangel jeglichen sauerstoffführenden Gewebes wird im Zentrum aus dem Hämoglobin der Blutergüsse oft kristallinisches Hämatoidin frei, während am Rande reichliches Hämosiderin im



Abb. 64. Struma nodosa mit Kautschukhyalin und kleinen Kalkherden. (Natürl. Größe.)

Bindegewebe gebildet wird. In manchen Fällen wirkt das Kautschukhyalin wie ein Fremdkörper auf seine Umgebung, es löst dann die Bildung eines eigentlichen Granulationsgewebes aus, welches neben Fibroblasten mehr oder weniger zahlreiche Lymphozyten und Plasmazellen enthält und allmählich in die Spalten zwischen den Schollen einwuchert und dieselben auseinandersprengt. Für die feste Konsistenz der hyalinen Schollen spricht die Anlagerung von typischen Fremdkörperriesenzellen, die sich in das Hyalin einzufressen scheinen. Chronisch-entzündliche Prozesse völlig aseptischer Natur sind hier also die Folge des Blutergusses, wir können sie der Organisation eines blanden Thrombus oder einer Tubenmole an die Seite stellen.

Während bei der Bildung des Kautschukhyalins Gerinnungs- und Eindickungsprozesse von ausschlaggebender Bedeutung sind, kann andererseits auch eine Verflüssigung des Hämatoms stattfinden, wobei das Blut unter Resorption der festen Bestandteile durch Serum ersetzt wird. Dieser Vorgang ist eine häufige Ursache der Zystenbildung und soll dort näher besprochen werden.

Bei den Ursachen der Kropfblutungen unterscheidet VON BURG:

A. Äußere Ursachen, d. h. Traumen, welche entweder direkt die Struma treffen und dann manchmal eine Zerreißung der Schilddrüsenkapsel zur Folge haben oder indirekt durch Erschütterung des ganzen Körpers oder durch Contrecoup wirken.

B. Innere Ursachen (sog. spontane Blutungen).

1. Hyperämie bei relativ normalen Kropfgefäßen. Aktive Hyperämie kann z. B. beim weiblichen Geschlecht während der Menses und Gravidität zu Blutungen führen, passive Hyperämie bei starken körperlichen Anstrengungen, Husten, Pressen, Erbrechen usw., Kompression der Halsvenen durch die Struma selbst oder andere Tumoren.

2. Erhöhter Gefäßtonus bei erkrankten Kropfgefäßen (fettige, hyaline, amyloide Degeneration, Atherosklerose, miliare Aneurysmen, Endarteritis syphilitica).

3. Hämorrhagische und rheumatische Diathese.

Nach meinen Erfahrungen sind wohl die meisten spontanen Kropfblutungen auf Stauung zurückzuführen, welche entweder akut eintritt oder sich mehr chronisch entwickelt, wobei die Kompression der Kapselvenen durch die wachsenden Knoten jedenfalls eine große Rolle spielt. Kleinere Blutungen sind wohl zumeist Diapedesisblutungen, die größeren jedoch entstehen öfters durch Ruptur der Gefäßwandung, namentlich der Venen und kavernenösen Kapillaren, während Ruptur von Arterien trotz der häufigen sklerotischen Veränderungen jedenfalls eine seltene Erscheinung ist. Nach TERRY halten die Venen bei der Injektion nur einen sehr geringen Druck aus.

Mit den häufigen Stauungszuständen in den Adenomen hängt auch das Ödem zusammen, welches in älteren Kropfknoten oft einen breiten Raum einnimmt und zum Untergang des Parenchyms beiträgt. Solche Knoten fallen beim Durchschneiden unter reichlicher Entleerung von gelber seröser Flüssigkeit oft ganz zusammen, das bindegewebige Stroma ihrer zentralen Teile erscheint sulzig und gelblich verfärbt. Histologisch sind die Bestandteile des Parenchyms wie auch die Fasern des Stromas durch die Ödemflüssigkeit, welche meist auch einzelne Erythrozyten enthält, stark aufgelockert und gequollen. Das gequollene Stützgewebe färbt sich nach VAN GIESON mehr gelblich und gibt mit Essigsäure, im Gegensatz zum Kolloid, eine stärkere Gerinnung (L. R. MÜLLER). Wo das Ödem die stärksten Grade erreicht, sind oft nur noch vereinzelte hydropisch-vakuoläre oder verfettete Epithelien oder kleine Grüppchen von solchen erhalten. Größere Ansammlungen von Ödemflüssigkeit leiten zur Zystenbildung über (Abb. 65).

Für die Entstehung des Ödems ist erstens die Stauung des venösen Blutes verantwortlich zu machen, denn man begegnet sehr häufig, gleichsam zur Illustration dieser Art der Entstehung, nebeneinander ödematösen und hämorrhagisch infiltrierten Partien. In zweiter Linie kommt auch die Lymphstauung in Betracht, die sich bei dem Fehlen eigener Lymphgefäße in vielen Knoten und bei der ganz ungenügenden Verbindung der Lymphspalten mit denen der Umgebung sehr leicht erklären läßt. Da nun das Sekret der Drüsenzellen wohl zum Teil in die Lymphspalten übertritt, so ist es wahrscheinlich, daß die Ödemflüssigkeit auch Bestandteile, vielleicht Abbauprodukte, des Kolloids enthält, eine Frage, die sich allerdings nicht sicher entscheiden läßt, wenn auch morphologisch das Kolloid der Bläschen mit der Flüssigkeit des Stromas völlig übereinstimmt. Auch MASSON meint, daß die Ödemflüssigkeit mit Kolloid vermischt sei.

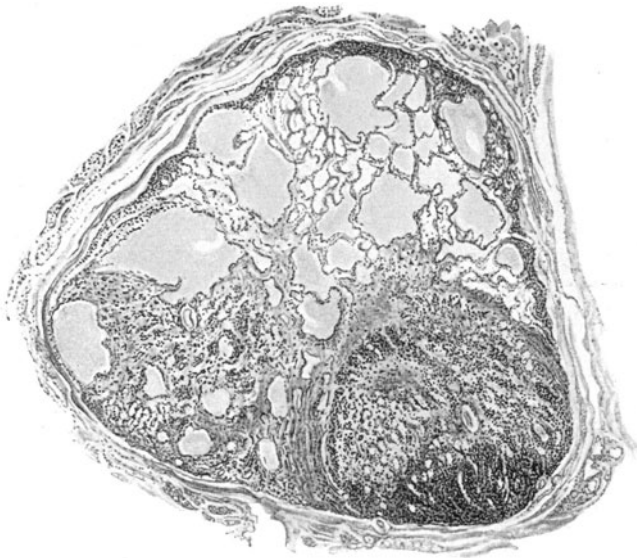


Abb. 65. Kleinfollikuläres Adenom mit ödematöser Erweichung. Große Hohlräume mit Ödemflüssigkeit gefüllt. (6fache Vergr.)

Die langsame Zirkulation des Blutes in den Kropfknoten macht es verständlich, daß hier und da auch Thrombenbildung in den Gefäßen erfolgt, namentlich wenn letztere durch chronische Stauung kavernös erweitert sind. Ich habe Thromben, welche aus Plättchen, Leuko- und Erythrozyten zusammengesetzt waren und manchmal auch etwas Fibrin enthielten, sowohl in den zarten kavernösen Bluträumen der Kautschukhyalinstrumen wie in den hyalin entarteten, dickwandigen Gefäßen des Zentrums der Adenome gesehen, zum Teil schon in Organisation begriffen. Werden solche Thromben obturierend, so können sie natürlich Stauungsblutungen nach sich ziehen, andererseits werden Blutungen durch Verschlechterung der Zirkulation ihrerseits die Thrombose begünstigen. Erwähnen möchte ich noch das Vorhandensein zahlreicher Kapillarthromben in einem Fall von puerperaler Eklampsie, wobei neben Plättchen- und Leukozytenagglutination auch reichliche Fibrinausfällung auffiel, ein Befund, der sich wohl den Leberveränderungen bei Eklampsie an die Seite stellen läßt und seinen Grund in der erhöhten Gerinnbarkeit des Blutes der Eklampatischen hat.

Die Embolien in Kropfknoten sind wohl fast immer kapillärer Natur. Ich sah Kokken- und Fettembolien, und zwar waren letztere erheblich zahlreicher als in den umgebenden Schilddrüsenläppchen, was ebenfalls für eine langsame Zirkulation spricht. Diese läßt die Fettemboli leichter haften. Die Bedeutung der Kokkenembolien wird in dem Kapitel über Strumitis zu besprechen sein.

Zystenbildung. Aussehen und Genese der Zysten, welche sekundär in den Adenomen auftreten, sind durchaus nicht einheitlich. Teils handelt es sich um eine abnorm starke Sekretanhäufung in vorgebildeten drüsigen Hohlräumen, teils wird der Raum für den Zysteninhalt erst durch Zerstörung präexistenter Gewebes geschaffen. Das Endergebnis kann freilich bei diesen verschiedenen Formen dasselbe sein, und deshalb eignen sich große, alte Zysten nicht zum Studium der Genese. Liest man jedoch kleine Zysten aus, welche meistens nur einen Durchmesser von $\frac{1}{2}$ —1 cm besitzen, so kann man folgende, im wesentlichen schon von WÖFLER und GUTKNECHT beschriebene Arten unterscheiden.

a) **Follikel- oder Dilatationszysten.** Diese Zysten leiten sich vom großfollikulären Adenom ab und gehen aus einer fortschreitenden Erweiterung der Drüsenbläschen hervor. Die oft enorme Anhäufung des Kolloids erklärt sich wohl aus einem Mißverhältnis zwischen andauernder Sekretion und einer

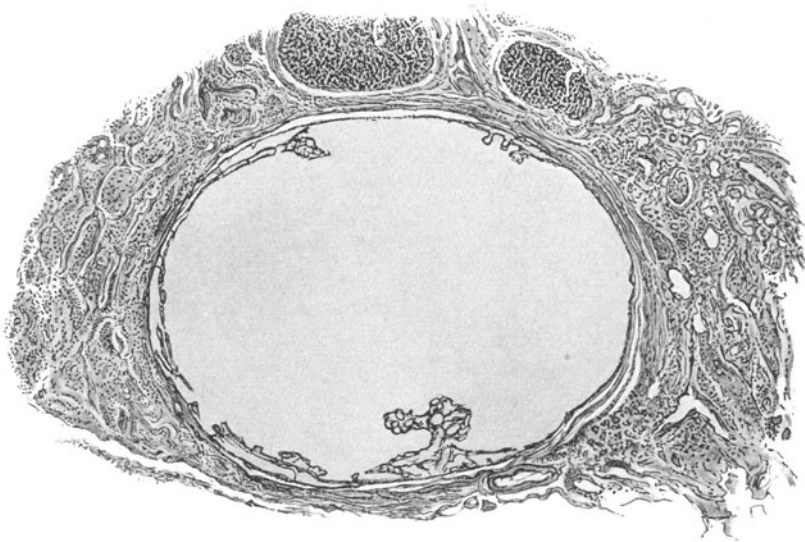


Abb. 66. Dilatationszyste in einem großfollikulären Adenom. Am Rande der Zyste noch Überreste von Bläschen. Oben 2 kleinfollikuläre Adenome. (6fache Vergr.)

ganz ungenügenden Abfuhr des Kolloids infolge des schon mehrmals erwähnten Mangels an Lymphgefäßen. Die Stauung des Kolloids führt zunächst zur Abplattung des Epithels, nur da, wo Papillen in Bildung begriffen sind, erhält sich kubisches oder zylindrisches Epithel. Da nun die Erweiterung fast nie ein einzelnes Bläschen, sondern ganze Gruppen betrifft, so verdünnen sich allmählich die Septen zwischen den Bläschen, die Kapillaren veröden und schließlich kommt es zum Einreißen der Zwischenwände, so daß die Hohlräume zunächst eine buchtige Gestalt annehmen, bis durch den fortschreitenden Innendruck des Sekrets auch die vorspringenden Reste der Septen plattgedrückt werden (Abb. 66). Auf diese Weise kann ein kleines Adenom schließlich ganz in einer

Zyste aufgehen, während in anderen Fällen ein Kranz von kleineren Bläschen die Zyste umrahmt.

Die charakteristischen histologischen Merkmale für diese Art von Zysten sind also die allseitige Auskleidung mit Epithel und der aus Kolloid bestehende Inhalt, in welchem freilich auch abgestoßene Epithelien und einige rote Blutkörperchen herumschwimmen können. Im allgemeinen werden solche Zysten in der Mitte der Knoten zur Ausbildung kommen, seltener entstehen sie exzentrisch und können sich dann sichelförmig ausbreiten, so daß das ursprüngliche Zentrum knopfförmig in den Hohlraum vorspringt. Reine Dilatationszysten bleiben klein, meist unter 1 cm. GUTKNECHT erwähnt allerdings eine von 8—10 cm Durchmesser. Die Beschaffenheit des Inhalts richtet sich nach der Konzentration des Kolloids.

b) Erweichungszysten (ohne epitheliale Auskleidung). Ödematöse Erweichung. Die überaus häufige ödematöse Durchtränkung des Stromas im Zentrum der Adenome erreicht hier und da derartig hohe Grade, daß schon makroskopisch kleinere und größere, mit gelber, seröser Flüssigkeit gefüllte zystische Hohlräume sichtbar werden, durch welche die Gefäße und die spärlichen Reste des bindegewebigen Stromas wie Fäden eines Spinnwebes hindurchziehen, bis sie schließlich auch einreißen oder langsam schwinden. Das Parenchym ist an solchen Stellen schon längst untergegangen oder es finden sich in den Septen und am Rande der Hohlräume nur noch einzelne Epithelhäufchen oder meist atrophische Bläschen. Wenigstens ist dies in den parenchymatösen Adenomen der Fall, während die großen Bläschen der kolloiden Adenome nach der Peripherie verdrängt werden. In letzterem Falle sieht man hier und da auch Defekte in der Wand der Bläschen, so daß das Kolloid der Bläschen direkt mit dem Inhalt der Zysten zusammenfließt und die vom Stroma begrenzte Zystenwand auf kürzere Strecken hin von Epithel überkleidet wird. WÖFLER hat diese Bilder im Sinne einer primären Blasenberstung aufgefaßt, wobei sich das Kolloid aus den prallgespannten Follikeln in die nächste Umgebung ergießen soll. Es ist aber nicht wahrscheinlich, daß bei vorher normalem Stroma, d. h. bei ganz dünnen Scheidewänden zwischen den maximal gedehnten Bläschen, eine derartige Flüssigkeitsansammlung im Stroma entsteht, vielmehr müßte die Berstung dann zur Vereinigung der Blasen führen, wie es vorhin bei den Follikelzysten beschrieben wurde. Ich nehme deshalb mit GUTKNECHT an, daß die ödematöse Durchtränkung des Stromas, evtl. verbunden mit Kolloidstauung in den Lymphspalten, der primäre Vorgang ist und daß erst sekundär das Epithel der Bläschen zugrunde geht und der Inhalt der Bläschen sich mit dem Zysteninhalt mischt.

GUTKNECHT bespricht als besondere Art der Zysten auch noch solche, welche durch Erweichung des sklerotischen Bindegewebes im Zentrum der Adenome entstehen. Es soll dabei eine Homogenisierung und Zerklüftung des Bindegewebes stattfinden, ich vermute aber, daß GUTKNECHT hier die Balken und Schollen des Kautschukhyalins vor sich gehabt hat. Im sklerotischen Bindegewebe können Zysten wohl nur durch sehr starke ödematöse Auflockerung oder dann durch Hämorrhagien entstehen. Denkbar wäre auch eine Erweichung nekrotischen Bindegewebes ähnlich wie in den atheromatösen Platten der Aortenintima.

Hämorrhagische Erweichung. Sie schließt sich an Blutungen an, deren Ausdehnung zu groß ist, als daß ein völliger Ersatz durch junges Bindegewebe stattfinden könnte. Allerdings verfallen auch große Blutungen durchaus nicht immer der Erweichung, sondern es kann sich der Bluterguß in die festen Massen des Kautschukhyalins umwandeln. Offenbar bedarf es noch besonderer Einwirkungen, damit die Verflüssigung des anfänglich meist geronnenen Blutes zustande kommt. Es kann sich dabei um autolytische Prozesse handeln, indem Leukozytenfermente das ausgefällte Fibrin und eingeschlossenes nekrotisches Gewebe auflösen, oder die Lymphstauung in den noch erhaltenen Teilen des

Adenoms führt zu einer starken serösen Durchtränkung des Blutergusses. Letzteres scheint mir der wichtigere Vorgang zu sein. Die Erweichung erfolgt dann in der Weise, daß der Bluterguß sich allmählich in einen dicken, schokoladenbraunen Brei verwandelt, in welchem die Blutkörperchen schrumpfen und eckig werden (Sporen von MERK) und dann in feine gelbbraune Krümel zerfallen, die zum kleinen Teil von Leukozyten und eingewanderten Makrophagen aufgenommen werden, zum größeren Teil aber sich zu größeren und kleineren Kügelchen zusammenballen, wobei ihr Lipoidgehalt wohl eine Rolle spielt. Ferner sind gewöhnlich Cholesterinkristalle nachweisbar, oft in so großer Menge, daß der Brei schon makroskopisch lebhaft glitzert. Hier und da findet sich die breiige Erweichung auch neben Massen von Kautschukhyalin (Abb. 67).

Ähnlich wie bei der Zystenbildung in alten Hirnblutungen schwinden dann die festen Bestandteile immer mehr, der Brei wird immer flüssiger und nimmt allmählich eine mehr gelbe Farbe an, bis schließlich eine seröse klare Flüssig-

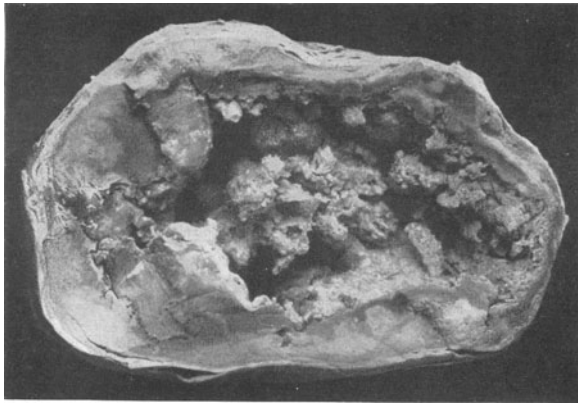


Abb. 67. Struma nodosa cystica mit zentraler hämorrhagischer Erweichung. Am Rande Massen von Kautschukhyalin.

keit zurückbleibt und nur braune Pigmentierungen in der Wandung an die ursprüngliche Blutung erinnern. Auch jetzt sind Cholesterintafeln recht oft im Zysteninhalt zu finden oder sie sind in die bindegewebige Wand der Zyste eingebettet, manchmal umgeben von Fremdkörperriesenzellen.

Wenn wir vorhin die verschiedenen Arten der Zystenentstehung auseinandergelassen haben, so darf andererseits auch nicht verschwiegen werden, daß sich die genannten Prozesse oft kombinieren, wobei nur die Reihenfolge wechselt. Zum Beispiel kann sich zu einer ödematösen Erweichung eine hämorrhagische hinzugesellen oder umgekehrt, oder wir finden nach einer anfänglichen Bläschenerweiterung noch eine ödematöse Erweichung des Stromas infolge Lymphstauung, oder es tritt zu ersterer eine Hämorrhagie hinzu.

Das weitere Schicksal der Zysten ist verschieden, manche bleiben klein (1—5 cm Durchmesser), ihrer weiteren Ausdehnung wird durch die Entwicklung einer dicken bindegewebigen Kapsel Halt geboten. Diese Kapsel trennt den Zystenraum von den peripheren, noch gut erhaltenen Teilen des Adenoms oder sie fließt ganz oder teilweise mit der Kapsel des Adenoms selbst zusammen, so daß das Parenchym des Adenoms gänzlich untergeht oder nur da und dort in Form von flachen Höckern in das Zystenlumen hineinragt.

Andere Zysten vergrößern sich fortschreitend, teils durch Erweichung des Stromas und beim großfollikulären Adenom auch durch Verschmelzung von

Bläschen mit dem Zystenraum, teils durch immer erneute Hämorrhagien. Letztere können so mächtig sein, daß sie bedrohliche klinische Symptome hervorrufen (siehe bei Blutung). Auf diese Weise entstehen schließlich mächtige Zysten, welche fast die Größe eines Kindskopfes erreichen können. In der Sammlung des Berner Instituts befindet sich z. B. eine Zyste von 12:7:6 cm mit einer nur 4—5 mm dicken Kapsel. Die Wand solcher Zysten besteht dann meistens nur noch aus sklerotischem Bindegewebe, das eine Dicke von $\frac{1}{2}$ —1 cm erreichen kann und sehr häufig Verkalkungen und sogar Verknöcherungen aufweist. Drüsengewebe ist manchmal nicht einmal mit dem Mikroskop aufzufinden, oder es ist auf spärliche Häufchen oder Stränge atrophischer Epithelien reduziert.

Sind solche Zysten solitär, so dehnen und komprimieren sie natürlich das Schilddrüsengewebe nebst allfälligen kleineren Knoten so stark, daß dieses nur noch eine dünne Lage an der Außenfläche der Zystenwand bildet. Sehr häufig aber sind die Zysten mehrfach (Abb. 68). Zwar kommt es nur selten vor, daß in ein und demselben Adenomknoten mehrere Zysten auf die Dauer nebeneinander völlig getrennt bleiben; denn fast immer wird es bald zur Verschmelzung kommen, falls nicht die Zysten von vorneherein mehr exzentrisch entstanden sind. Hingegen kann die Zystenbildung in mehreren Knoten zugleich einsetzen, und so kann ein ganzer Schilddrüsenlappen auf dem Durchschnitt das Bild mehrerer, einander beinahe berührender Blasen darbieten. Ist die Zystenwand dünn und das trennende Schilddrüsengewebe gänzlich atrophisch geworden, so reißen schließlich die Septen ein und es entstehen mehrfächerige Zysten mit mehr oder minder breiten Verbindungen.

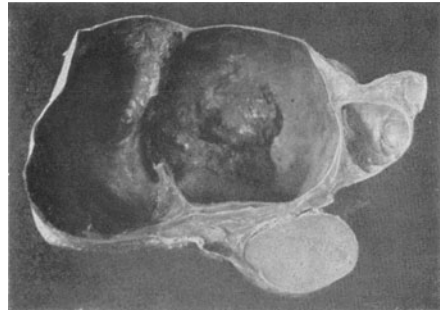


Abb. 68. Struma nodosa cystica mit einer kleineren und einer größeren durch hämorrhagische Erweichung entstandenen Zyste. Rechts unten ein parenchymatöser Strumaknoten.

Endlich ist noch die Möglichkeit, daß solche große Zysten bersten können, zu erwähnen. Die Ruptur erfolgt teils unter dem Einfluß eines Traumas, teils scheinbar spontan, wohl meistens aber infolge einer plötzlichen Blutdrucksteigerung oder einer besonders starken Kontraktion der Halsmuskeln. Derartige Rupturen führen zu starken Blutungen mit Kompression der Halsorgane (Lit. bei v. BURG) und können zuweilen lebensgefährlich werden.

6. Epithelmetaplasie in Adenomen.

Dreimal sah ich in Adenomen eine Metaplasie des Drüsenepithels in mehrschichtiges Plattenepithel, die ich hier noch kurz beschreiben möchte.

Das eine Mal handelte es sich um eine Struma nodosa einer 29jährigen Frau mit kleinfollikulären Adenomknoten. In einem dieser Knoten, welcher fast ganz hyalin umgewandelt war, fanden sich am Rande der drüsigen Überreste des Knotens schmale Stränge und kleine Häufchen von größeren, polyedrischen Zellen, welche hier und da im Zentrum konzentrische Schichtung, Abplattung und stärkere Färbbarkeit mit Eosin zeigten. In einigen etwas breiteren Strängen waren Ansätze zu zentraler Verhornung vorhanden. Da diese Stränge mit den atrophischen Bläschen und Zellhäufchen des Adenomgewebes in direkter Verbindung standen, so kann hier nichts anderes als eine Metaplasie des Drüsenepithels vorliegen. Dieselbe ist wahrscheinlich unter dem Einfluß einer chronischen Entzündung entstanden, da das hyaline Bindegewebe in der Nähe des Adenomgewebes sehr stark mit Lymphozyten, Plasmazellen und eosinophilen Leukozyten infiltriert war.

Bei dem zweiten Fall (37jährige Frau) wurde das Plattenepithel in einem großfollikulären Adenomknoten angetroffen, und zwar am Rande eines breiten, fibrösen Septums, das von kolloidhaltigen Spalträumen umgeben war, in welchen Blutungen stattgefunden hatten. Auf der Seite des Septums ließ sich hier an mehreren Stellen ein Überzug von mehrschichtigem Plattenepithel nachweisen, der sich ganz allmählich in ein einschichtiges, hochgradig abgeplattetes Epithel fortsetzte. Letzteres ging dann seinerseits wieder an der Umschlagsstelle in das gewöhnliche kubische Drüsenepithel der gegenüberliegenden Wandung über. Auch hier zeigte das Bindegewebe in der Nähe des Plattenepithels starke chronisch-entzündliche Infiltration mit Hämosiderinablagerungen, ferner waren in diesem Bindegewebe auch noch einzelne ganz kleine Nester von Plattenepithel eingeschlossen.

Der dritte Fall verhielt sich ähnlich wie der erste.

Danach scheint also die Epithelmetaplasie unter dem Einflusse von chronischen Entzündungen mit regenerativen Prozessen zu stande zu kommen. Sie ist deshalb von einer gewissen Bedeutung, weil das metaplastisch gebildete Plattenepithel als Ausgangspunkt des primären Plattenepithelkrebses der Schilddrüse in Betracht kommt. Mit den Plattenepithelnestern, welche in normalen Schilddrüsen von kleinen Kindern und Erwachsenen (KLÖPPEL) angetroffen werden, hat dieses metaplastisch gebildete Plattenepithel nichts zu tun, da es mitten in den Adenomknoten auftritt.

7. Funktion der Adenome.

Wenn man auch a priori geneigt sein wird, den Adenomen, die wir ja zu den echten Blastomen gestellt haben, nur eine untergeordnete oder gar keine Bedeutung für die Funktion der Schilddrüse zuzuschreiben, so ergibt sich doch bei näherer Betrachtung dieser Frage, daß dies keineswegs der Fall zu sein braucht. Schon die einfache Überlegung, daß in manchen Drüsen das ursprüngliche Schilddrüsengewebe durch Adenomknoten fast ganz ersetzt und bis auf minimale Reste geschwunden ist, ohne daß irgendwelche Zeichen von Myxödem bestehen, zeigt zur Genüge, daß die sekretorische Tätigkeit vieler Kropfknoten nicht einfach null ist.

Für eine Teilnahme am Sekretionsprozeß der Schilddrüse kommen natürlich nur solche Knoten in Betracht, welche nach ihrem histologischen Bau dem vollentwickelten Schilddrüsenparenchym nahestehen. Knoten mit schweren regressiven Veränderungen scheiden von vornherein aus, auf der anderen Seite wird man aber auch dem undifferenzierten Epithel des trabekulären Adenoms kaum eine sekretorische Leistung zutrauen dürfen, da hier die Wucherung im Vordergrund steht und die Anaplasie der rasch wachsenden und sich teilenden Zellen wohl kaum einen Spielraum für die Sekretbildung gewährt.

Anders steht es mit denjenigen Adenomen, deren Differenzierung so weit fortgeschritten ist, daß die Anordnung der Epithelien an den normalen Bau der Schilddrüse erinnert, womit meistens auch die Abscheidung eines sichtbaren Sekrets verbunden ist. Es fragt sich nur, ob dieses Sekret mit dem Kolloid der normalen Drüse absolut übereinstimmt und auch die biologischen Eigenschaften des letzteren teilt.

Zur Beurteilung dieser Frage sind färberische, chemische und biologische Methoden herangezogen worden. Erstere beziehen sich hauptsächlich auf die Granula oder Mitochondrien der Epithelien, deren Menge nach LOBENHOFFER einen Gradmesser für die Lebhaftigkeit der Sekretion darstellen soll. Dieser Autor gibt an, daß in der gewöhnlichen Kolloidstruma die Altmannschen Granula gegenüber der normalen Schilddrüse vermehrt seien, doch sagt er leider nicht, ob es sich bei seinem Material um diffuse oder nodöse Kolloidstrumen handelte. Hingegen soll nach GOETSCH in Adenomen, die klinisch mit Symptomen der Hyperthyreose einhergehen, die Menge der Altmannschen Granula gegenüber dem umgebenden Schilddrüsengewebe vermehrt sein, während andererseits Adenome ohne Hyperthyreose eher eine Verminderung der Granula

zeigen. Da in einem Falle von GOETSCH die Exstirpation des Knotens mit den vermehrten Granula die Symptome der Hyperthyreose beseitigte, so besitzen die Adenome nach Ansicht des Autors eine hohe funktionelle Bedeutung. Ich finde nun freilich die Zahl der Altmannschen Granula in Adenomen mit Hypothyreose manchmal ebenso groß wie in Adenomen mit Hyperthyreose und kann also die Befunde von GOETSCH keineswegs bestätigen, aber immerhin spricht die Übereinstimmung der Granula mit denen der normalen Schilddrüsenepithelien für eine ähnliche oder sogar gleiche sekretorische Funktion. Daß klinisch das eine Mal Hyper- und das andere Mal Hypothyreose vorliegt, kann an den Resorptionsverhältnissen des Sekrets, an dem Zustand des übrigen Schilddrüsenorgans und an den Erfolgsorganen der Schilddrüse liegen.

Andere histologische Merkmale, welche die Lebhaftigkeit der Sekretion in den Adenomen anzeigen sollen, gibt TROELL an. Erstens sollen in 40% der toxischen, d. h. mit Zeichen der Hyperthyreose einhergehenden Adenome die Schlußleisten der Epithelien erhalten sein und zweitens soll das Kolloid der toxischen Adenome bei der Färbung mit Azokarmin-Mallory nach HEIDENHAIN sich fast ausnahmslos blau färben, während es sich bei nicht toxischen Adenomen rot färbt. TROELL ist geneigt, diese eigentümliche Färbung des Kolloids im Sinne der Dysthyreose zu deuten. Hingegen ist die Anwesenheit von Rundzelleninfiltraten in den Adenomen für die Intensität der Funktion nicht verwertbar, da sie in toxischen Adenomen nur wenig häufiger als in atoxischen vorkommen (30:20% nach TROELL). Letzteres stimmt mit meinen Erfahrungen durchaus überein. Hingegen konnte ich ebensowenig wie HUECK eine regelmäßig vorkommende besondere Färbung des Kolloids in den toxischen Adenomen bei Anwendung der Heidenhainschen Methode feststellen (ebenso NEUWEILER).

Die chemische Prüfung der Sekretion der Adenome wird in erster Linie auf die Bestimmung ihres Jodgehalts abzielen müssen. Leider ist nun, so zahlreich auch die Analysen von kropfigen Schilddrüsen (OSWALD) sind, bisher auf eine reinliche Scheidung von Knoten und Schilddrüsenorgans nur wenig Rücksicht genommen worden. Es ist aber klar, daß der Jodgehalt in diesen beiden Gewebsanteilen ganz verschieden sein kann (A. KOCHER, MARINE, HOMMA) und daß das Ergebnis der Untersuchung von Knotenkröpfen von der Menge des anhaftenden Schilddrüsenorgans ganz wesentlich beeinflußt wird. Infolgedessen geben nur Jodbestimmungen an sorgfältig aus ihrer Kapsel ausgeschälten Adenomknoten eine genaue Auskunft. Solche Bestimmungen wurden im Berner medizinisch-chemischen Institut (Prof. BÜRGI) ausgeführt, wobei sich ergab, daß Strumen mit Kautschukhyalin, welche nur wenig Drüsenorgans ohne Kolloid oder mit geringen Mengen Kolloid enthalten, jodfrei sind und daß auch trabekuläre und kleinfollikuläre Adenome ohne regressive Veränderungen jodfrei sein können, wenn sie nur Spuren von Kolloid enthalten (v. SINNER). Bei großfollikulären, kolloidreichen Adenomen hingegen ist die Menge des Jods oft sehr beträchtlich. In ähnlicher Weise haben MARINE und GRAHAM in gut isolierten sog. fötalen Adenomen kein oder wenig Jod gefunden, während höher differenzierte kolloidhaltige Adenome wechselnde Mengen Jod enthielten, wenn auch nicht so reichlich wie normales oder diffus hyperplastisches Schilddrüsenorgans.

Die dritte Art der Funktionsprüfung, die biologische, ist von GRAHAM und von ABELIN und mir in Angriff genommen worden. Es handelt sich hierbei um die bekannte Wirkung der Schilddrüsenorganssubstanzen auf die Entwicklung und das Wachstum der Kaulquappen. Diese Versuche zeigten in bestimmter Weise, daß die Adenome dieselbe Wirkung auf Kaulquappen haben können, wie das normale Schilddrüsenorgans oder die verschiedenen im Handel befindlichen Schilddrüsenpräparate. Allerdings steht die Stärke

der Wirkung in keinem direkten Verhältnis zur Höhe der histologischen Differenzierung oder zum Kolloidgehalt, auch bleibt sie meistens hinter der Wirkung der normalen Schilddrüse oder der diffusen Kolloidstruma zurück. GRAHAM meint, daß die Wirkung im einzelnen Falle vom Jodgehalt abhängig sei, aber er konnte keinen Parallelismus zwischen Stärke der Wirkung und Jodgehalt feststellen. Da in unserem Material kleinfollikuläre Adenome mit wenig Kolloid manchmal stärkere Wirkungen entfalteten als kolloidreiche Knoten, so ist anzunehmen, daß die wirksame Substanz nicht erst im Lumen des Follikels als Kolloid heranreift, sondern schon in den Epithelien enthalten sein kann.

Jedenfalls aber ergibt sich aus diesen Versuchen, daß in den Schilddrüsenadenomen dieselben biologisch wirksamen Substanzen gebildet werden können wie in der normalen Schilddrüse, wenn auch meistens in geringerer Menge. Wir haben hier also einen sicheren Beweis vor uns, daß auch in echten Blastomen die Differenzierung soweit fortschreiten kann, daß die funktionelle Leistung hinter derjenigen des Mutterbodens nicht oder nur wenig zurücksteht. Freilich wird in Fällen mit genügend normalem Gewebe die Sekretproduktion in den Adenomen nicht benötigt, so daß sie eine Art Luxusleistung darstellt, während in anderen Fällen, z. B. bei hochgradiger Atrophie des internodösen Schilddrüsengewebes die Funktion der Adenome für den Organismus wahrscheinlich von ausschlaggebender Bedeutung ist. Nur steht der Verwertung des in den Adenomen gebildeten Sekrets die Schwierigkeit der Resorption hindernd im Wege. Diese liegt einerseits in der ganz ungenügenden Ausbildung der Lymphgefäße, andererseits in der weniger guten Blutgefäßversorgung der Adenome gegenüber dem normalen Drüsengewebe. Auch die Ausbildung einer derben Kapsel wird die Sekretabfuhr hemmen, so daß sich oft ein Mißverhältnis zwischen Kolloidproduktion und -resorption ergibt und die ödematös-kolloide Durchtränkung und Erweichung der Knoten in die Erscheinung tritt.

Daß tatsächlich von gewissen Schilddrüsenadenomen eine starke Sekretion ausgehen kann, welche im klinischen Bild sogar als ausgesprochene Hyperthyreose hervortritt, geht aus den Erfahrungen der Chirurgen hervor, wonach die bloße E nukleation solcher Knoten die Allgemeinerscheinungen beseitigen kann. Von den amerikanischen Autoren (GOETSCH, PLUMMER, WILSON, BOOTHBY) werden solche Knoten als toxische Adenome bezeichnet. Ihre sekretorische Wirkung soll sich hauptsächlich in einer Erhöhung des Grundumsatzes, in Tachykardie und nervösen Störungen äußern, während das Bild des echten Morbus Basedowii nicht zustande kommt. Histologisch handelt es sich hier oft um Adenome vom großfollikulären Typus, mit starker Epithelwucherung, Polymorphie der Bläschen, Papillenbildung und dünnflüssigem Kolloid, also vielen Merkmalen, die auch der echten diffusen Basedowstruma zukommen. Da aber Adenome mit genau denselben histologischen Bildern ohne Hyperthyreose angetroffen werden, so bleibt nichts anderes übrig, als für die toxischen Erscheinungen noch einen besonders disponierten Organismus verantwortlich zu machen. (Näheres siehe im Kapitel über Morbus Basedowii.) Daß solche Adenome nicht etwa sekundär basedowifiziert worden sind, sondern primär die erwähnten histologischen Eigenschaften besitzen, beweist der Umstand, daß das umliegende Schilddrüsengewebe sich manchmal ganz passiv verhält. Immerhin wäre es möglich, daß in einzelnen Fällen die thyreotoxischen Symptome rein durch Druck der Knoten auf das umgebende Schilddrüsengewebe entstehen könnten, ähnlich wie bei Metastasen bösartiger Tumoren in der Schilddrüse.

Daß bei knotigen Strumen aktive Substanzen ins Blut der Schilddrüsen- und Armvenen übergehen, beweist der Ausfall des ASHERSchen Rattenversuches (DE QUERVAIN). Die Wirkung scheint namentlich bei Kolloidknoten

ausgesprochen zu sein, was also für eine Beteiligung dieser Knoten an der Sekretion spricht, während bei parenchymatösen Knoten die Aktivität des Arterienblutes manchmal fehlt und die des Schilddrüsenvenenblutes und der Kropfsubstanz wesentlich geringer ist, als bei den Kolloidknoten.

Sehr merkwürdig sind die von TERRY und SHEPARDSON mittels der Komplementbindungsreaktion erhaltenen Resultate, wonach das Blutserum von Kaninchen, welche mit Adenomknotenextrakt vorbehandelt worden sind, nur dann eine positive Reaktion gibt, wenn als Antigen Knotenextrakt und nicht etwa Extrakt aus normaler menschlicher Schilddrüse oder menschliches Blutserum verwendet wird. Dies würde dafür sprechen, daß sich das Gewebe der Knoten, trotzdem es eine qualitativ gleich wirkende Substanz produziert wie die normale Schilddrüse, sich doch von letzterer in seinem feineren chemischen Aufbau unterscheidet.

Bei Jodzufuhr verhalten sich die verschiedenen Typen der Adenome keineswegs gleich (MARINE). Man könnte ja erwarten, daß die Jodmedikation auch hier als Sekretionsreiz wirkt und in parenchymatösen Knoten zu einer stärkeren Ansammlung von Kolloid in den Bläschen führt. Aber dann müßte nach der Jodbehandlung fast ausschließlich der großfollikuläre kolloidreiche Typus der Adenome gefunden werden, was durchaus nicht immer zutrifft. Nach MARINE bleiben wachsende „fötale“ Adenome durch Jod strukturell unbeeinflusst und speichern auch kein oder sehr wenig Jod, während die höher differenzierten einfachen (d. h. großfollikulären Adenome) sich ähnlich verhalten wie das normale oder diffus hyperplastische Drüsengewebe. Ich selbst kann bestätigen, daß die exstirpierten Adenome trotz vorausgegangener intensiver Jodbehandlung den trabekulären oder kleinfollikulären Typus beibehalten können, woraus sich auf eine gewisse Selbständigkeit ihres Stoffwechsels schließen läßt. Hiermit stimmen auch die Erfahrungen der meisten Chirurgen überein, die stets betont haben, daß die Knoten der Struma nodosa einer Rückbildung durch Jodbehandlung nicht mehr fähig seien. Bei kleinen Knoten mit einem Durchmesser bis zu 1 cm habe ich freilich eine teilweise, vom Rande ausgehende fibröse Umwandlung als Folge der Jodbehandlung mehrfach beobachten können.

8. Entzündung des Adenoms (Strumitis).

Schon in dem Kapitel über Thyreoiditis wurde hervorgehoben, daß die strumöse Schilddrüse viel öfter als die normale von entzündlichen Prozessen betroffen wird. Es war dies schon LEBERT (1862) und LÜCKE (1875) bekannt, und diese Autoren unterschieden streng zwischen Thyreoiditis und Strumitis, während in der französischen Literatur lange Zeit — bis auf PINCHAUD (1881) — auch die Strumitis als „Thyroidite“ bezeichnet wurde. Bei manchen Fällen der Kasuistik läßt sich leider überhaupt nicht entscheiden, welches von beiden Krankheitsbildern vorlag. TH. KOCHER hat dann 1878 vor allem die ätiologische Seite der Strumitis durch zahlreiche neue Beobachtungen beleuchtet und als erster die metastatische und infektiöse Natur der Strumitis klar erkannt.

Die oben genannte Regel gilt nun freilich nicht für alle Strumen in gleicher Weise, sondern nur für die Adenome (Struma nodosa), während die diffus-hyperplastischen Drüsen (Struma diffusa), verglichen mit der normalen Drüse, eine Prädisposition für entzündliche Prozesse nicht aufweisen. Ihre Struktur, ihre Vaskularisation ist von der normalen Drüse nur wenig verschieden, und da auch die Vergrößerung des Organs in der Regel keine sehr bedeutende ist, so bin ich mit DE QUERVAIN der Meinung, daß die Entzündung der Struma diffusa eher als Thyreoiditis zu bezeichnen ist, und zwar um so mehr, als es in der Regel schwer halten wird, zu beweisen, daß schon vor der Entzündung eine diffuse Vergrößerung der Drüse vorhanden war. Tritt jedoch die Entzündung in einem Adenomknoten auf, so ist ohne weitere klar, daß schon vorher ein Kropf sich entwickelt hatte.

Die Disposition der Adenome für Entzündungen ergibt sich aus ihren regressiven Veränderungen, der verminderten Vitalität der Gewebe, auf die schon TH. KOCHER ausdrücklich hingewiesen hat. Nach ihm sind einerseits die Zysten, andererseits die hyperplastischen Strumen mit Kr islaufstörungen (Thrombosen, Blutungen) und degenerativen Veränderungen (Verfettung, Ablagerung von Kolloidsubstanz, Nekrose) besonders geeignet für die Ansiedlung von hämatogen zugeführten Mikroorganismen. Hierin hat KOCHER sicher Recht, doch scheint es mir nicht ausgeschlossen, daß schon die ungünstigeren Zirkulationsverhältnisse in den Adenomen genügen, um die Ansiedlung der Bakterien gerade an dieser Stelle zu ermöglichen, denn es können Entzündungen ähnlich wie leukämische Infiltrate und Tumormetastasen in Adenomen beobachtet werden, ohne daß stärkere regressive Prozesse vorliegen müssen. Ob der Mangel an jodhaltigem Kolloid in vielen Adenomen zur leichteren Entwicklung der Bakterien beiträgt, ist so lange fraglich, als nicht die antibakterielle Wirkung des Kolloids sichergestellt ist.

Im allgemeinen wird eine Strumitis sich eher in größeren als in kleineren Knoten entwickeln, und da die größeren proportional der Stärke der Kropfendemie häufiger sind, so ist es leicht begreiflich, daß die eigentlichen Kropfländer die meisten Fälle von Strumitis liefern.

Ähnlich wie bei der Thyreoiditis können wir bei der Strumitis akute und chronische Formen unterscheiden.

a) Die akute Strumitis.

Daß es eine Strumitis acuta simplex entsprechend der Thyreoiditis acuta simplex gibt, ist nach manchen klinischen Beobachtungen sehr wahrscheinlich. Denn die heftigen lokalen Symptome können sich ebenso wie die Allgemeinerscheinungen nach einigen Tagen zurückbilden, wobei auch der Kropf zu seiner früheren Größe zurückkehrt. Doch ist dieser Ausgang in „Zerteilung“ nach v. EISELSBERG nicht oft zu beobachten, und die pathologisch-anatomische Grundlage dieser Fälle ist sozusagen unbekannt. Es ist anzunehmen, daß hier leukozytäre Infiltrate in den Knoten vorhanden sind, welche allmählich wieder verschwinden, doch ist es denkbar, daß auch kleinste Abszesse sich entwickeln, welche nachträglich zur Resorption kommen.

In der Regel kommt es im Verlaufe der akuten Strumitis zur eitrigen Einschmelzung: Strumitis purulenta, wobei sich im Innern des Adenomknotens eine Abszeßhöhle ausbildet. Natürlich können beim Vorhandensein multipler Knoten auch mehrere Abszesse entstehen, doch ist der solitäre Abszeß entschieden häufiger zu beobachten. Nach KLOSE ist der untere Pol des rechten Lappens, in dem gewöhnlich die größten Knoten anzutreffen sind, der bevorzugte Sitz der Strumitis. Auch retrosternale Knoten vereitern nicht selten.

Das makroskopische Bild der eitrigen Strumitis richtet sich natürlich nach der Größe und Beschaffenheit des Adenomknotens, in welchem sich die Eitererreger niedergelassen haben. In einem Adenom, welches noch reichlich Drüsengewebe enthält, kann z. B. nur der zentrale Teil von einer unregelmäßig geformten Eiterhöhle eingenommen sein, während die Peripherie erhalten geblieben ist und nur durch eine gelbliche Verfärbung die beginnende Einschmelzung verrät. Auf der anderen Seite können Erweichungszysten mit derber, oft verkalkter Kapsel ganz mit Eiter angefüllt sein. Ferner habe ich Eiterung in großen Kautschukhyalinstrumen beobachtet, wobei die zentralen, braungelblichen Massen des Kautschukhyalins auf mehreren Seiten von Eiter umspült waren oder auch an der Innenfläche der derben, bindegewebigen Kapsel unter dem Einfluß der Eiterung allmählich abzubrockeln schienen. Der Eiter nimmt dann oft

einen schmalen Spaltraum unter der Kapsel ein, er demarkiert das Kautschukhyalin und trennt es vom lebenden Gewebe der Kapsel. In anderen Fällen kann auch nekrotisches Bindegewebe mit Kalkherden durch demarkierende Eiterung abgelöst werden, ein Vorgang, den schon LEBERT als Sequesterbildung beschrieben hat. Ebenso kann neugebildeter Knochen nach Art eines Sequesters losgelöst werden (KAHN). Der Eiter selbst hat meist die typische grünliche Farbe, kann aber auch braun gefärbt sein, wenn der Abszedierung eine Blutung voranging. In letzterem Falle kann er auch Cholesterinkristalle enthalten.

Mikroskopisch finden wir bei ganz frischen Eiterungen in Adenomknoten, die noch reichliches Drüsengewebe enthalten, eine meist sehr unscharf begrenzte Höhle, deren Wand mit Leukozyten, nekrotischen Gewebsresten und etwas Fibrin belegt ist. In dieser Schicht können auch reichlich Bakterien enthalten sein. Weiter nach außen infiltrieren dann die Leukozyten namentlich die Interstitien zwischen den epithelialen Schläuchen und Bläschen, wie es schon von v. EISELSBERG beschrieben worden ist. Doch habe ich sie auch in großer Zahl in den Lumina der Bläschen angetroffen, vermischt mit großen, gequollenen und desquamierten Epithelien. Die Wandepithelien sind oft verfettet, ihre Kerne zum Teil pyknotisch oder zerfallen. Das Kolloid dieser Bläschen ist sehr schwach färbbar und oft vakuolisiert, offenbar in Verflüssigung begriffen. Bei solchen Strumitiden kann dann das benachbarte Schilddrüsengewebe im Sinne einer Thyreoiditis acuta simplex verändert sein, oder es greift die Eiterung auch auf das Schilddrüsengewebe über.

Ist die Eiterung nicht mehr ganz frisch, so ändert sich das Bild oft in der Weise, daß nun am Rande der schärfer abgegrenzten Abszeßhöhle ein Granulationsgewebe auftritt, dessen Oberfläche von einem fibrinös-leukozytären Exsudat bedeckt sein kann mit Einschluß von roten Blutkörperchen. Das Granulationsgewebe, das in den oberflächlichen Schichten außerhalb der Kapillaren hauptsächlich Leukozyten einschließt, kann auch große, stark verfettete, epitheloide Zellen oder hämosiderinhaltige Zellen enthalten, worauf dann weiter nach außen die Reste des Adenomknotens folgen, dessen Drüsengewebe mit Lymphozyten und Plasmazellen infiltriert ist. Auch die bindegewebige Kapsel des Knotens zeigt diese Zellen, meist in perivaskulärer Anordnung. Bei den demarkierenden Eiterungen wird das Bild natürlich noch dadurch kompliziert, daß im Eiter größere und kleinere nekrotische Gewebstücke oder Inseln von Kautschukhyalin eingeschlossen sind, wobei dann nicht selten die Eiterung in mikroskopisch feinen Spalten des nekrotischen Gewebes fortkriecht.

Sind Fäulnisbakterien im Eiter vorhanden, so nimmt letzterer natürlich eine fötide Beschaffenheit an, und es kann auch zur Gasentwicklung kommen, wobei meistens die Nekrose des Gewebes rasch fortschreitet und oft auch auf das Schilddrüsengewebe, ja sogar die Umgebung der Schilddrüse übergreift, so daß sich eine Strumitis und Peristrumitis gangraenosa entwickelt.

Nach der ätiologischen Seite verhält sich die akute Strumitis durchaus gleich wie die Thyreoiditis. Der KOCHERSche Satz, daß die Strumitis auf einer bakteriellen Infektion beruhe und als Metastase aufgefaßt werden müsse, gilt noch heute für fast alle Fälle von Strumitis, denn die direkte Infektion von außen (bei Punktion usw.) ist jedenfalls die größte Seltenheit, und ob eine direkte Infektion von der Schleimhaut des Larynx und der Trachea aus auf Kropfknoten übergreifen kann (SCHNITZLER, EWALD), ist noch fraglich. Mir erscheint sie schon deshalb unwahrscheinlich, weil sonst die Strumitis viel häufiger sein müßte. Wenn EWALD die Schleimhautgefäße der Trachea von den Schilddrüsenarterien aus injizieren konnte, so bedeutet dies noch lange nicht, daß nun die Bakterien den umgekehrten Weg einschlagen können. Für die Entstehung einer Strumitis kann nun allerdings bei hämatogener Zuführung

der Bakterien noch eine bestimmte Disposition vorhanden sein, als welche wir bereits die regressiven Veränderungen der Knoten und ihre mangelhafte Blutversorgung genannt haben. Daneben erwähnt KOCHER noch das Trauma, z. B. Quetschungen und heftige Anstrengungen, welche durch Blutungen einen Locus minoris resistentiae schaffen, ferner die Punktion und die früher übliche Jodinjektion, sowie die elektrische Behandlung des Kropfes, indem durch die letzteren Eingriffe eine Gewebsschädigung gesetzt wird.

Die akute Strumitis ist nach allen möglichen Infektionskrankheiten beobachtet worden. TAVEL führt in seiner langen Liste die folgenden an: Typhus, Cholera, Ruhr, akuter Magendarmkatarrh, Pneumonie, Bronchitis, Angina, akuter Gelenkrheumatismus, Puerperalerkrankungen, Pyämie, Parotitis, Variola, Malaria, Influenza, Scharlach, Masern, Diphtherie, Erysipelas. Hierzu kommen noch Wundinfektionen verschiedener Art, z. B. Gasbrand, ferner Otitis media, Meningokokkenmeningitis (HAGENBUCH). Manche Fälle von Strumitis scheinen auch ganz spontan aufzutreten, doch handelt es sich hier natürlich um eine kryptogenetische Infektion, bei der die Bakterien von irgendeiner Schleimhaut aus in die Blutbahn gelangen. Nicht umsonst haben schon die älteren Autoren (DETREUX, LEBERT, WEITENWEBER u. a.) unter den Ursachen der Strumitis auch die Erkältung angeführt, denn hier wird in der Regel ein übersehener Schleimhautkatarrh das primäre sein.

Bei der eitrigen und gangränösen Strumitis sind denn auch die verschiedensten Bakterien in den Abszessen nachgewiesen worden. Verhältnismäßig häufig sind die durch Pneumokokken verursachten, meist metapneumonischen Strumitiden (TAVEL, SCHNITZLER, HEDDAEUS, HONSELL, ROUBIER und GOYET, HUETWOHL, v. PETTENKOFER, SABITT, BEERMANN, CASAZZA, ZINDEL, DUBS, BONNEY, HAGENBUCH, KOPPENHÖFER), welche teils noch im Verlaufe der Krankheit, teils kurz nach der Krise, teils erst lange Zeit (im Falle BEERMANN 5 Monate) nach Ablauf der Pneumonie auftreten können. Ausnahmsweise kann sich auch eine Pneumokokkenpneumonie erst nach der Strumitis entwickeln (HEDDAEUS).

Den Pneumokokkenstrumitiden schließen sich die durch Streptokokken hervorgerufenen Entzündungen an, die nach puerperalen und Wundinfektionen, nach Bronchitiden und Anginen, aber oft auch scheinbar idiopathisch auftreten (TAVEL, STADELMANN, HAGENBUCH, eigene Beobachtungen). Auch Fälle mit sog. rheumatischer Ätiologie können auf Streptokokkeninfektion beruhen.

▪ Seltener sind die durch Staphylokokken erzeugten Strumitiden (TAVEL, STADELMANN), welche manchmal zum allgemeinen Bild der Pyämie, z. B. nach Osteomyelitis, hinzutreten.

Bei den Strumitiden, welche nach Grippe auftreten (v. HABERER), sind die bakteriologischen Befunde durchaus nicht einheitlich. Ein Teil ist auf Strepto- oder Pneumokokken zurückzuführen (RASCOL, HAGENBUCH), bei anderen Fällen wurden Staphylokokken gefunden (PRADER), und endlich kommt als Erreger auch noch der Pfeiffersche Influenzabazillus vor (MITTERSTILLER).

Interessant sind die Strumitiden nach Typhus abdominalis, bei denen in der Regel Typhusbazillen in Reinkultur im Eiter gefunden werden (HÜBENER, TAVEL, SIMMONDS, GÁLI, MELCHOR, STEIGER). HÜBENER konnte 1906 17 derartige Fälle aus der Literatur zusammenstellen. Mischinfektion ist selten (JEANSELME, CHANTEMESSE) und im Falle SPIRIGS, bei dem es sich um den Staphylococcus albus handelte, nicht sicher bewiesen. Es handelt sich in der Regel um posttyphöse Eiterungen, welche sich manchmal durch eine äußerst lange Latenzzeit auszeichnen; so betrug sie z. B. im Fall MELCHORS 9 Jahre, im Fall HÜBENERS 16 Jahre und im Falle GÁLIS sogar 21 Jahre. Auch bei sehr leichten, klinisch nicht als Typhus erkannten Erkrankungen kommen nachträglich Strumitiden vor (TAVEL), ein Beweis, daß auch in solchen Fällen die Typhusbazillen im Blute kreisen. Freilich sind diese nicht immer die Erreger der posttyphösen Strumitis, denn STADELMANN fand in einem Falle nur Staphylokokken. DÜTTMANN fand Paratyphus-B-Bazillen in einer vereiterten Strumazyste.

Hier sind weiter die durch Darmbakterien hervorgerufenen Strumitiden anzureihen, vor allem diejenigen, bei denen das Bacterium coli im Eiter in Reinkultur gefunden wurde (TAVEL, BRUNNER, BEERMANN, KOSSOBUDZKI, DUBS). Ein einfacher Magendarmkatarrh oder sogar nur Stuhlverstopfung (BRUNNER, DUBS) kann eine derartige hämatogene Verschleppung der Kolibazillen veranlassen. Auch die von TAVEL in zwei Fällen gezüchteten Stäbchen gehören in die Gruppe der Darmbakterien. Ein dem Proteus ähnliches Stäbchen wurde in einem Falle von HAGENBUCH bei Strumitis nach Angina gefunden. Auch die Fälle von jauchiger Strumitis mit Gasbildung im Eiter, die von KOCHER und BOEGEHOLD nach Magendarmkatarrh und puerperaler Endometritis beobachtet worden sind, dürften wohl auf einer Allgemeininfektion mit gasbildenden Darmbakterien beruhen. In neuerer Zeit ist ferner der FRAENKEL-WELCHSche Bazillus der Gasphlegmone aus dem Eiter eines entzündeten Kropfknotens von KALBFLEISCH gezüchtet worden, allerdings in Gesell-

schaft von Staphylokokken, anschließend an einen septischen Abort. Während des Weltkrieges sah KLOSE mehrfach Metastasen von Gasphegmonen in Kröpfen, bei denen ebenfalls der FRAENKEL-WELCHSche Bazillus der Erreger war.

Als ein Unikum steht bisher die von LANZ und LÜSCHER beobachtete Pyozyanuseinfektion eines Kropfknotens da, bei welcher eine Pneumonie vorangegangen war¹⁾. Und ebenso selten ist die durch Fadenpilze hervorgerufene Eiterung in Kropfknoten. Der einzige derartige Fall, bei dem eine primäre Magenmykose vorlag, ist von BENELLI beschrieben.

Bei der Malariastrumitis, deren histologisches Bild uns noch nicht bekannt ist, dürften durch Anhäufung von Plasmodien in den Kapillaren Entzündungen ausgelöst werden, ähnlich wie wir sie vom Gehirn kennen. Vereiterungen sind nach KLOSE auf sekundäre Infektionen durch Bakterien zurückzuführen. Vereiterung von alten Strumen bei Syphilis beschreibt SCHUSTER.

Und endlich hätten wir noch der Möglichkeit zu gedenken, daß eine akute, aber nicht eitrige Strumitis durch große Jodgaben hervorgerufen werden kann, ähnlich wie das Jod auch in der normalen oder diffus vergrößerten Schilddrüse akut entzündliche Erscheinungen auszulösen imstande ist.

Die klinischen Symptome der Strumitis sind denjenigen der Thyreoiditis sehr ähnlich, nur sind die lokalen Veränderungen, entsprechend dem Sitz innerhalb eines Knotens, häufiger auf eine bestimmte Stelle beschränkt, als bei der mehr diffusen Thyreoiditis. Schmerzhaftes Anschwellen eines manchmal schon lange bestehenden Kropfes, Druckempfindlichkeit, Schluckbeschwerden, meist auch Dyspnoe und Fieber, deuten auf die Entzündung hin. Rötung und Schwellung der Haut ist keineswegs regelmäßig vorhanden. Rasche eitrige Einschmelzung kann Fluktuation erzeugen, Rekurrenslähmung und Symphathikusparese können hinzutreten. Bei den nicht rechtzeitig inzidierten Abszessen droht natürlich die Gefahr der Ausbreitung auf die Umgebung des Knotens, z. B. kann die Schilddrüse in ganzer Ausdehnung vereitern und nekrotisieren, was die Gefahr einer allgemeinen Sepsis mit sich bringt (SCHLENDER). Ferner kann eine Peristrumitis mit Fortleitung ins Mediastinum sich ausbilden, oder es kommt zu Durchbrüchen der Abszesse in den Ösophagus oder die Trachea, wobei auch eine Perichondritis laryngea sich anschließen kann (GRÖTZNER). Arrosion eines größeren Gefäßes ist sehr selten (KLOSE). Am günstigsten ist natürlich der Durchbruch durch die Haut, wonach aber, namentlich bei starrer Abszeßwand, z. B. verkalkten Zysten, Kropffisteln zurückbleiben können. Nekrotisches Gewebe kann nach Inzisionen nach außen abgestoßen werden.

Funktionelle Störungen von seiten der Schilddrüse werden selten beobachtet. Immerhin können vorübergehend Basedowsymptome hervorgerufen werden (KLOSE, HOLST), welche auf vermehrte Kolloidresorption zu beziehen sind. Bemerkenswert ist in diesem Punkt der Fall von GÁLI, bei welchem sich die Basedowsymptome vom Momente der Inzision des Abszesses an allmählich zurückbildeten.

Die meisten Fälle von Strumitis treten bei Personen zwischen dem 20. und 40. Jahre auf (KOCHER), vorher sind sie wegen der Seltenheit der Knoten begrifflicherweise nicht oft zu beobachten. Während KOCHER noch keine große Differenz zwischen den beiden Geschlechtern feststellen konnte, ist nach HAGENBUCH doch ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts festzustellen, nämlich unter 47 Fällen 34 bei Frauen. Die größere Häufigkeit der Knoten bei Frauen gibt hierfür die Erklärung.

β) Die chronische Strumitis.

Die Entzündung in einem Kropfknoten kann sich auch ganz in chronischer Form abspielen oder es schließt sich an ein akutes Stadium ein chronisches an, das zur Heilung überleitet. In der Mitte stehen diejenigen Fälle von eitrigem Strumitis, die von Anfang an einen mehr protrahierten oder einen intermittierenden Verlauf nehmen, was nach KLOSE besonders oft bei den Strumitiden nach Typhus, Malaria und Grippe der Fall ist. Ich habe selbst einen Fall von eitrigem Strumitis untersucht, bei dem 5 Wochen nach einer Grippepneumonie der Eiter kulturell steril war und sich schon ein ziemlich breiter Saum von

¹⁾ KLOSE spricht zwar von mehreren Fällen, die ich aber nicht auffinden konnte.

Granulationsgewebe am Rande der Höhle entwickelt hatte, während das angrenzende Adenomgewebe eine chronisch-entzündliche Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen aufwies. Auch bei mehreren anderen, ätiologisch nicht abgeklärten Fällen von Eiterung in Adenomen sah ich vorwiegend die Zeichen der chronischen Entzündung mit starker lymphozytärer und plasmazellulärer Infiltration in der Wandung der Abszesse, sowie in der Kapsel und dem benachbarten Schilddrüsengewebe. Letzteres war atrophisch und sklerotisch und zeigte somit die Veränderungen der chronischen Thyreoiditis. Schon makroskopisch fiel hier die starke Vermehrung des Bindegewebes auf. Bildung von Lymphfollikeln mit Keimzentren kommt in solchen Fällen auch vor.

Einen eigentümlichen Fall von rezidivierender Strumitis beschreibt VOGEL. Ein 68 jähr. Mann, der seit zwei Jahren an rheumatischen Beschwerden verbunden mit einer jeweiligen schmerzhaften Anschwellung seines alten Kropfes gelitten hatte, starb an Pneumonie, nachdem er im letzten halben Jahr konstant eine knochenartige Schwellung am Hals mit Husten, Atemnot und Schluckbeschwerden gezeigt hatte. Die Sektion ergab einen im rechten Schilddrüsenlappen gelegenen faustgroßen Knoten mit zentraler Verkalkung und teilweiser Verjauchung, wobei die Abszeßhöhle in den Sinus piriformis und den Ösophagus perforiert war. VOGEL meint, daß hier eine chronische Strumitis auf rheumatischer Basis mit Bildung eines Kropfsteins vorlag, der zu Drucknekrose und Sekundärinfektion vom Ösophagus aus geführt habe.

Manche Fälle von eitriger Strumitis, bei welchen spontaner Durchbruch durch die Haut, seltener in den Ösophagus oder in den Larynx erfolgt, gehen unter Zurücklassung einer Kropffistel in ein chronisches Stadium über. Dasselbe kann auch nach einer kunstgerechten Inzision der Fall sein. Solche Fälle sind von KOCHER, TAVEL, v. EISELSBERG, HOLZMANN, KAHN, BOTTINI, TROITZKI, ALBRECHT und vor allem von PAYR mitgeteilt worden. Der Schluß der Wunde wird hier durch die starre, meist verkalkte Wand vereiterter Zysten oder durch große nekrotische Massen und Kalkkonkremente verhindert, welche beständig die Eiterung unterhalten. Solche alte Höhlen sind dann teilweise mit einem Granulationsgewebe ausgekleidet, welches die Reste des Adenomknotens überzieht, während an anderen Stellen die verkalkte Innenfläche einer Zyste ganz glatt sein kann. Oder es ragen größere und kleinere Kalkkonkremente in das Innere des Hohlraums vor. Die Wandung solcher Abszeßhöhlen ist meistens sehr fest mit der Umgebung verwachsen, die Fistel ist oft stark verzogen und mündet median oder lateral aus. Die Abbildung 69 zeigt einen vereiterten Zysten-kropf, der fest mit der Haut verwachsen und an vier Stellen durch letztere durchgebrochen ist. Der Inhalt bestand aus zum Teil verkalktem Kautschukhyalin, welches stellenweise schollig zerfallen und von Granulationsgewebe mit zahlreichen Fremdkörperriesenzellen durchwachsen war.

Die nicht eitrige, chronische Strumitis ist entschieden ein sehr seltenes Vorkommnis. Man könnte zwar versucht sein, die RIEDELSche eisenharte Struma hier einzureihen, da sie auch unter dem Namen der chronischen Strumitis bekannt ist, indem RIEDEL selbst diese Bezeichnung gebraucht hat und nach ihm auch SPANNAUS und SILATSCHKEK. Wir haben jedoch in dem Kapitel über die Thyreoiditis auseinandergesetzt, daß die Entzündung bei der RIEDELSchen Struma das früher normale oder nur diffus hyperplastische Schilddrüsengewebe betrifft. Sind Adenomknoten vorhanden, so bleiben sie entweder von der Entzündung frei (HEINEKE, BRÜNGER) oder sie sind von der entzündlichen Infiltration in viel geringerem Maß betroffen, als das umgebende Schilddrüsengewebe (REIST). Die Entzündung beschränkt sich auf einige kleinere Infiltrate mit Lymphozyten, Plasmazellen und spärlichen Leukozyten.

Ob die chronische, nicht eitrige Strumitis überhaupt völlig unabhängig von einer chronischen Thyreoiditis vorkommt, ist bis jetzt nicht erwiesen. Enukleierte Kropfknoten mit Lymphozyteninfiltraten sind natürlich kein

Beweis für ihre Existenz, denn es kann ja daneben eine analoge, vielleicht viel stärkere Entzündung im Schilddrüsengewebe vorhanden sein. Nach meiner Erfahrung ist letzteres fast immer der Fall, und ätiologisch kommt dann am ehesten übermäßiger Jodgebrauch in Betracht, der nicht selten die Kropfknoten sehr fest mit ihrer Umgebung verwachsen läßt, so daß die E nukleation auf Schwierigkeiten stößt. In anderen Fällen wird die Lues, die ohne spezifischen Charakter, einfach in Form einer chronisch-produktiven Entzündung auftreten kann, sowohl die Kropfknoten wie das Schilddrüsengewebe befallen (REIST).

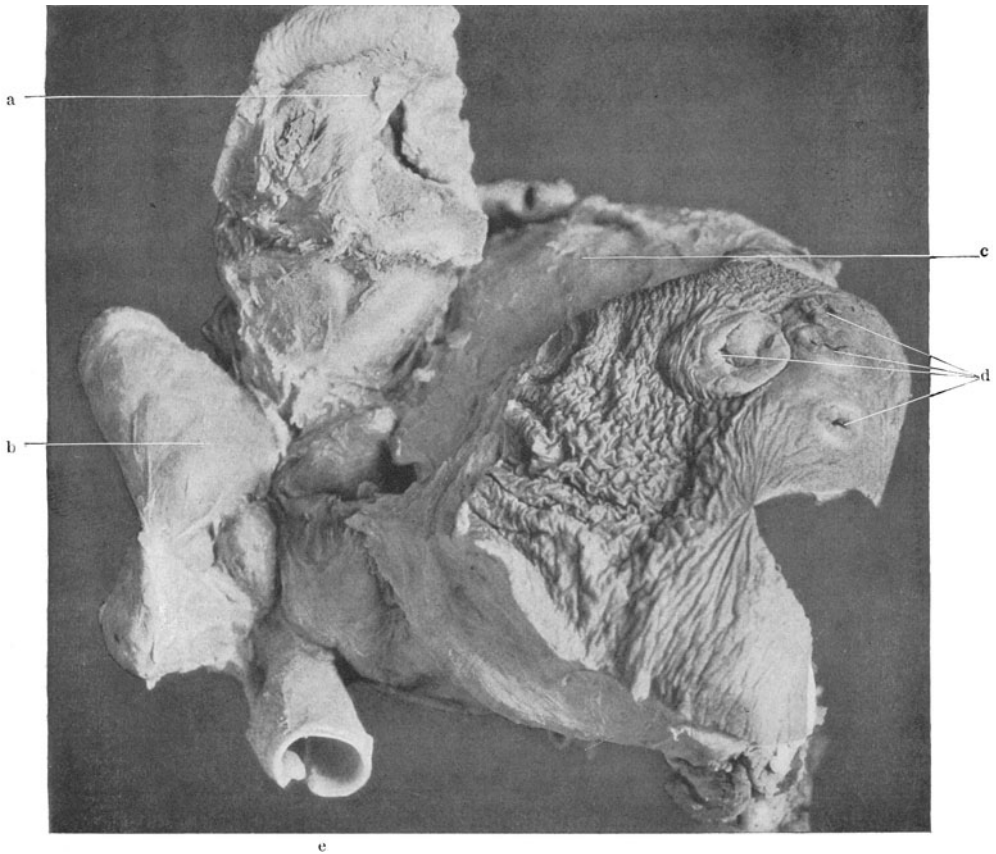


Abb. 69. Strumitis chronica. Vereiterung eines mit der Haut verwachsenen Knotens im linken Schilddrüsenlappen. In der Haut 4 Fistelöffnungen. 69jährige Frau. a Zunge. b Rechter Schilddrüsenlappen. c Linker Schilddrüsenlappen. d Fistelöffnungen. e Trachea.

Endlich sei noch daran erinnert, daß bei der Resorption und Organisation von Blutungen in Kropfknoten auch kleine Infiltrate von Lymphozyten und Plasmazellen vorkommen können, doch wird man hier kaum von einer Strumitis sprechen, da diese entzündlichen Infiltrate der Selbständigkeit entbehren und zu unbedeutend sind, um irgendwelche klinische Erscheinungen auszulösen.

9. Tuberkulose des Adenoms.

Hier sei nur kurz darauf hingewiesen, daß auch Tuberkel in den Knoten der Struma nodosa keine Seltenheit sind. Bei der akuten Miliartuberkulose

sind sie sogar in den Knoten zahlreicher als im umgebenden Schilddrüsengewebe, was meines Erachtens vor allem auf das leichtere Haften der Bazillen infolge der langsameren Blutströmung zurückzuführen ist, denn solche Knoten sind keineswegs immer schon regressiv verändert. Aber auch ohne Miliartuberkulose kann man vereinzelt Tuberkel in Adenomen antreffen, z. B. findet man sie in exstirpierten Kröpfen von Individuen mit latenter oder manifester Tuberkulose (ÄRND, HEDINGER, UEMURA), meistens freilich zugleich mit Tuberkeln im Schilddrüsengewebe. (Näheres siehe im Abschnitt über Tuberkulose der Schilddrüse.)

10. Leukämische Infiltrate in Adenomen.

Das Schilddrüsengewebe selbst ist mit seinem festen Gefüge und seinen ausgezeichneten Kreislaufverhältnissen zur Ansiedlung und Vermehrung der weißen Blutzellen nicht geeignet, hingegen sind in den Adenomknoten die Bedingungen hierfür erfüllt, denn hier ist das Stroma lockerer und die Blut- und Lymphzirkulation ist nach den Untersuchungen von MONOGENOW höchst mangelhaft. So kommt es denn bei Leukämie und verwandten Prozessen hier und da zur Ausbildung leukämischer Infiltrate in den Adenomen.

So fand ich bei einem Fall von chronischer myeloischer Leukämie (58jähr. Mann) mit 312 000 weißen Blutkörperchen (darunter 48% Myeloblasten und 26% Myelozyten) einzelne Adenomknoten im Zentrum weißlich gefärbt, was durch Einlagerung von zahlreichen Markzellen verursacht war. Sehr viele Myelozyten und Myeloblasten, sowie einige Erythroblasten und polymorphkernige Leukozyten fanden sich hier nicht bloß im Lumen der Kapillaren, sondern auch außerhalb derselben in dem lockeren Stroma zwischen kleinen, zum Teil degenerierten Drüsenbläschen. An einzelnen Stellen war es zu kleinen Blutungen gekommen.

Bei einem 2. Fall von myeloischer Leukämie, der aber akut verlief (50jähr. Frau), und die Merkmale der Myeloblastenleukämie (85 000 weiße Blutkörperchen, davon 90% Myeloblasten) aufwies, waren mehrere Adenomknoten eigentümlich grünlich gefärbt. Die mikroskopische Untersuchung der Knoten ergab als Ursache dieser chloromatösen Farbe die Anwesenheit großer Massen von Myeloblasten, sowie einzelner polymorphkerniger Leukozyten. Die Oxydasereaktion war bei allen diesen Zellen positiv. Zahlreiche Mitosen bewiesen die lebhaftige Wucherung des myeloischen Gewebes, durch welches die epithelialen Bläschen und Stränge weit auseinander gedrängt wurden. Hier reichte auch das Markgewebe bis zur Peripherie der Knoten, verschonte jedoch das angrenzende Schilddrüsengewebe. Zu bemerken ist noch, daß das Knochenmark in diesem Falle graurot war und nirgends eine grünliche Farbe zeigte.

Dieser Fall mit seinen chloroleukämischen Infiltraten in den Schilddrüsenadenomen leitet zu Fällen von myeloischem Chlorom mit metastatischen grünen Knoten in der Schilddrüse über. Diese Beobachtung ist bisher zweimal (PRIBRAM, SAUER) gemacht worden, wobei in dem Falle von SAUER die Myelozyten des Chloroms, welche eine positive Oxydasereaktion gaben, im interstitiellen Gewebe von Adenomknoten lagen. Um das Haften der Chloromzellen in den Adenomen zu erklären, greift auch SAUER auf die schlechten Kreislaufverhältnisse zurück. In beiden Fällen war das Blutbild leukämisch, große chloromatöse Tumoren oder Infiltrate fanden sich längs der Wirbelsäule und in dem Falle von PRIBRAM auch im Periost des Sternums und der Orbita.

Bei der lymphatischen Leukämie können in Adenomknoten ebenfalls Infiltrate auftreten, wie mir ein vor kurzem sezierter Fall beweist. Hier fanden

sich in den zentralen weißlichen Teilen eines Knotens Ansammlungen von Lymphozyten und Lymphoblasten zwischen noch wohl erhaltenen Drüsenbläschen.

In diesem Zusammenhang sei auch noch kurz erwähnt, daß RADAELI die Beteiligung der Schilddrüse bei *Mycosis fungoides* beobachtet hat. Es fanden sich zwei weißliche Knötchen, die mikroskopisch gleich wie die Hauttumoren aus Bindegewebszellen, großen mononukleären Zellen, Lymphozyten, Plasmazellen, eosinophilen und neutrophilen Leukozyten zusammengesetzt waren und demnach den Charakter eines Granulationsgewebes besaßen.

b) Bösartige epitheliale Geschwülste.

Fast nirgends so deutlich wie auf dem Gebiet der epithelialen Strumen tritt die Tatsache zutage, daß die Bösartigkeit keineswegs an bestimmte morphologische Strukturen gebunden ist, sondern in der Hauptsache von biologischen, morphologisch oft nicht faßbaren Eigenschaften der Tumorzellen abhängt.

Verbindet man nämlich die Begriffe der Gut- und Bösartigkeit mit einem bestimmten, histologisch fest umrissenen Geschwulsttypus, so stößt man gerade hier auf klaffende Widersprüche und es ist deshalb nicht zu verwundern, daß die Verfechter einer derartigen schematischen Anschauung zu der paradox klingenden Bezeichnung „Metastasenbildung gutartiger Tumoren“ ihre Zuflucht nehmen mußten. Das Unlogische, das in diesem Ausdruck liegt, ist neulich wieder von LUBARSCH gebührend hervorgehoben worden, nach ihm ist es einzig richtig, von Metastasierung geweblich typisch und homolog gebauter Gewächse zu sprechen. Auf alle Fälle möchte ich für die ganze folgende Darstellung daran festhalten, daß die Metastasenbildung in meinen Augen das Hauptmerkmal der Bösartigkeit ist und daß deshalb eine metastasierende gutartige Struma für mich eine *Contradictio in adjecto* bedeutet.

Auf der anderen Seite darf man freilich den Skeptizismus nicht so weit treiben, daß man der histologischen Untersuchung einer Struma gar keine Bedeutung für die Prognose des Falles zuschreibt. Aber nur eine ausgedehnte Erfahrung wird hier einigermaßen sichern Boden unter sich haben, und es braucht schon eine große Vertrautheit mit den verschiedenen Kropfformen, um dem Kliniker mit einem nicht ganz wertlosen Urteil an die Hand gehen zu können. Aber auch dann ist man, wie eingangs betont, vor Überraschungen keineswegs gefeit. Die große Schwierigkeit liegt darin, daß manche Geschwülste der Schilddrüse — ich verweise hier nur auf die trabekulären Adenome — trotz ihrer mangelhaften Gewebsreife erfahrungsgemäß meistens gutartig sind, während andererseits viel weiter ausgereifte Tumoren ausnahmsweise durch Metastasierung ihre Bösartigkeit beweisen. Die Kriterien, welche bei der prognostischen Beurteilung von Tumoren anderer Organe, z. B. der Mamma, mit Vorteil benutzt werden, können also bei den Schilddrüsentumoren gänzlich versagen.

Wenn ich demnach im vorigen Kapitel die verschiedenen Typen des Adenoms zu den gutartigen Tumoren gestellt habe, so bin ich mir bewußt, daß es Ausnahmen gibt, Adenome, an deren Malignität nicht gezweifelt werden kann. Und wenn andererseits im folgenden Abschnitt gewisse Geschwülste als bösartig bezeichnet werden, so soll dies wiederum heißen, daß nach der bisherigen Erfahrung die Mehrzahl der betreffenden Tumoren in ihrem biologischen Verhalten bösartige Eigenschaften besessen hat, wobei aber da und dort die Gutartigkeit nicht ganz ausgeschlossen ist.

Während früher alle epithelialen Schilddrüsentumoren, welche klinische oder pathologisch-anatomische Zeichen der Malignität aufwiesen, schlangweg zu den

Karzinomen gerechnet wurden, machte sich allmählich das Bedürfnis nach einer etwas tiefer schürfenden Einteilung geltend. Schon WÖLFLENER machte einen Unterschied zwischen dem malignen Adenom und dem eigentlichen Karzinom, welches letzteres er wieder in das alveoläre Karzinom (Skirrhus, Carcinoma medullare), den Zylinderepithelkrebs und den Plattenepithelkrebs einteilte. Von v. EISELSBERG und EHRHARDT wurde dann das maligne Adenom als Adenokarzinom bezeichnet und letzteres mit dem Zylinderepithelkrebs zur Gruppe des Medullarkrebses vereinigt, so daß die Einteilung von v. EISELSBERG folgende ist. 1. Medullarkrebs (Zylinderepithelkrebs und Adenokarzinom). 2. Skirrhus. 3. Plattenepithelkrebs. Doch konnte auch diese Einteilung bei der großen Mannigfaltigkeit der malignen Strumen auf die Dauer nicht genügen, und es ist besonders LANGHANS' Verdienst gewesen, hier Wandel geschaffen zu haben. Seine Untersuchungen haben dargetan, daß es gut charakterisierte Gruppen von bösartigen epithelialen Schilddrüsengeschwülsten gibt, welche nach ihrem histologischen Bau nicht in das landläufige Schema des Krebses als eines alveolär gebauten Tumors mit bindewebigem Stroma hineinpassen und vielleicht auch nach ihrem Mutterboden eine Sonderstellung einnehmen. LANGHANS hat folgende Formen unterschieden. 1. Wuchernde Struma (Adenokarzinom von v. EISELSBERG). 2. Karzinomatöse Struma. 3. Metastasierende Kolloidstruma. 4. Parastruma (Tumor der Epithelkörper oder glykogenhaltige Struma von TH. KOCHER jun.). 5. Kleinalveoläre großzellige Struma (vielleicht Struma postbranchialis von GETZOWA). 6. Papillom. 7. Kankroid.

Wenn ich auch zugeben muß, daß zwischen diesen Gruppen Übergänge vorkommen und daß die Klassifizierung manchmal nicht leicht zu treffen ist, so hat sich mir die LANGHANSsche Einteilung im Laufe der Jahre doch durchaus bewährt und ich werde sie deshalb in der folgenden Darstellung zur Richtlinie nehmen und nur in wenigen Punkten von ihr abweichen. So werde ich die metastasierende Kolloidstruma als metastasierendes Adenom bezeichnen und diese Form, welche sich unmittelbar an das gutartige Adenom anlehnt, zuerst behandeln. Auch möchte ich in der kleinalveolären, großzelligen Struma nur eine besondere Form des metastasierenden Adenoms erblicken und ihr nicht eine genetische Sonderstellung einräumen.

Bei der Ableitung der bösartigen Schilddrüsengeschwülste von bestimmten Teilen des mesobranchialen Schilddrüsenapparates und der benachbarten branchialen Organe (Parathyreoidea, post- oder ultimobranchialer Körper) ist überhaupt größte Vorsicht geboten. Denn die epithelialen Bestandteile der Schilddrüsenanlage wie auch der Kiementaschen vermögen sich in verschiedenen Richtungen zu differenzieren, wie besonders MASSON betont hat. Infolgedessen können weder die Schilddrüse, noch die Epithelkörperchen, noch die postbranchialen Körper einen histologisch unveränderlichen, gewissermaßen „artfesten“ Tumortypus liefern, und es ist nicht möglich, aus einer bestimmten Zellart im Tumor einen Rückschluß auf seinen Ausgangspunkt zu ziehen. Auch BÉRARD und DUNET kommen in ihrem bedeutenden Werke „Le cancer thyroïdien“ zur Überzeugung, daß eine Spezifität der Schilddrüsenumoren je nach ihrem Ursprung nicht vorhanden ist, indem z. B. das Schilddrüsenepithel eine Polyvalenz besitzt, und daß umgekehrt gleichartig gebaute Tumoren recht verschiedener Abstammung sein können.

BÉRARD und DUNET legen bei ihrer Einteilung der bösartigen Schilddrüsengeschwülste das Hauptgewicht auf die normale oder veränderte Polarität der Drüsenzellen, indem sie nach MASSON den Zellen einen basalen Pol mit endokriner Sekretion und einen apikalen Pol mit exokriner, d. h. nach dem Lumen der Follikel gerichteter Sekretion zuschreiben. Nach der Art der Polarität teilen sie die malignen epithelialen Tumoren ein in:

1. Epitheliome mit normaler Zellpolarität (mit Bläschenbildung).

a) Adenomorphes Epitheliom, mit kolloidhaltigen Bläschen und ausgereiften Epithelien.

- b) Typisches vesikuläres Epitheliom mit kubischen Zellen. Übergang in Bläschen mit mehrschichtigem Epithel.
 - c) Papilliferes Zystoepitheliom.
 - d) Tubulöses Epitheliom mit zylindrisch-kubischen Zellen.
2. Epitheliome mit dissoziierter Polarität (trabekulärer Bau mit fast völligem Verschwinden der Bläschenbildung. Nur noch endokrine Sekretion).
3. Epitheliome mit verkehrter Polarität. Epitheliom mit alternierender Polarität. Die Zellen sezernieren am basalen Pol präkollagene Substanz, am apikalen Pol Kolloid (Fälle von ZIPKIN und MASSON).
4. Epitheliome ohne Polarität (vollständige Entdifferenzierung der Zellen).
- a) Diffuses atypisches Epitheliom.
 - b) Skirrhus.
5. Plattenepithelkrebs, metaplastisch oder heterotop.

Diese Einteilung erscheint mir zu schematisch, sie trennt nahe verwandte Formen wie das metastasierende trabekuläre und vesikuläre Adenom, während sie das papillifere Zystoepitheliom, welches in vielen Fällen eine sehr selbständige Stellung einnimmt, an die Seite der adenomorphen und vesikulären Epitheliome stellt. Ferner hat sie nirgends einen Platz für die wuchernde Struma von LANGHANS, eine Form, welche entschieden mehr Beachtung verdient.

1. Das metastasierende Adenom. (Metastasierende Kolloidstruma LANGHANS, Struma colloides maligna TH. KOCHER, Epithélioma adénoïde MASSON).

a) Kleinzelliges metastasierendes Adenom.

Wohl kaum eine Geschwulstform ist im Lauf der Jahrzehnte so heiß umstritten worden wie diese. Denn nachdem COHNHEIM im Jahre 1876 seinen aufsehen-erregenden Fall von „einfachem Gallertkropf mit Metastasen“ veröffentlicht hatte, wurde je und je der Versuch gemacht, das Vorkommen solcher Tumoren in Form des einfachen Adenoms zu leugnen oder sie im Sinne des Karzinoms umzudeuten. Trotzdem hat sich das metastasierende Adenom, das nach dem oben Gesagten selbstverständlich zu den malignen Tumoren gerechnet werden muß, zu behaupten vermocht, da ihm immer neue beweiskräftige Beobachtungen den verlorenen Boden zurückeroberten.

Der COHNHEIMSche Fall sei hier wegen seiner grundsätzlichen Wichtigkeit kurz wiedergegeben: Bei einer 35jährigen Frau trat auf der linken Beckenschaukel ein kleinapfelgroßer Abszeß auf, dessen Wandung von bröckligen, roten gallertigen Massen gebildet wurde und bis zur Symphysis sacroiliaca reichte. Bei der Sektion fanden sich weitere gallertige Geschwulstknoten im 3. und 4. Lendenwirbel, im rechten Femur, in den Lungen und Bronchialdrüsen und endlich drei Knoten vom Aussehen des Gallertkropfes in der Schilddrüse. Einer dieser Knoten ragte mit einem glatten, knopfförmigen Wulst in das Lumen eines größeren Astes der linken Vena thy. inf. hinein. Die mikroskopische Untersuchung förderte überall das Bild des Adenoma gelatinosum zutage, denn es ließen sich nur kolloidhaltige geschlossene Follikel mit einschichtigem niedrigem Epithel auffinden, also ein Gewebe, für das COHNHEIM mit Recht die Bezeichnung Karzinom ablehnt. Für die Erklärung der Metastasierung legt COHNHEIM weniger Gewicht auf den Einbruch in ein Blutgefäß, den er bei Geschwülsten aller Art für kein sehr seltenes Ereignis hält, als auf die Konstitution des befallenen Individuums.

Die COHNHEIMSche Beobachtung hat einer großen Zahl weiterer Mitteilungen über diese seltsamen Geschwülste gerufen. Ich nenne hier die Fälle von RUNGE, NEUMANN, MORRIS, WÖFLER, CRAMER, HUTCHINSON, COATS, LITTEN, FEURER, HINTERSTOISSER, GUSSENBAUER, v. HOFMANN, RIEDEL, BONTSCH, v. EISELSBERG, MIDDELDORFF, JÄGER, K. SCHMIDT, MUZIO, GOEBEL, HONSELL, HARMER, FABRIS, BECKER-R. SCHMIDT, ODERFELD und STEINHAUS, HELBING, GIERKE, JABOULAY-ROCHER, HOLLIS, DE GRAAG, STEIM, PATEL, POSER, FLATAU und KÖLICHEN, PORCILE, JAKOBAEUS, MEYER, MIGNON und BELLOT, ALAMARTINE und BONNET, REGENSBURGER, KOLB, ZAPPELLONI, SCHAUER, LANGHANS, WISSMER-KOWARSKY, REINHARDT-TEGELER, WEBER, CRONE, SCHWOERER, THOMSEN, KEPPELER, GUTH, KLINGE. Doch will ich gleich hier schon bemerken, daß

ein Teil dieser Beobachtungen nicht einwandfrei ist, weil die histologische Untersuchung der Schilddrüse fehlt, z. B. in den Fällen von BONTSCH, BECKER-R. SCHMIDT, JAKOBAEUS, ALAMARTINE und BONNET, FABRIS, HOLLIS, ZAPPELLONI, KEPPELER, SCHWOERER. Ferner läßt die Beschreibung des histologischen Befundes oft kein sicheres Urteil zu, ob der betreffende Tumor wirklich in die Gruppe der metastasierenden Adenome oder in eine der folgenden Gruppen gehört. Zum Beispiel ist es mir sehr wahrscheinlich, daß sich in der genannten Kasuistik Fälle von wuchernder Struma verbergen und daß z. B. die Fälle von FEURER, DE GRAAG, SCHAUER, CRONE, HARMER, POSER eher als wuchernde Strumen als als reine Adenome aufzufassen sind.

Auf Grund der älteren Literaturangaben hat JÄGER versucht, die metastasierenden Kröpfe nach ihrem histologischen Verhalten in 4 Gruppen einzuteilen, nämlich:

1. Metastasen maligner Strumen, in welchen sich Schilddrüsengewebe vorfindet.
2. Fälle, bei denen die Metastasen scheinbar benigner Strumen Karzinomgewebe enthalten.
3. Fälle, bei denen die Natur des primären Tumors fraglich ist und die Metastasen neben Kropfgewebe auch Krebsgewebe enthalten.
4. Metastasen benigner Strumen, in welchen kein Krebsgewebe enthalten ist.

In dem 4. Typus JÄGERS wird man ohne weiteres das metastasierende Adenom erkennen, doch ist es wohl möglich, daß auch beim 1. und 2. Typus Fälle von Adenom mitgerechnet sind, da vielfach schon das bloße Vorkommen von soliden Zellsträngen manche Forscher veranlaßt hat, eine krebsige Natur des Tumors anzunehmen, was aber keineswegs allein ausschlaggebend sein darf. Ich erinnere hier an die oben gegebene Beschreibung des trabekulären Adenoms.

Eine genauere Umschreibung des metastasierenden Adenoms ist nur dann möglich, wenn man nach der LANGHANS'schen Einteilung der malignen epithelialen Strumen vorgeht und den Typus der wuchernden Struma von demjenigen des Adenoms trennt. Ich gebe freilich zu, daß nicht ganz selten Übergänge zwischen den beiden Formen vorkommen und daß auch histologisch die Zuteilung zu der einen oder anderen Form manchmal unmöglich erscheint, aber daß ein biologischer, nicht bloß morphologischer Unterschied zwischen ihnen besteht, zeigt wohl am besten der Umstand, daß die Metastasierung beim reinen Adenom sehr selten, bei der wuchernden Struma hingegen etwas häufiges ist.

Ferner muß für die Einreihung eines Tumors unter die metastasierenden Adenome unbedingt verlangt werden, daß auch der primäre Tumor einer genauen histologischen Untersuchung unterworfen wird. Die ausschließliche Untersuchung einer oder mehrerer Metastasen genügt nicht, denn wie schon die oben angeführte Einteilung JÄGERS hervorhebt, gibt es Metastasen von malignen, atypisch krebsigen Strumen, in welchen sich Schilddrüsengewebe, d. h. typisch gebautes Drüsengewebe vorfindet. Es muß also vor allem der primäre Tumor die Stellung im System bestimmen.

Legt man diesen strengeren Maßstab an die bisher beschriebenen Fälle an, so darf man außer dem COHNHEIM'schen am ehesten noch folgende Fälle zu den echten metastasierenden Adenomen rechnen: MIDDELDORFF-METZNER, HONSELL, K. SCHMIDT, ODERFELD und STEINHAUS, GIERKE, LANGHANS (2 Fälle), WISSMER-KOWARSKY (3 Fälle), KOLB, REINHARDT, THOMSEN, KLINGE. Auch den Fall von STEIM möchte ich hierher rechnen, obwohl er von dem Autor als Krebs bezeichnet wird. Fälle, bei denen nur die Metastasen untersucht wurden, diese jedoch das Bild des einfachen Adenoms zeigten, sind diejenigen von v. EISELSBERG (2 Fälle), JÄGER, GUSSENBAUER, BONTSCH, RIEDEL, BECKER-R. SCHMIDT, GOEBEL, MUZIO, SERAFINI, GUIBÉ, TAVEL, REGENSBURGER, ZAPPELLONI, KEPPELER, SCHWOERER. Da bei den meisten dieser Fälle die Schilddrüse palpatorisch normal erschien oder wenigstens nur das Bild einer stationären Struma darbot, so ist es freilich sehr wahrscheinlich, daß auch sie in die Gruppe der metastasierenden Adenome gehören.

Ich füge hier zwei weitere Fälle hinzu, bei denen sowohl der primäre Tumor als die Metastasen genau histologisch untersucht wurden:

Fall 1. Frau H., 58jährig. (Sekt. Nr. 249, 1923.)

Krankengeschichte: Beginn der Erkrankung vor vier Jahren mit langsam einsetzender Lähmung des rechten Abduzens. Seit zwei Jahren stärkere Kopfschmerzen besonders im Hinterhaupt und Scheitel. Im Verlaufe der letzten $\frac{3}{4}$ Jahre auch Lähmung des VII., VIII., IX., X., XI. und XII. rechten Hirnnerven, zuletzt auch auf der linken Seite Abduzenslähmung. Tod an Atemstillstand. Klinisch Verdacht auf Spondylitis tuberculosa der Halswirbelsäule und Solitär tuberkel der Medulla oblongata und der Vierhügelgegend.

Sektionsbefund: Adenom der Schilddrüse (*Struma nodosa parenchymatosa*) mit Metastasen in der Schädelbasis und in den Lungen. Kompression der Hirnnerven rechts (VI.—XII.). Arteriosklerose. Klappensklerose. Myokardschwien. Lungenemphysem. Tracheitis und Bronchitis catarrhalis. Genuine Schrumpfniere. Blutungen in der Magen- und Darmschleimhaut. Polyp des Corpus uteri. Cholecystitis purulenta. Cholelithiasis. Hydrocephalus externus.

Schilddrüse: Linker Lappen leicht vergrößert. Läppchen auf der Schnittfläche bräunlich, mäßig transparent. Im unteren Pol zwei mäßig transparente, bräunliche Knoten von 7 und 10 mm Durchmesser. Rechter Lappen sehr stark vergrößert. Auf der Schnittfläche ein großer Knoten von $7:4\frac{1}{2}:4$ cm. Im Zentrum eine unregelmäßige, buchtige Zyste, begrenzt von weißlichen, derben Bindegewebsmassen. In den äußeren Teilen ein graurotes, stark vaskularisiertes, weiches Gewebe, das eine Einteilung in größere und kleinere, unregelmäßig geformte Lappen zeigt und keinen Saft abstreifen läßt. Unterhalb des Knotens Schilddrüsengewebe mit braunroten, mäßig transparenten Läppchen.

Tumor der Schädelbasis: An Stelle des Clivus Blumenbachii und der Spitze der rechten Felsenbeinpyramide eine weiche, elastische Tumormasse, die sich rechts in die mittlere Schädelgrube vorwölbt und hinter dem Ansatz des Tentorium cerebelli am rechten Felsenbein zwei halbkugelige Höcker bildet. Der vordere dieser Höcker mit einem Durchmesser von 1,5 cm liegt an der Stelle des rechten Porus acusticus internus und komprimiert den VII. und VIII., der hintere etwas kleinere Höcker komprimiert den IX., X., XI. und XII. Hirnnerven. Der rechte Abduzens ist in Tumorgewebe eingeschlossen. Der Knochen ist an der Spitze der rechten Felsenbeinpyramide und im größten Teil des Clivus Blumenbachii bis nahe an das Foramen occipitale magnum und bis zur hinteren Pharynxwand zerstört und durch weiches, graurotes, mäßig transparentes Tumorgewebe ersetzt. Saft läßt sich nicht abstreifen.

Lungen von zahlreichen, meist subpleural gelegenen, grauroten Tumorknötchen von 2—8 mm Durchmesser durchsetzt, die scharf gegen das Lungengewebe abgegrenzt sind.

Mikroskopischer Befund: Der große Tumor in der Schilddrüse besteht zum größten Teil aus kleinen und mittelgroßen Bläschen mit dünn- oder dickflüssigem, eosinophilem Kolloid. In den größeren Bläschen ist das Epithel hier und da leicht abgeplattet, in den meisten jedoch kubisch. Form der Bläschen meist rundlich oder oval. Epithelzellen mit runden, bläschenförmigen, großen Kernen und spärlichem, mehr basophilem Protoplasma. Mitosen nicht nachweisbar. Hier und da Desquamation der Epithelien. Zwischen den Bläschen verteilt, an anderen Stellen aber fast ausschließlich schmale und mittelbreite, anastomosierende Zellstränge mit 2—6 Zellen in der Breite, aus polyedrischen Zellen mit großen bläschenförmigen Kernen und ziemlich spärlichem Protoplasma bestehend. Durchmesser der Kerne 8—10 μ . Hier und da auch kleine, pyknotische oder geschrumpfte Kerne. In den soliden Strängen häufig die ersten Anfänge der Bläschenbildung, überhaupt gehen sie ohne irgendwelche scharfe Grenze in die kleinfollikulären Stellen über. Große, epitheliale Felder, wie bei der wuchernden Struma, sind nicht vorhanden. Das Stroma besteht fast ausschließlich aus Kapillaren von teilweise sinusoider Gestalt, hier und da ist es mit Kolloid infiltriert. Im Zentrum des Knotens reichlich hyalines Bindegewebe, zum Teil mit atrophischen Resten von Epithelsträngen, zum Teil mit Lymphozyten infiltriert. Das Tumorgewebe hat stellenweise die bindegewebige Kapsel des Knotens durchwachsen.

Im linken Schilddrüsenlappen zum Teil das Bild der diffusen Kolloidstruma, zum Teil kleinere Knoten von kleinfollikulärem oder großfollikulärem Bau. In letzteren viel eosinophiles Kolloid und polsterförmige Epithelwucherungen.

Die Metastase in der Schädelbasis besteht zum Teil aus schmalen, anastomosierenden, soliden Zellsträngen, die häufig nur aus zwei Epithelreihen bestehen, deren Kerne außen gegen das Stroma gelagert sind. Die Epithelien sind hier kleiner als im primären Tumor. Die Kerne haben meist nur einen Durchmesser von 6—8 μ und sind manchmal längsoval, senkrecht zur Achse der Stränge gestellt. In vielen Strängen beginnende zentrale Lumenbildung. Neben und zwischen den Strängen sehr viele zum Teil verzweigte Schläuche und kleinere Bläschen, welche mit dünnem, eosinophilem Kolloid gefüllt sind. Epithel kubisch oder abgeplattet oder niedrig zylindrisch. Manche Bläschen sind eröffnet und ergießen

ihr Kolloid ins Interstitium. Das Stroma besteht auch hier fast ausschließlich aus Kapillaren, nur selten aus hyalinem Bindegewebe.

Die Tumoren in der Lunge sind sehr verschieden gebaut. Einige bestehen nur aus schmalen, soliden Zellsträngen, andere aus Strängen und kleinen und mittelgroßen Bläschen mit eosinophilem Kolloid. Wieder andere bestehen fast ausschließlich aus Bläschen. Die Stränge sind meistens schmaler als im primären Tumor, die Epithelzellen eher kleiner. Das sehr spärliche Stroma besteht auch hier fast ausschließlich aus Kapillaren. Die Tumoren sind gut abgegrenzt und haben das angrenzende Lungengewebe komprimiert.

Fett ist im primären Tumor nur in ganz vereinzelt Epithelien nachweisbar. In den Metastasen fehlt es.

Jod ist in der Schädelmetastase nicht nachweisbar.

Fall 2. Marie H., 57jährig. (S. Nr. 208, 1921.)

Krankengeschichte: Beginn der Erkrankung 1914, also 7 Jahre vor dem Tode, mit Schmerzen in der linken Hüfte und im Kreuz, ausstrahlend in das linke Bein, später auch in das rechte Bein. Am 5. Oktober 1917 Aufnahme ins Inselspital Bern (Abt. Prof. SAHLI). Klinische Diagnose: Spondylitis tuberculosa. Tuberkulinreaktion stark positiv. Gang sehr erschwert wegen der Schmerzen. Im Röntgenbild fast totale Zertrümmerung des 3. Lendenwirbels. Therapie: Extension, zeitweise Lagerung im Gipsbett, Tuberkulinkur. Zunehmende Parese der unteren Extremitäten. Hypästhesie und leichte Hyperalgesie an den Unterschenkeln bis über die Kniescheibe, Patellarreflexe aufgehoben, zeitweise Besserung der Schmerzen. Am 12. III. 1920 Austritt aus der Klinik. Nachher wieder starke Schmerzen. Dekubitus. Wiedereintritt am 27. VI. 1921. Vollständige Paraplegie, Zystitis, Urinretention. Obstipation. starke Hyperalgesie an den Beinen, zuletzt Fieber und Bewußtlosigkeit. Tod am 8. VIII. 1921.

Sektionsbefund: Struma nodosa parenchymatosa mit Metastase in der Lendenwirbelsäule. Lobuläre Pneumonie, Lungenödem, Lungenemphysem. Exzentrische Hypertrophie des rechten Vorhofs und Ventrikels. Leichte Klappensklerose. Arteriosklerose der Aorta. Zystitis. Linkssseitige Pyonephrose. Trübe Schwellung und Verfettung der rechten Niere. Subakuter Milztumor. Stauung und periphere Verfettung der Leber. Kavernöses Hämangiom der Leber. Cholelithiasis. Blutungen im Epikard und in der Schleimhaut des Rektums. Ependymgranulationen. Ödem der unteren Extremitäten. Dekubitalgeschwür über dem Sakrum.

Schilddrüse: Linker Lappen stark vergrößert, in demselben mehrere Knoten von 1—4 cm Durchmesser. Die Schnittfläche eines Knotens von 3:1½ cm ist graurot und wenig durchsichtig, die übrigen Knoten besitzen eine transparente Schnittfläche mit zahlreichen Blutungen und reichlich weißlichem, hyalinen Bindegewebe. Die Knoten sind gut abgekapselt, in der Kapsel stellenweise Verkalkungen. Rechter Lappen nicht vergrößert, ohne Knoten, Läppchen graurot.

Tumor der Wirbelsäule: Beidseitig der Wirbelsäule in der Höhe des 2. und 3. Lendenwirbels liegt ein großer, höckeriger Tumor von etwa 12 cm Durchmesser, der in die Wirbelsäule hineinreicht. Seine Schnittfläche ist teils weißgelblich, stark trüb, von einigen Blutungen durchsetzt, an anderen Stellen hingegen stark transparent, hellbraun. Es läßt sich wenig Saft abstreifen. Im Tumorgewebe noch Knochenreste. Der 2. und 3. Lendenwirbelkörper sind zerstört. Die Abgrenzung des Tumorgewebes gegenüber dem Knochen ist ganz unscharf, ebenso infiltriert es die benachbarte Muskulatur. Im Wirbelkanal reicht es bis an die Außenfläche der Dura, die an dieser Stelle verdickt ist und an der Innenfläche zahlreiche Blutungen zeigt, jedoch ist sie nirgends von Tumorgewebe durchwachsen. Die austretenden Nervenstränge liegen völlig im Tumorgewebe und sind von demselben durchwachsen.

Für die mikroskopische Untersuchung wurde die eine Hälfte des grauroten Knotens im linken Schilddrüsenlappen in Schnittserien zerlegt. Die andere Hälfte wurde für die chemische Untersuchung verwendet.

Der Knoten, dessen Zentrum größtenteils aus hyalinem Bindegewebe besteht, zeigt mehrere Wachstumszentren, welche durch teils schmale, teils breite, meist radiär verlaufende bindegewebige Septen getrennt werden. In letzteren finden sich hier und da Verkalkungen, ferner ödematöse Auflockerungen und stellenweise auch weite, kavernöse Bluträume, welche zum Teil thrombosiert sind. Die einzelnen Teile des Knotens besitzen ein recht verschiedenartiges Aussehen. Die meisten entsprechen dem kleinfollikulären Adenom mit sehr spärlichem, dünnem Kolloid; doch sind hier und da auch Bezirke mit sehr großen, unregelmäßig geformten, stark kolloidhaltigen Bläschen eingestreut. Wieder andere Stellen bestehen vorwiegend aus unregelmäßig verzweigten, meist engen Schläuchen und endlich finden sich solche mit sehr schmalen, soliden Zellsträngen, in denen aber da und dort eine Differenzierung in kleine Bläschen nachweisbar ist. Die Epithelien sind überall klein, besitzen wenig Protoplasma und sehr chromatinreiche, rundliche und ovale Kerne. In den Bläschen und Schläuchen ist das Epithel kubisch oder auch abgeplattet. An vielen Stellen ist das Stroma

zwischen den Bläschen, Schläuchen und Strängen hyalin und stark vermehrt, wobei allmählich das Epithel atrophiert; ferner sind auch die Gefäßwandungen oft hyalin verdickt. Nirgends sind die Bilder einer LANGHANSschen wuchernden Struma oder eines Karzinoms aufzufinden.

Der Knoten ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, welche eine Dicke von 0,2–1 mm besitzt und hier und da auch verkalkt ist. In das zellarme Bindegewebe der Kapsel sind nun an einzelnen Stellen Teile des Tumorgewebes vorgesproßt, welche aus kleinen Bläschen und soliden Zellsträngen bestehen und sich von dem übrigen Gewebe des Knotens nur durch etwas größere Epithelien mit helleren Kernen unterscheiden. Ferner finden sich in der Kapsel tangential verlaufende Blutgefäße, deren Wand meistens nur aus Endothel und einigen Bindegewebszellen besteht und welche Häufchen von Tumorzellen enthalten. Dieselben füllen zum Teil kleinere Gefäße aus (Abb. 70), zum Teil bilden sie größere, ins Lumen hineinragende Pfröpfe, was namentlich bei den größeren Gefäßen der Fall ist. Der Rest des Lumens kann noch offen oder auch von einem gewöhnlichen Thrombus eingenommen sein. An einer Stelle ist die Wand eines Gefäßes direkt vom Tumorgewebe durchgewuchert.

Die Metastase in der Wirbelsäule ist ganz ähnlich gebaut wie der primäre Tumor. Auch hier wechseln Stellen von kleinfollikulärem Bau mit großfollikulären ab, in denen reichlich eosinophiles Kolloid enthalten ist (Abb. 71). An anderen Stellen wieder findet sich

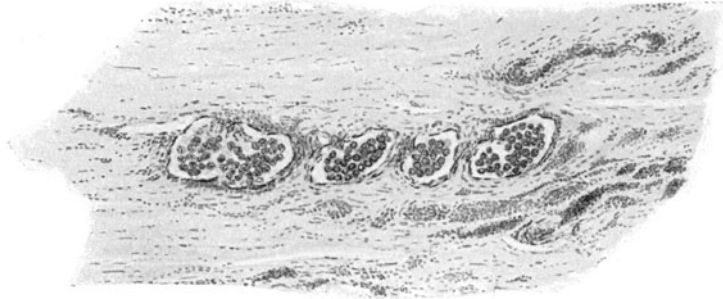


Abb. 70. Metastasierendes Adenom. Tumorzellen in Blutgefäßen der Kapsel.
(Leitz Obj. 5, Ok. 1.)

trabekulärer Bau mit schmalen Zellsträngen, in denen aber da und dort eine beginnende Umwandlung in kleine Bläschen oder Schläuche nachweisbar ist. Das Stroma ist an den meisten Stellen äußerst spärlich, indem zwischen den Follikeln und Zellsträngen fast nur Kapillaren verlaufen und nur selten Septen von fibrillärem Bindegewebe. Immerhin gibt es auch hier, namentlich in den zentralen Teilen des Tumors, Stellen mit reichlichem hyalinem oder ödematösem Bindegewebe, in welchem das Drüsengewebe auf einzelne atrophische Bläschen oder Zellhäufchen reduziert ist. Ferner fehlen auch Nekrosen und Blutungen nicht.

Was die Metastase vom primären Tumor unterscheidet, ist hauptsächlich das Vorkommen von größeren Tumorzellen in einzelnen Randpartien des Tumors. Die polyedrischen Tumorzellen sind hier doppelt oder dreimal so groß wie in den übrigen Teilen des Tumors, sie besitzen auch reichlich feingekörntes, zum Teil stark verfettetes Protoplasma und zum Teil sehr große, chromatinreiche Kerne von rundlicher oder ovaler Gestalt. Manche dieser großen Kerne sind verklumpt. Ferner sind einzelne Zellen mehrkernig. Dadurch, daß die Tumorzellen oft ziemlich locker liegen und das Tumorgewebe nur von sehr feinen Kapillaren durchzogen wird, machen diese Stellen vielfach den Eindruck eines Sarkoms. Daß es sich aber tatsächlich um epitheliales Gewebe handelt, geht daraus hervor, daß auch hier sich die Zellen hier und da zu Bläschen und Schläuchen anordnen, in denen sich Kolloid ansammeln kann. Es handelt sich also hier um das Bild eines großzelligen trabekulären Adenoms, wobei die einzelnen Stränge in der Regel 4–8 Zellen breit sind, während der übrige Tumor kleinzellig ist.

An der Peripherie ist das Tumorgewebe von einer $\frac{1}{2}$ –1 mm dicken bindegewebigen Kapsel umzogen, welche aber an zahlreichen Stellen von einwachsendem Tumorgewebe durchsetzt ist.

Bei der chemischen Untersuchung (Pd. Dr. ABELIN) konnte weder in dem primären Tumor noch in der Metastase Jod nachgewiesen werden. Dies mag jedoch daran liegen, daß der Tumor schon mehrere Monate in Spiritus aufbewahrt worden war.

Besondere Merkmale für das makroskopische Aussehen des primären Tumors gibt es nicht, denn es unterscheidet sich in nichts von den oben beschriebenen Typen des Adenoms. Da sehr oft mehrere Tumoren in den Lappen der Schilddrüse verstreut sind, so ist man manchmal sogar in Verlegenheit, einen der Tumoren als denjenigen herauszugreifen, dem die Metastasen zur Last fallen. Doch wird man am wenigsten fehlgehen, wenn man den Knoten, dessen Aussehen am meisten Parenchym verrät und der sich also durch weißgraue Farbe und mäßige Durchsichtigkeit auszeichnet, für den metastasierenden hält. Bei den Fällen von ODERFELD und STEINHAUS und GIERKE waren die primären Knoten allerdings solitär und der Knoten in GIERKES Fall besaß nur die Größe einer Erbse. Rückbildungsprozesse, wie hyaline Degeneration, Verkalkung und Zystenbildung sind an solchen Knoten nicht ausgeschlossen.

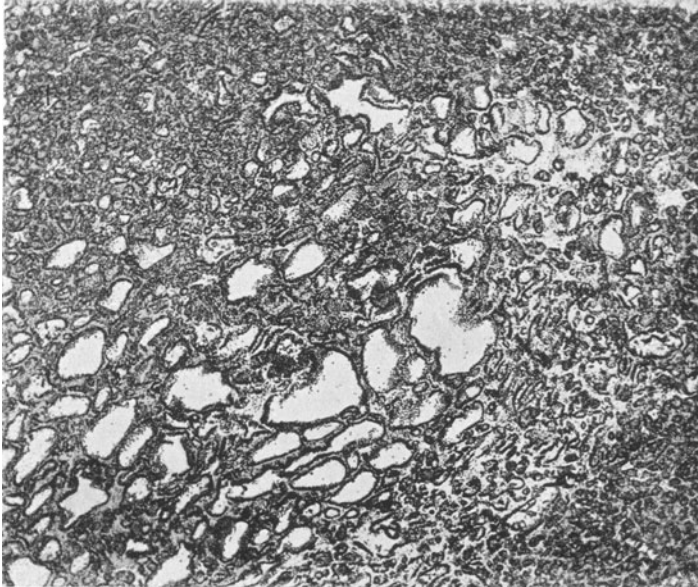


Abb. 71. Metastasierendes Adenom. Solitäre Metastase in der Wirbelsäule, mit zahlreichen kolloidhaltigen Follikeln. (40fache Vergr.)

Die mikroskopische Struktur des metastasierenden Adenoms entspricht den parenchymatösen Typen der Struma nodosa, und zwar scheint es sich in der Regel um kleinfollikuläre Adenome zu handeln, in denen aber einzelne Teile auch tubulären oder trabekulären Bau aufweisen können (LANGHANS, WISSMER-KOWARSKY, eigene Fälle.) Jedenfalls tritt das Kolloid, auch wenn es die kleinen Bläschen gut ausfüllt, gegenüber dem Epithel zurück, und deshalb scheint es mir nicht ganz gerechtfertigt, wenn LANGHANS von metastasierender Kolloidstruma spricht. Denn daß ein rein großfollikuläres Adenom, also eine typische Struma nodosa colloides, zu Metastasen geführt hätte, ist bisher nicht erwiesen, auch in dem COHNHEIMSchen Fall scheinen viele kleine Follikel neben großen vorhanden gewesen zu sein. Es wird dies auch niemand überraschen, denn es entspricht durchaus unseren allgemein-pathologischen Vorstellungen, daß Tumoren vom Typus des unausgereiften Gewebes am ehesten bösartig werden, während die ausgereiften Formen einen gutartigen Charakter besitzen und ihn auch festhalten.

Es erhebt sich nun aber gleich die Frage, ob die Bösartigkeit, die aus der Metastasenbildung unzweifelhaft hervorgeht, sich nicht im histologischen Bild des primären Tumors irgendwie verrät.

Diese Frage ist von BÉRARD und DUNET neuerdings so beantwortet worden, daß der Übergang in bösartige Wucherung sich bei den metastasierenden Adenomen stets feststellen lasse, sofern die Untersuchung auf Schnittserien vorgenommen werde. Dann zeige sich auch beim Adenom, das von BÉRARD und DUNET als „*Epithélioma thyroïdien typique*“ bezeichnet wird, irgendwo eine Stelle, wo die Mehrschichtigkeit des Epithels in den Bläschen, ferner Mitosen oder Unregelmäßigkeiten im Bau der Zellen (*monstruosité cellulaires*) auf Malignität hindeuten. Es wird hier besonders auf die Fälle von MIGNON und BELLOT und CRONE hingewiesen, in welchen der Schilddrüsentumor trotz makroskopisch gutartigen Aussehens mikroskopisch krebssige Stellen aufwies. Ähnlich lagen die Verhältnisse in dem Falle von GUTH.

Daß nun schon beim primären Tumor die Bösartigkeit manchmal ganz offensichtlich ist, läßt sich nicht bestreiten. Dies wird schon dadurch bewiesen, daß in einzelnen Fällen (COHNHEIM, MIDDELDORPF, THOMSEN, WISSMER-KOWARSKY) schon makroskopisch ein Geschwulstthrombus in einer Vene gefunden werden konnte und in dem Falle von WISSMER-KOWARSKY auch mikroskopisch der Einbruch des Tumorgewebes in die Gefäße deutlich war. In meinem 1. Falle durchwucherten die Zellstränge stellenweise die Kapsel des Knotens und im 2. Falle waren sie in die Blutgefäße eingedrungen (Abb. 70). Aber auf der anderen Seite kann auch die genaueste Durchsicht auf Schnittserien im Stiche lassen, wie die beiden Fälle von LANGHANS zeigen; denn es ist nicht anzunehmen, daß einem so erfahrenen und gewissenhaften Forscher wie LANGHANS verdächtige Stellen entgangen wären. Besonders muß ich betonen, daß Mitosen vollkommen fehlen können oder nur ganz vereinzelt auftreten und daß sie erst etwas beweisen, wenn sie in größerer Zahl gefunden werden. Das Fehlen von Mitosen schließt Bösartigkeit nicht aus, wie wir am Beispiel der wuchernden Struma noch sehen werden.

Gehen wir nun zu den Metastasen über, so läßt sich ihre Herkunft vom Schilddrüsenewebe manchmal schon makroskopisch an der gallertigen Beschaffenheit der Schnittfläche erkennen (Fall COHNHEIM). In anderen Fällen sind sie wenig transparent, grauweiß oder graurötlich (LANGHANS) oder sie zeigen neben gallertigen grauen Stellen mehr weißliche, parenchymatöse Teile. Ihre histologische Struktur ist recht wechselnd. Bald wiegen kolloidhaltige Bläschen mit kubischem oder niedrig zylindrischem Epithel vor, bald finden sich langgestreckte Schläuche oder solide Zellstränge. Die Bläschen sind in der Regel klein, erreichen nur selten einen Durchmesser von 100 μ , doch können einzelne bis zu 500 μ messen und prall mit eosinophilem Kolloid gefüllt sein. Doch sind die größeren Bläschen manchmal sehr polymorph und enthalten dann kein homogenes Kolloid, sondern nur feine Körner. Basophiles Kolloid habe ich nie gesehen und es wird auch nicht von anderen Forschern beschrieben. Hingegen fand REGENSBURGER in den Bläschen dieselben rhombischen, mit Eosin färbbaren Kristalle, wie sie hier und da auch in der normalen Schilddrüse vorkommen. Die Kerne des Epithels sind meistens chromatinreich, das Protoplasma eher spärlich, wenig mit Eosin färbbar und meistens nicht oder sehr wenig fetthaltig. Die Schläuche sind oft recht unregelmäßig verzweigt, so daß man an einen Zylinderepithelkrebs erinnert wird und auch die soliden Zellstränge, die hier und da in ihrer parallelen Anordnung das trabekuläre Adenom nachahmen, können an anderen Stellen so unregelmäßig in reichliches Bindegewebe eingelagert sein, daß man ein gewöhnliches Karzinom vor sich zu haben glaubt. LANGHANS spricht bei einigen Lymphdrüsenmetastasen seines 2. Falles von

durchaus „karzinomatösen“ Bildern und auch JABOULAY und ROCHER legen gewissen Teilen des von ihnen beschriebenen Tumors einen krebsigen Typus bei. FISCHER und SCHWARZ fanden neben dem Bild des Adenoms auch das der wuchernden Struma und des Karzinoms. Doch muß ich sagen, daß in LANGHANS Fällen und in meinen Fällen die Stellen von rein adenomatösem Bau bei weitem überwogen, und zwar namentlich auch im Hinblick auf das Stroma, das regelmäßige schmale, oft nur aus Kapillaren bestehende Septen zwischen den Bläschen, Schläuchen und Strängen bildete. Manche Metastasen entsprechen auch in ihrem Bau ganz dem Typus des reinen, kleinfollikulären Adenoms, indem nur Bläschen und einige Schläuche, meist mit Kolloid gefüllt, den Tumor zusammensetzen und solide Stränge völlig fehlen. Dies trifft z. B. für die Fälle von COHNHEIM, JÄGER, GIERKE, BONTSCH, ODERFELD und STEINHAUS, REGENSBURGER, KOLB, ZAPPELLONI (1. Fall), THOMSEN, KEPPELER zu. Im 1. Fall von ZAPPELLONI und im Falle von REGENSBURGER waren in den größeren Bläschen papilläre Vorsprünge vorhanden.

Die Metastasierung erfolgt in erster Linie auf dem Blutwege, der Lymphweg wird verhältnismäßig selten besprochen und deshalb werden Metastasen in den Lymphknoten nur ausnahmsweise erwähnt (COHNHEIM, MEYER, STEIN, REINHARDT-TEGELER, LANGHANS, WISSMER-KOWARSKY). Zumeist werden die zervikalen, mediastinalen und bronchialen Lymphknoten befallen, sehr selten auch die retroperitonealen (LANGHANS).

Unter den hämatogenen Metastasen beherrschen diejenigen des Knochensystems das klinische und anatomische Bild. Fast alle oben angeführten Fälle zeichnen sich durch diese Lokalisation der Metastasen aus, vermißt wurde sie nur in den Fällen von MEYER, LANGHANS II und WISSMER-KOWARSKY III. Schädel, Wirbelsäule, Sternum, Rippen, Beckenknochen werden häufig befallen, etwas seltener der Unterkiefer und die Extremitätenknochen und unter diesen wieder am ehesten Humerus und Femur. Durch die Metastasen wird der Knochen zerstört, und wenn auch am Rande oder im Innern des Tumors einige Knochenbälkchen oder auch Knorpelinseln durch das bindegewebige Stroma neugebildet werden, so entsteht doch niemals eine kompaktere Knochenmasse wie bei den eigentlichen osteoplastischen Karzinomen. In einigen Fällen war die Abgrenzung des Tumors gegen den normalen Teil des Knochens ziemlich scharf, in anderen hingegen dringt das Tumorgewebe infiltrierend in die Markräume vor und legt sich in spongiösen Knochen oft unmittelbar an die Knochenbälkchen an. Letztere werden teils durch Osteoklasten, teils durch lamelläre Abspaltung abgebaut. Spontane Frakturen sind keine Seltenheit (MIDDELDORPF, GOEBEL, v. HOFMANN I, FISCHER und SCHWARZ, CRONE, KLINGE). Im Falle MIDDELDORPFS waren sie sogar mehrfach und betrafen nacheinander beide Oberschenkel- und beide Oberarmknochen.

Eine ganz besondere Eigentümlichkeit des metastasierenden Schilddrüsenadenoms ist das Vorkommen von solitären Knochenmetastasen. Freilich ist auch hier eine gewisse Vorsicht am Platze, denn wenn sich die Beobachtung des Falles auf die intra vitam feststellbaren Veränderungen beschränkt, so können kleine Metastasen in den inneren Organen, namentlich in den Lungen, sehr leicht übersehen werden. Deshalb dürfen nur autoptisch kontrollierte Fälle als solche mit solitären Metastasen anerkannt werden. Derartige Fälle sind z. B. der 2. Fall von v. EISELSBERG, der freilich als Adenokarzinom bezeichnet wird und deshalb vielleicht nicht hierher gehört, und mein zweiter Fall, sowie die Fälle von ODERFELD und STEINHAUS, FISCHER und SCHWARZ, während bei dem Falle von GIERKE neben einem großen Wirbeltumor noch ein zweiter ganz kleiner gefunden wurde. Als nur klinisch beobachtete Fälle ohne Sektionsbefund sind diejenigen von BONTSCH, v. EISELS-

BERG, RIEDEL, GUSSENBAUER, HONSELL, MUZIO, JABOULAY-ROCHER, SERAFINI, STEIM, PATEL, GUIBÉ, REGENSBURGER, KOLB, ZAPPELLONI, TAVEL, BECKER-R. SCHMIDT und JACOBÆUS zu nennen.

Von weiteren hämatogenen Metastasen sind namentlich diejenigen in den Lungen sehr häufig, wenn sie auch manchmal bedeutend kleiner sind als die Knochenmetastasen. In der Regel treten sie in der Mehrzahl auf. Bald sind sie relativ gut abgegrenzt, indem sie mehr expansiv wachsen und sich ihr vorwiegend aus Kapillaren bestehendes Stroma neu bilden, bald dringen sie infiltrierend in die Lungenalveolen vor.

Seltenere Sitze der hämatogenen Metastasen sind die Leber (GOEDEL, WISSMER-KOWARSKY, KEPPELER), die Nieren (LANGHANS), das Herz und die Haut (THOMSEN), der Plexus chorioideus (LANGHANS). In KEPPELERS Fall zeigte die solitäre Lebermetastase rein expansives Wachstum.

Besonders kennzeichnend ist nun für das metastasierende Schilddrüsenadenom das biologische Verhalten, wie es im Verhältnis des primären Tumors zu den Metastasen und im zeitlichen Ablauf des Tumorwachstums zutage tritt. Was den ersteren Punkt betrifft, so läßt der primäre Tumor in der Regel jegliche lokale Zeichen von Bösartigkeit vermissen, ja er kann sogar völlig latent bleiben. Meistens besteht allerdings schon seit längerer Zeit, oft seit Jahrzehnten, eine Struma, aber sie verursacht nur ausnahmsweise Beschwerden und bleibt fast immer gleich groß. Eine stärkere lokale Wucherung mit Zerstörung der Trachealknorpel oder Durchbruch in die Trachea wurde in den Fällen MEYERS und STEIMS festgestellt. Auf der anderen Seite gibt es Fälle, bei denen klinisch nicht einmal eine Vergrößerung der Schilddrüse den wahren Ursprung der Metastasen andeutet, so daß mehrere Forscher von einer normalen Schilddrüse sprechen (RIEDEL, BECKER-SCHMIDT, HOLLIS, SERAFINI, GUIBÉ, ZAPPELLONI). Auch in GIERKES I. Fall war die Schilddrüse kaum vergrößert. Wie vorsichtig man aber mit der Annahme einer normalen Drüse sein muß, zeigt die Beobachtung von ODERFELD und STEINHAUS. Diese Autoren glaubten nach dem klinischen Befund eine normale Schilddrüse vor sich zu haben, während die später vorgenommene anatomische Untersuchung der Schilddrüse die Anwesenheit eines Adenomknotens ergab.

Die zweite Eigentümlichkeit ist das oft sehr langsame Wachstum der Metastasen, das sich manchmal über Jahre hinauszieht. Ein typisches Beispiel hierfür sind meine oben angeführten Fälle und ähnliches wird von HINTERSTOISSER, v. EISELSBERG, GOEDEL und KLINGE berichtet. Sind dann solche Metastasen klinisch solitäre Tumoren, so ist es begreiflich, daß sie in der Regel als selbständige Geschwülste, und zwar bei Sitz im Knochen fast immer als Sarkome diagnostiziert werden, wobei dann erst die histologische Untersuchung die Überraschung bringt, daß der Tumor thyreogener Natur ist. Sehr lange Latenz ist öfters bei den Metastasen in der Wirbelsäule beobachtet worden, bei denen eine langsam einsetzende Parese, oft mit ausstrahlenden Schmerzen (Nervenzwurzeln!) verbunden, lange vor der sicht- oder fühlbaren Entwicklung eines Tumors bemerkt werden kann. Meistens steigert sich dann die Druckwirkung auf das Rückenmark bis zur völligen Paraplegie (K. SCHMIDT, GIERKE, DE GRAAG, CRONE, GUSSENBAUER, eigener Fall). Erlaubt die Lokalisation die operative Entfernung der Metastase, so kann es längere Zeit dauern, bis neue Metastasen auftreten, ja es kann sogar auf Jahre hinaus völlige Heilung eintreten (v. EISELSBERG, RIEDEL, BONTSCH, ZAPPELLONI, KEPPELER). Für die meisten Fälle gilt allerdings der Satz von EHRHARDT, daß sich der ersten Metastase bald weitere anzuschließen pflegen, wobei neben mehrfachen Knochenmetastasen namentlich die Lungenmetastasen in größerer Zahl auftreten können.

Der Kolloidgehalt der Metastasen und ihr dem normalen Schilddrüsengewebe nahekommender Aufbau macht es von vornherein wahrscheinlich, daß ihr Sekret dem Schilddrüsensekret wenn nicht ebenbürtig, so doch wesensverwandt ist. Dafür spricht erstens die Tatsache, daß in einigen Fällen (EWALD, GIERKE, STEIM) Jod, zum Teil in nicht unbeträchtlichen Mengen, nachgewiesen werden konnte, während freilich in den Fällen von REGENSBURGER und ZAPPELLONI die Untersuchung auf Jod negativ ausfiel. In meinen Fällen war Jod ebenfalls nicht nachweisbar. Den schlagendsten Beweis für die Funktionstüchtigkeit der Metastasen liefert jedoch der berühmte Fall von v. EISELSBERG, bei dem nach Totalexstirpation einer einfach adenomatösen Struma sich eine chronische Kachexia thyreopriva, verbunden mit tetanischen Anfällen, entwickelt hatte, die Ausfallssymptome jedoch zurückgingen, als eine Metastase im Sternum auftrat. Letztere zeigte allerdings mehr das Bild eines Zylinderzellenkrebses, doch enthielten die Zellschläuche auch Kolloiddropfen. Daß funktionelle Beziehungen zwischen der Metastase und anderen endokrinen Drüsen bestanden, ließ sich aus dem Anschwellen des Tumors zur Zeit der Menstruation mit Sicherheit erschließen.

Dieses Anschwellen der Tumormetastase erklärt sich aus einer hormonal ausgelösten Hyperämie, denn nervöse Einflüsse kommen hier nicht in Betracht. Es gehört überhaupt zu den Eigentümlichkeiten der metastasierenden Adenome, daß sie in der Regel sehr stark vaskularisiert sind und oft auch lebhaftere Pulsation zeigen. Solche pulsierende Metastasen sind von CRAMER, MIDDELDORPF, FEURER, COATS, MORRIS, SHEEN, SAVIOZZI, POSER, JABOULAY, TAVEL, DE CRIGNIS, KLINGE beobachtet worden. Die Pulsation kann sogar so auffallend sein, daß klinisch Verwechslungen mit Aneurysmen vorgekommen sind.

Viel erörtert ist die Frage, welcher Umstand im Grunde ausschlaggebend ist für die Metastasierung eines sonst als durchaus gutartig bekannten Tumors. Voraussetzung ist natürlich der Übertritt von Tumorzellen in die Blutbahn oder seltener in die Lymphbahn, was nach RIBBERTS Ansicht schon zur Bildung von sekundären Tumoren genügen würde. Ein Einbruch von Geschwulstzellen in die Gefäße ist nun bei reinen Adenomen an sich schon eine Ausnahme. Aber nach allem, was wir heute über die Biologie der bösartigen Geschwülste wissen, darf auch der Einfluß des Gesamtorganismus nicht mißachtet werden, und so hat wohl COHNHEIM doch den Kern der Sache getroffen, als er die Konstitution des befallenen Individuums für die Metastasenbildung verantwortlich machte. Denn verschleppte Geschwulstzellen brauchen keineswegs zu neuen Geschwülsten auszuwachsen, nicht einmal, wenn es sich um Karzinome handelt.

BONTSCH hat versucht, die Metastasenbildung als Anpassungserscheinung zu erklären, womit sich der Organismus gegen den drohenden Ausfall der Schilddrüsenfunktion schützen würde. Hiermit würden die besseren Erfolge der Schilddrüsentransplantation bei thyreoidektomierten Tieren übereinstimmen. Doch scheint die Metastasierung auch dann vorzukommen, wenn normal funktionierendes Schilddrüsengewebe in vollkommen genügender Menge vorhanden ist (Fälle von GIERKE, ODERFELD und STEINHAUS). Ferner ist mit Ausnahme des oben angeführten Falles von v. EISELSBERG niemals eine deutliche Hypothyreose nach Exstirpation der Metastasen aufgetreten. Der Bedarf des Organismus an Schilddrüsensekret kann also unmöglich eine große Rolle spielen.

Den eigentümlichen biologischen Eigenschaften der metastasierenden Adenome sucht andererseits GIERKE durch die Annahme gerecht zu werden, daß verschleppte Schilddrüsenzellen erst sekundär, wenn sie ins Knochenmark gelangt sind, bösartige Eigenschaften erlangen, daß also in der Schilddrüse selbst gar kein bösartiger Tumor vorliegt. Dagegen ist jedoch einzuwenden, daß autoptisch noch kein Fall von thyreogenem Knochentumor ohne einen

primären Tumor in der Schilddrüse beobachtet worden ist und daß somit Tumorzellen und nicht Zellen des normalen Drüsenparenchyms verschleppt werden. Daß aber die Zellen des primären Tumors schon bösartige Eigenschaften besitzen, geht aus ihrem Einwachsen in die Gefäße hervor, welches ja, wie oben erwähnt, manchmal schon makroskopisch nachweisbar ist. Intravenöse Transplantationen von kropfigem Schilddrüsengewebe haben übrigens bis jetzt noch nie ein greifbares Resultat ergeben (EWALD).

Von mehreren Forschern ist die Frage aufgeworfen worden, ob nicht die Knochentumoren, und zwar hauptsächlich die solitären, aus abgesprengten Schilddrüsenkeimen hervorgehen könnten. Für Tumoren im Sternum, in der Klavikula oder im Unterkiefer wird diese Möglichkeit zugegeben, für entferntere Geschwülste jedoch abgelehnt. Nur ZAPPELLONI nimmt noch in neuerer Zeit an, daß sogar Tumoren in den Knochen der oberen Extremitäten von abgesprengten Keimen der Schilddrüse abgeleitet werden können. Aber dies ist äußerst unwahrscheinlich und dann bliebe immer noch die große Zahl von Wirbelsäulen- und Beckentumoren, sowie von Tumoren der unteren Extremitäten in ihrer Entstehung unaufgeklärt. Auch erscheint der Gegensatz zwischen diesen und jenen Tumoren künstlich konstruiert und unlogisch.

Somit ist es mir am wahrscheinlichsten, daß einerseits die biologischen Eigenschaften des primären Tumors, welche sich meist in verstärktem Wachstum und im Einbruch in die Gefäße äußern, und andererseits die Tumorbereitschaft des übrigen Organismus zur Entwicklung der Metastasen führen. Die letztere Eigenschaft ist freilich morphologisch nicht zu fassen, sie muß auf immun-biologischem Gebiete gesucht werden. Es ist wohl auch kein Zufall, daß die Mehrzahl der Fälle von metastasierendem Adenom bei älteren Leuten nach dem 40. Jahre beobachtet worden ist, während, wie wir früher gesehen haben, gerade die rasch wachsenden trabekulären Adenome hauptsächlich bei jungen Individuen auftreten, ohne Metastasen zu machen. Dies deutet auch auf den bestimmenden Einfluß des Gesamtorganismus hin. Erwähnt sei noch, daß der Fall von HONSELL wohl das jüngste Alter, nämlich 20 Jahre, aufwies.

In diesem Zusammenhang sei auch noch darauf hingewiesen, daß der Boden für die Metastasenbildung durch ein Trauma vorbereitet werden kann, denn es sind eine ganze Reihe von Fällen bekannt, in denen sich die Metastase an einer Stelle des Skelettes entwickelte, wo kurze Zeit vorher ein Schlag oder ein Stoß einen Locus minoris resistentiae geschaffen hatte (v. EISELSBERG, v. HOFMANN, FEURER, HUTCHINSON, BONTSCH, JÄGER, MORRIS, MÜLLER, MUZIO, CRAMER, CRONE, THOMSEN).

Was endlich die Benennung unserer Tumorform betrifft, so haben KAUFMANN, BORST, VON HANSEMANN, KLINGE gegen die Bezeichnung „malignes oder metastasierendes Adenom“ den Einwand erhoben, daß hier nur Karzinome vorliegen, die eine dem Muttergewebe getreu nachgebildete Struktur bewahrt haben und demnach fast nichts von Anaplasie zeigen. Faßt man den Begriff des Karzinoms rein von der biologischen Seite auf und nennt man jeden metastasierenden epithelialen Tumor Karzinom, so ist natürlich gegen diese Zuteilung der fraglichen Tumoren nichts einzuwenden. Teilt man jedoch die Schilddrüsentumoren nach morphologischen Gesichtspunkten ein, wie wir es in der bisherigen Darstellung getan haben, so muß die Bezeichnung Karzinom abgelehnt werden. Denn sowohl der primäre Tumor wie die Metastasen besitzen Sonderzüge, die dem gewöhnlichen Karzinom nicht zukommen, hingegen bei den Adenomen der Schilddrüse regelmäßig angetroffen werden. Dabei kann es freilich vorkommen, daß in den Metastasen die „Umkehr zum Besseren“,

wie sich EBERTH ausgedrückt hat, ausbleibt und im Gegenteil eine Entdifferenzierung in der Richtung nach dem Karzinom hin sich einstellt. Unser zweiter Fall ist hierfür ein sehr lehrreiches Beispiel.

β) Großzelliges metastasierendes Adenom.

(Großzellige, kleinalveoläre Struma LANGHANS, Struma postbranchialis GETZOWA.)

Zu den malignen epithelialen Strumen hat LANGHANS auch fünf Fälle gezählt, welche sich hauptsächlich durch ihren Zellcharakter von anderen Formen der knotigen Struma unterscheiden. Wir sind dieser Art Struma schon früher bei den Adenomen begegnet, da ich der Überzeugung bin, daß die Mehrzahl dieser Strumen gutartiger Natur ist. Denn von den fünf LANGHANSschen Fällen zeigten nur zwei Malignität, und ich selbst habe unter den zahlreichen bösartigen Kröpfen, welche im hiesigen Institut zur Sektion kamen, nie mehr einen reinen Fall dieser Art gesehen. Rasches Wachstum zeichnet freilich die meisten dieser Strumen aus, und so ist es begreiflich, daß der Kliniker Verdacht auf maligne Eigenschaften schöpft.

In ihrem makroskopischen Aussehen unterscheiden sich diese Strumen, die große, gut abgekapselte Knoten darstellen, meistens in keiner Beziehung von einem trabekulären oder kleinfollikulären Adenom, höchstens spielt ihre Farbe manchmal stark ins Braune; hingegen ist der mikroskopische Bau abweichend. Große Zellen mit ganz fein und dicht granuliertem Protoplasma, das sich oft mit Eosin sehr lebhaft färbt, beherrschen das Bild. Ihre Ähnlichkeit mit Leberzellen oder fettfreien Zellen der Nebennierenrinde hat LANGHANS als Hauptmerkmal hervorgehoben, ebenso ist ihm die häufige Schrumpfung und Pyknose der Kerne aufgefallen. Diese Zellen bilden kleine, rundliche Haufen oder rundliche, kolloidhaltige Follikel, seltener auch schmale, solide Stränge. Der Durchmesser der Zellhaufen beträgt nach LANGHANS meistens nur 60 μ , kann aber bis 120 μ ansteigen. Um Einzelheiten nicht zu wiederholen, sei auf die frühere Beschreibung auf S. 191 verwiesen. Das Stroma ist meist nur von Kapillarwänden gebildet, doch können diese von feinen Bindegewebsfasern begleitet sein.

Die besondere Eigenschaft dieser Strumaform ist nach LANGHANS ihre geradezu verblüffende Einförmigkeit. „Wer ein Gesichtsfeld gesehen hat, hat alles gesehen.“ Bei der Fremdartigkeit der Zellen hat LANGHANS sich die Frage vorgelegt, ob nicht Zellgruppen benachbarter Organe als Mutterboden dieser Tumoren in Betracht kämen, doch meint er, daß die Drüsenbläschen, sowie das Kolloid entschieden auf die Schilddrüse hinweisen. Der von GETZOWA aufgestellten Hypothese, daß die großen Zellen dem postbranchialen Körper entstammen, stimmt LANGHANS nur mit Zurückhaltung bei. Ich habe oben auseinandergesetzt, warum mir diese Annahme überflüssig erscheint und kann deshalb auch die Bezeichnung Struma postbranchialis für das großzellige Adenom nicht anerkennen. Es sei hier noch erwähnt, daß ich sehr große, leberzellähnliche Elemente einmal mitten in einer wuchernden Struma antraf, mit ganz allmählichem Übergang in kleinere, hellere Zellen. Auch dies spricht für den thyreogenen Ursprung der großzelligen Struma. BÉRARD und DUNET stehen einer Ableitung vom postbranchialen Körper ebenfalls sehr skeptisch gegenüber.

Die beiden LANGHANSschen Fälle, welche sicher bösartig waren, hatten Metastasen in den zervikalen und bronchialen Lymphknoten, in den Lungen und der Leber gesetzt, doch konnten in den primären Tumoren nirgends Gefäße mit Tumorzellen aufgefunden werden. Histologisch stellten die Metastasen eine getreue Wiederholung des primären Tumors dar. Doch ist mir auch ein Fall

begegnet, bei dem der primäre Tumor zum großen Teil die Struktur der wuchernden Struma besaß und nur hier und da schmalere Zellstränge mit größeren Zellen bildete, während eine Metastase, die einige Monate später im Vorderarm auftrat und noch einmal rezidierte, fast überall kleine Alveolen mit sehr großen, stark oxyphilen Zellen aufwies. Auch dies scheint mir dafür zu sprechen, daß der Mutterboden der großzelligen Struma der Schilddrüse nicht fremd ist und daß die großen Zellen aus kleineren hervorgehen können. Sind die Kerne stark geschrumpft und stark pyknotisch, wie dies an vielen Stellen der Fall ist, so spricht dies zudem für einen degenerativen Prozeß.

Bis jetzt ist die großzellige Struma ausschließlich im mittleren und höheren Lebensalter beobachtet worden.

2. Die wuchernde Struma (LANGHANS).

Diese Form stellt sich gleichsam in die Mitte zwischen das Adenom und das gewöhnliche Karzinom, weshalb wohl TH. KOCHER sich veranlaßt gesehen hat, für sie die Bezeichnung Adenokarzinom vorzuschlagen, wodurch aber nicht viel gewonnen ist, da andere Tumoren diesen Namen eher verdienen. Sicher ist, daß die wuchernde Struma schon in der älteren Literatur da und dort unter dem Namen Medullarkarzinom oder Adenokarzinom beschrieben worden ist, aber ihre Eigentümlichkeiten, vor allem ihre Unterschiede gegenüber dem gewöhnlichen Karzinom, sind erst von LANGHANS klar erkannt worden. Ihre Trennung vom Karzinom rechtfertigt sich nicht bloß vom histologischen Gesichtspunkte aus, sondern auch aus biologischen Gründen.

Das makroskopische Bild der wuchernden Struma ist folgendes: Meist bildet sie rundliche oder ovale Knoten, die einen Durchmesser von 10–15 cm erreichen können, doch habe ich auch Knoten von nur 1–2 cm Durchmesser gesehen, die dem Bild der wuchernden Struma entsprachen. In der Regel sind die Knoten, deren Oberfläche meistens einige flache Höcker aufweist, durch komprimiertes Schilddrüsengewebe oder bei oberflächlicher Lage durch die eigentliche Drüsenkapsel scharf abgegrenzt. Doch sieht man ausnahmsweise schon mit bloßem Auge in der Kapsel zylindrische Stränge, die den mit Tumorgewebe angefüllten Venen entsprechen. Ein höchst charakteristisches Bild dieser Art zeigt die Abb. 72; hier zogen sich die mit Thromben gefüllten Venen wie Würmer an der ganzen Oberfläche der Geschwulst hin.

Die Schnittfläche der wuchernden Struma zeigt ein weiches, oft vorquellendes Tumorgewebe, das meistens eine grauweiße oder weißgelbliche Farbe besitzt. Stärkerer Blutgehalt läßt die Farbe mehr graurot werden. In einem Fall fiel mir die ziemlich dunkle, braune Färbung des Tumorgewebes auf, ohne daß ich imstande gewesen wäre, mikroskopisch einen Träger dieser braunen Farbe aufzudecken. Es muß sich also um eine Parenchymfarbe gehandelt haben. Manchmal läßt sich etwas trüber Saft abstreifen, die Durchsichtigkeit ist mäßig und jedenfalls

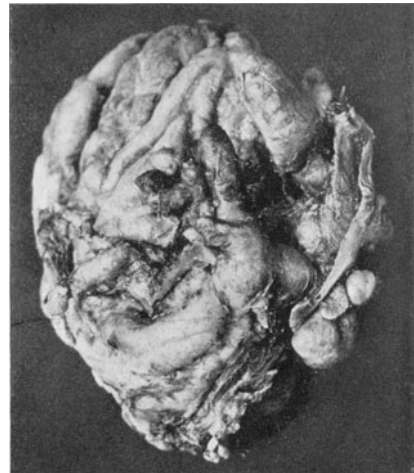


Abb. 72. Wuchernde Struma (LANGHANS). Ausfüllung der Kapselvenen mit Tumorgewebe.

geringer als bei den meisten Adenomen. Durch von der Kapsel eindringende feine Scheidewände werden am Rande hier und da kleinere und größere Läppchen von 1–2 cm Durchmesser voneinander getrennt, doch sind die Läppchen keineswegs ganz von Bindegewebe umzogen, sondern sie fließen seitlich und in der Tiefe zusammen. Sehr charakteristisch ist der derbe, eingesunkene Bindegewebsherd im Zentrum des Knotens, die Narbe, wie ihn LANGHANS nennt (Abb. 73). Sie fehlt in größeren Knoten fast niemals und von ihr strahlen gewöhnlich einige sich verschmälernde Septen nach der Peripherie aus.

Zu erwähnen ist noch, daß die Knoten durchaus nicht solitär zu sein brauchen, sondern oft zu mehreren nebeneinander vorkommen, was schon LANGHANS beobachtet hat. Es handelt sich hier um eine primäre Multiplizität, wie sie

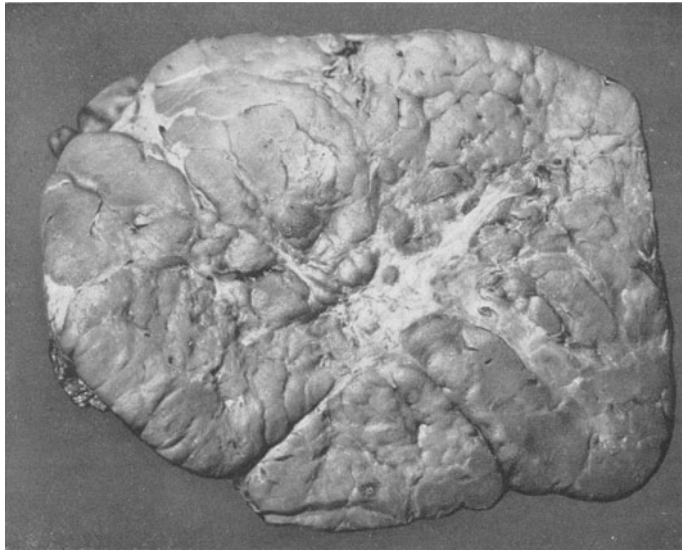


Abb. 73. Wuchernde Struma (LANGHANS). Schnittfläche des Tumors mit bindegewebigem Zentrum.

in gleicher Weise den Adenomen eigen ist, und nicht um Metastasen oder Ableger eines einzigen primären Tumors.

Vom dem mikroskopischen Verhalten der wuchernden Struma hat LANGHANS eine Schilderung entworfen, die in ihrer Anschaulichkeit noch heute muster-gültig ist und kaum einer Ergänzung bedarf. Das epitheliale Gewebe, welches aus polyedrischen Zellen mit runden, dicht liegenden Kernen von 6–15 μ Durchmesser besteht, bildet in der Peripherie des Knotens entweder große polygonale Felder mit abgerundeten Ecken oder radiär angeordnete Stränge. Die Felder haben meist einen Durchmesser von 200–500 μ und sind in ihrer Größe und Gestalt oft so gleichmäßig, daß man an ein vorgezeichnetes Muster erinnert wird. Die Stränge sind meist schmaler als die Felder, 100–200 μ breit und stehen in den tieferen Schichten durch quere und schräge Abzweigungen miteinander in Verbindung. Beide Bildungen können nebeneinander vorkommen, und die Stränge können schließlich in allen möglichen Richtungen gewunden verlaufen, doch sind an bestimmten Stellen die Felder, an anderen wieder die Stränge angehäuft, so daß das Bild doch nicht ganz regellos erscheint.

Sehr kennzeichnend ist nun das Stroma der peripheren Abschnitte des Tumors. Denn abgesehen von den breiteren Septen, welche von der Kapsel aus mit einigen größeren Gefäßen in den Tumor eindringen, finden sich zwischen den Feldern und Strängen nur Kapillaren von sinusoider Gestalt, welche man sich als schmale, die Felder und Stränge trennende Spalten vorstellen muß, vollständig an die Form der Epithelmassen angepaßt. Hier und da läßt sich nach außen vom Endothel noch eine dünne bindegewebige Adventitia erkennen, jedoch niemals elastische oder Muskelfasern.

Bei diesem Bilde bleiben jedoch die wenigsten wuchernden Strumen stehen, sondern es vollzieht sich nun, sei es schon am Rande, sei es erst gegen

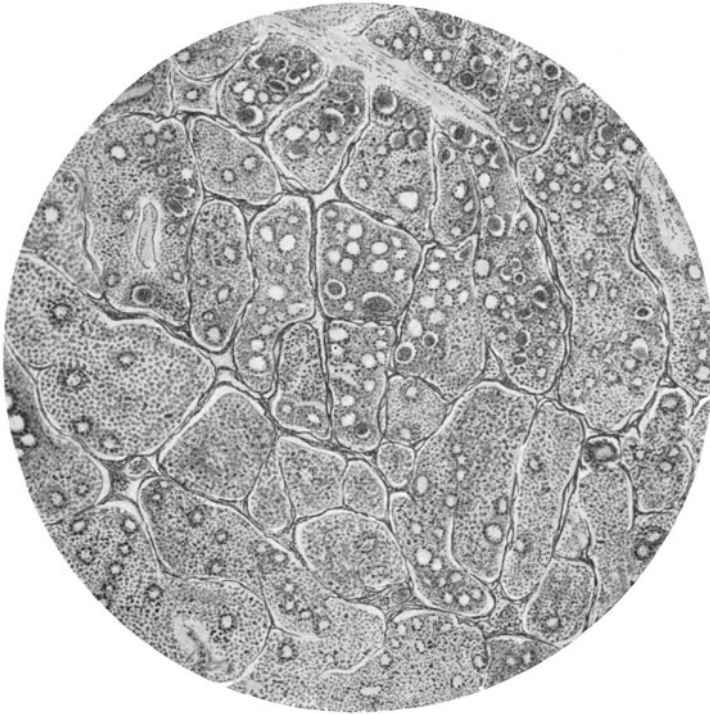


Abb. 74. Wuchernde Struma (LANGHANS). Epitheliale Felder, zum Teil solid, zum Teil gitterförmig, mit beginnender Kolloidbildung. Zwischen den Feldern sinusoidale Kapillaren. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

die Mitte des Tumors, eine weitere Umwandlung der Felder und Stränge. Dies kann in der Weise geschehen, daß eine Sonderung der Zellmassen in kleinere Gruppen oder schmale Stränge eintritt, in welchen dann ein zentrales Lumen auftritt, so daß eine Bildung von kleinen Bläschen stattfindet. Sehr häufig aber kommt es schon in den großen Feldern und breiten Strängen zur Bläschenbildung, und zwar treten die kleinen runden Lumina hier oft in so regelmäßiger Verteilung auf, daß die Felder und Stränge ein gitterförmiges (nach KAUFMANN durchbrochenes) Aussehen erhalten, ich möchte sagen, siebartig durchlöchert sind (Abb. 74). Zunächst ordnet sich eine Gruppe von 6–10 Kernen regelmäßig um einen Mittelpunkt mit reichlichem Protoplasma an, dann bildet sich eine runde Lücke, umgeben von kubischen oder niedrig zylindrischen Zellen mit dichter gestellten und dunkleren Kernen, so daß nun ein kleines Bläschen

entsteht, das jedoch mit seinem Epithel unmittelbar an noch ungegliederte Zellmassen oder an das Epithel benachbarter Bläschen anstößt. Sehr häufig geht die Bildung der Bläschen mit dem Auftreten von eosinophilem Kolloid einher, das sogar recht konzentriert sein kann. Muzin ist in den Lumina sehr selten.

Die Differenzierung in Bläschen erfolgt also zunächst ohne jegliche Beteiligung des Stromas. Erst später, wenn die Aufteilung der Felder in Bläschen vollzogen ist, schieben sich die Endothelien der Kapillaren zwischen die Bläschen ein und trennen dieselben, so daß das Endstadium des Prozesses zu einem Gewebe führt, das mit dem eines gewöhnlichen kleinfollikulären Adenoms oder sogar mit dem der normalen Schilddrüse Ähnlichkeit besitzt, nur sind relativ spärliche und mehr spaltförmige Gefäße vorhanden. Das Bindegewebe, das oft in die zentrale „Narbe“ übergeht, ist hier oft reichlicher entwickelt.

Was noch den feineren Bau der Geschwulstzellen betrifft, so gibt LANGHANS an, daß sie ein gleichmäßig trübes, feinkörniges Protoplasma besitzen und daß die Zellgrenzen an den meisten Stellen nicht sichtbar sind. Die Kerne sind bläschenförmig und enthalten ein oxyphiles Kernkörperchen, doch kommen auch kleine, dunkle, meist zackige Kerne vor, von denen LANGHANS meint, sie seien keine Degenerationsformen. Vielleicht handelt es sich um junge Ersatzzellen. Ferner habe ich in einzelnen wuchernden Strumen rundliche oder unregelmäßig gelappte Rieskerne, sowie mehrkernige Zellen gesehen (ebenso DONATI), und zwar hauptsächlich in denjenigen Teilen, welche bereits zu kolloidhaltigen Bläschen differenziert waren, oder in schmalen soliden Strängen. Mitosen fehlen nach LANGHANS und ZEHBE, doch ist es mir gelungen, in einzelnen wuchernden Strumen solche aufzufinden, wenn auch in sehr geringer Zahl. Demnach ist das Wachstum kein übermäßig rasches und gerade dadurch unterscheidet sich die wuchernde Struma von dem Medullarkarzinom, mit welchem sie früher wegen der breiten, soliden Felder und Stränge und des spärlichen Stromas oft verwechselt wurde.

Der Fettgehalt der wuchernden Struma ist meistens gering, an vielen Stellen kann Fett völlig fehlen, an anderen treten feinste Tröpfchen auf, was schon von ERDHEIM angegeben wurde. Stets ist der Fettgehalt in den lebhaft wuchernden Randpartien geringer als in der normalen Schilddrüse der entsprechenden Altersstufe. Doch kommen mehr zentral, anstoßend an breitere bindegewebige Scheidewände, auch sehr starke Verfettungen der Epithelien vor, wobei den Neutralfetten auch Cholesterinester beigemischt sein können. Die Verfettung ist hier entschieden ein Zeichen der abnehmenden Lebensfähigkeit der Zellen. Glykogen wurde von LANGHANS nur einmal in Form von sehr feinen, gleichmäßig verteilten Tröpfchen gefunden. Nach meinen Erfahrungen ist jedoch fast regelmäßig Glykogen mit der BESTschen Färbung nachweisbar, wenn auch in sehr verschiedenen Mengen. Oft fehlt es auf weite Strecken ganz, an anderen Stellen ist es in geringen Mengen fein verteilt, an wieder anderen Stellen aber kann der Glykogengehalt recht reichlich werden und hier sind dann auch die Zellen bei Hämalaun-Eosinfärbung auffallend hell und scharf umgrenzt. Dieser Befund scheint mir für die Ableitung der glykogenhaltigen Strumen (sog. Parastrumen) von einiger Bedeutung zu sein und ich werde später hierauf zurückkommen.

Auf Grund des gesamten histologischen Bildes der wuchernden Struma kommt LANGHANS zu der Auffassung, daß die jüngsten Stadien sich an der Peripherie, die ältesten hingegen im Zentrum des Knotens finden. Die entgegengesetzte Idee würde nach seiner Ansicht an innerer Unwahrscheinlichkeit leiden. Hierin dürfen wir LANGHANS ohne weiteres beistimmen, denn nach allem, was wir über das Wachstum knotenförmiger Tumoren wissen, nehmen die jüngeren, noch lebhaft sich vermehrenden Tumorzellen die Randpartien ein,

während in der Mitte außerordentlich oft infolge der schlechten Blutversorgung eine Verlangsamung oder ein Stillstand des Wachstums erfolgt.

Von dem landläufigen Bild des Krebses unterscheidet sich die wuchernde Struma vor allem durch die Regelmäßigkeit ihres Baues und durch die Eigentümlichkeiten ihres Gefäßsystems, sowie durch die Neigung, einen gewissen Reifezustand zu erlangen. Was für den Krebs meistens besonders betont wird, nämlich die Atypie der epithelialen Wucherung, ist hier nicht oder nur in geringem Grade zu finden, und der organoide Charakter der Geschwulst ist hier so stark ausgesprochen, daß ihr Gewebe nach LANGHANS' Ausspruch dem normalen Organ viel näher steht als dem Krebs. Ich will hier freilich bemerken, daß es auch unreine Formen der wuchernden Struma gibt, welche durch ihre teilweise Unregelmäßigkeit und stärkere Bindegewebsentwicklung zum gewöhnlichen Krebs hinüberleiten (ZEHBE, HUECK, eigene Beobachtung). ZEHBE hat zur Bezeichnung derartiger Stellen von karzinoider Struktur gesprochen, doch kann die Atypie so stark werden, daß man um die Bezeichnung Karzinom nicht mehr herum kommt.

Auf der anderen Seite können die breiten epithelialen Stränge der wuchernden Struma stellenweise so schmal werden (25–50 μ), daß man an ein gewöhnliches trabekuläres Adenom erinnert wird. Hier liegen oft nur 2–4 große polyedrische oder kubische Zellen in der Breite eines Stranges und das Stroma wird ausschließlich von sinusoiden Kapillaren gebildet. Also Bilder, die der embryonalen Schilddrüse noch näher stehen als die typischen Bildungen der wuchernden Struma. Wegen der innigen Beziehungen der Tumorzellen zu den Gefäßen hat DONATI, dessen Fälle von Adenokarzinom wahrscheinlich wuchernde Strumen waren, von peritheliomähnlichem Bau gesprochen.

Ferner kommen Übergänge nach dem großzelligen Adenom vor, so sah ich eine ziemlich stark glykogenhaltige wuchernde Struma, bei welcher die zwei Jahre nach der Strumektomie aufgetretenen Metastasen im Radius und im Schädel durch auffallend große, stark gekörnte, eosinophile Zellen ausgezeichnet waren.

Die Schilderung, die LANGHANS von der wuchernden Struma gegeben hat, ist von allen Autoren, welche sich später mit ihr beschäftigt haben (ZEHBE, WISSMER, WOLFF, WILSON) bestätigt worden. ZEHBE, HUECK und WOLFF ergänzen freilich die LANGHANSsche Schilderung dadurch, daß sie in einzelnen Fällen Schlauch- und Papillenbildung beobachten konnten. Ich kann dies bestätigen und erwähne hier einen Fall, bei dem die wuchernde Struma ganz allmählich in ein typisches Papillom überging. In manchen wuchernden Strumen ist es auch recht auffallend, daß in den großen epithelialen Feldern die äußerste Lage des Epithels, welche der Wand der Kapillaren aufsitzt, aus ziemlich hohen Zylinderzellen besteht und daß diese Zellage manchmal durch eine ganz feine Spalte von den zentral gelegenen Zellen getrennt ist. Hier gewinnt man sogar den Eindruck, daß das epitheliale Feld durch Einstülpung und Wucherung des Epithels in einen Hohlraum hinein entstanden ist. Doch sind dies recht seltene Bilder. Vielfach verschlungene Schläuche mit hohem Zylinderepithel hat übrigens schon LANGHANS in zwei Fällen beschrieben.

KROMPECHERS neuesten Vorschlag, die wuchernde Struma, wie auch das metastasierende Adenom und die karzinomatöse Struma von LANGHANS wegen der geringen Differenzierung der Zellen als Basaliome zu bezeichnen, muß ich wegen der unzutreffenden Bezeichnung ablehnen, denn das Schilddrüsenepithel besitzt keine Basalzellen, welche den Ausgangspunkt der bösartigen Wucherung abgeben könnten.

Wie haben wir uns nun die Entstehung der wuchernden Struma vorzustellen? LANGHANS meint, daß bei ihr die verbreitete Ansicht von der Entstehung der malignen Strumen auf Grund einer gutartigen Kolloidstruma,

d. h. eines Adenoms, nicht zutreffe. Vielmehr sei die wuchernde Struma von Anfang an als solche angelegt, d. h. sie sei abzuleiten von Läppchen oder Anlagen von solchen, welche auf der fötalen Stufe vor der Bildung der Drüsenbläschen stehen geblieben sind und sich erst später aus völlig unbekanntem Ursachen weiter entwickeln. Dabei denkt LANGHANS an eine Schädigung der fötalen Schilddrüse durch die Kropfnoxe, welche die volle Ausbildung einzelner Drüsen- teile hindern könnte, denn daß die wuchernde Struma irgendeinen Zusammen- hang mit der Kropfendemie haben muß, bestreitet auch LANGHANS nicht.

Der LANGHANSschen Ansicht hat sich ZEHBE angeschlossen, während WISSMER-KOWARSKY eine Wucherung auf Kosten der Follikel annimmt, wobei sich erst sekundär die kompakten Epithelinseln entwickeln sollen, in welchen die kleinen Lumina sich bilden. Ich selbst halte es auch nicht für unmöglich, daß erst im extrauterinen Leben durch stärkere Wucherung des Follikel- epithels entsprechend den HITZIG-MICHAUDschen Bildern einmal eine wuchernde Struma entsteht. Finden sich doch, wie wir schon früher hervorgehoben haben, fließende Übergänge auch zwischen dem trabekulären Adenom und der wuchernden Struma, und da ich für ersteres einen Ursprung aus fötalen Epithelkeimen bis jetzt nicht für erwiesen halte, so scheint eine ähnliche Anschauungs- weise auch für die wuchernde Struma berechtigt zu sein. Ihre größere Häufig- keit in Kropfgegenden würde sich dann ebenso zwanglos auf extrauterine Schädigungen der Schilddrüse zurückführen lassen wie die der Adenome.

Die Bösartigkeit der wuchernden Struma ergibt sich einesteiis schon aus ihren Beziehungen zur nächsten Umgebung. Da ist das Durchwuchern der Kapsel und das Eindringen in die Blutgefäße zu erwähnen, das freilich in der Regel nur mikroskopisch erkennbar ist. Daß manchmal aber schon makroskopisch die Venen an der Oberfläche mit Tumorgewebe ausgefüllt sind, zeigt Abb. 72.

Andererseits ist die Metastasenbildung bei der wuchernden Struma entschieden eine recht häufige Erscheinung. LANGHANS meinte ursprünglich, in Unkenntnis der KOCHERschen Krankengeschichten, daß die Metastasierung nur auf dem Blutwege erfolge. KOCHER selbst ergänzte dann in diesem Punkte die LANGHANSsche Arbeit, indem er auf das Vorkommen von Metastasen in den zervikalen und mediastinalen Lymphknoten hinwies. Auch WISSMER-KOWARSKY und ZEHBE sahen Lymphknotenmetastasen, und mir selbst sind sie bei seziierten Fällen häufig begegnet.

Noch häufiger sind freilich die hämatogenen Metastasen, unter welchen diejenigen in den Lungen obenan stehen. In der Regel treten sie als zahlreiche, gut abgegrenzte, weißliche Knoten hauptsächlich unter der Pleura auf, doch können auch massenhaft kleine Knötchen über die ganze Lunge ausgesät sein, so daß man nach dem makroskopischen Bild am ehesten an eine subakute Miliar- tuberkulose erinnert wird. Mikroskopisch zeichnen sich die Metastasen oft da- durch aus, daß sie ähnlich wie der primäre Tumor weniger infiltrierend als expansiv wachsen, wobei sie sich ihr eigenes Stroma bilden. Dies geht daraus hervor, daß im Innern der Geschwulstknoten elastische Fasern fast vollkommen fehlen, während sie am Rande oft konzentrisch zur Oberfläche des Tumors angeordnet sind und somit den Septen von zusammengepreßten Alveolen ent- sprechen. Es kommt aber auch infiltratives Wachstum mit Ausfüllung der Alveolen und der Lymphgefäße wie bei gewöhnlichen Krebsmetastasen vor. Dabei kann freilich der histologische Bau des Tumorgewebes nicht mehr ganz derjenige der wuchernden Struma sein, denn oft sind die soliden Zellstränge wesentlich schmaler oder es hat an den meisten Stellen schon eine Umwandlung in kleine, manchmal kolloidhaltige Bläschen stattgefunden, welche von Kapil- laren umspinnen sind und nur da und dort noch durch Epithelbrücken zu- sammenhängen, kurz, es kann die Metastase viel mehr einem trabekulären oder

kleinfollikulären Adenom als der typischen wuchernden Struma gleichen. Andererseits kommt es freilich auch vor, daß die Metastasen überall noch aus soliden Epithelmassen bestehen und dann das Bild an die Metastasen eines Mammakarzinoms erinnert.

Beinahe ebenso oft wie die Lungenmetastasen bekommt man bei den Sektionen die Metastasen in den Knochen zu Gesicht. (Vermutlich gehören zur wuchernden Struma auch die Fälle von v. HOFMANN, HARMER, EMMERICH (I), SCHAUER). Das klinische Krankheitsbild wird von ihnen oft geradezu beherrscht, denn es können gewaltige, als Sarkom imponierende Knochengeschwülste den Blick des Arztes gefangen nehmen, wenn der primäre Tumor nicht sehr rasch wächst. Das Mißverhältnis zwischen primärem Tumor und Metastase kann sogar im höchsten Grade auffallend sein, so sah ich einmal (S. Nr. 346, 1908) einen mannsfaustgroßen Beckentumor bei einem primären Tumor von nur 2 cm Durchmesser, der mitten zwischen zahlreichen gewöhnlichen Adenomknoten saß. Daß manche als „metastasierende Struma“ beschriebene Geschwülste wohl hierher gehören, wurde schon im vorigen Abschnitt erwähnt. Hier und da erscheinen die Knochenmetastasen auch als solitäre Tumoren, z. B. war die oben erwähnte Beckenmetastase bei der Sektion solitär, doch gilt hier, was EHRHARDT von den Adenokarzinomen (worunter er wahrscheinlich zum Teil auch die wuchernden Strumen versteht) sagt, daß sich der ersten Metastase bald weitere anzuschließen pflegen. Bei der Sektion sind jedenfalls solitäre Metastasen eine Ausnahme.

Der Sitz der Knochenmetastasen sind auch hier vor allem die Schädelknochen und die Knochen des Rumpfes (Sternum, Wirbelsäule, Rippen, Becken), während in den langen Knochen der Extremitäten das Geschwulstgewebe sich nur selten festsetzt. Makroskopisch fällt oft der ungeheure Blutgehalt dieser Tumoren auf, und intra vitam können sie lebhaft pulsieren. Zerstörung des Knochengewebes, die bis zur spontanen Fraktur führen kann, ist eine häufige Erscheinung, auf der anderen Seite kommt es aber auch vor, daß die Spongiosabälkchen vollkommen erhalten bleiben und das Tumorgewebe nur die Markräume vollkommen ausfüllt, wobei es am Rande der Knochenbälkchen nur einen ganz feinen Endoststreifen übrig läßt. Im übrigen gilt von dem histologischen Bau der Knochenmetastasen dasselbe, was von den Lungenmetastasen gesagt wurde, denn die Ausreifung schreitet auch hier manchmal weiter vor als im primären Tumor (Abb. 75) und es kann zur Aufstapelung beträchtlicher Kolloidmengen in großen Bläschen kommen. Für den Sitz der Knochenmetastasen ist manchmal auch hier ein Trauma ausschlaggebend, so z. B. entwickelte sich in dem Falle von WEBER, den ich für eine wuchernde Struma halte, eine Unterkiefermetastase nach Zahnextraktion.

Andere Organe (Leber, Nieren, Magen, Darm, Plexus chorioideus) sind nur selten der Sitz von hämatogenen Metastasen, wobei auch hier der histologische Bau von demjenigen des primären Tumors abweichen und sich dem trabekulären oder kleinfollikulären Adenom nähern kann. Einmal sah ich auch eine Metastase in der Milz.

Zu Rezidiven gibt die wuchernde Struma nur ganz ausnahmsweise Anlaß, denn da sie in der Regel abgekapselt ist, wird der Chirurg relativ leicht die Geschwulst radikal entfernen können, falls nicht die Venen schon in Mitleidenschaft gezogen sind. Immerhin erwähnt TH. KOCHER ein Rezidiv, das nach 3 $\frac{1}{2}$ Jahren auftrat, und ich selbst habe 20 Jahre nach der Operation ein Rezidiv in einem Nerven des Halses gesehen, das den Bau einer wuchernden Struma hatte. Entwickelt sich jedoch das Rezidiv in der Schilddrüse selbst, so muß stets die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß sich ein neuer Knoten ganz unabhängig von dem früher entfernten gebildet hat. Hierfür spricht das Vorkommen von mehrfachen primären Knoten.

Nach LANGHANS', TH. KOCHERS und meinen eigenen, an Zahl nicht geringen Erfahrungen bevorzugt die wuchernde Struma die gleichen Altersstufen wie der Krebs. Die meisten Fälle reihen sich in den Zeitraum zwischen 50 und 60 Jahren ein, dann folgen das 5. und dann das 4. und 7. Dezennium. Doch ist das jugendliche Alter nicht absolut verschont, denn WOLFF sah einen 17 $\frac{1}{2}$ jährigen Jungen und WISSMER einen 13jährigen Knaben mit wuchernder Struma. Doch scheint mir der letztere Fall der ganzen Beschreibung nach eher einem kleinfollikulären Adenom zu entsprechen. Rasch wachsende Adenome des Kindes- und Pubertätsalters können ja, wie ich schon früher betont habe, hier und da leise Anklänge an die wuchernde Struma darbieten, sie sind aber, wie ihr Verhalten zur Umgebung und der weitere klinische Verlauf zeigt, fast ausnahmslos

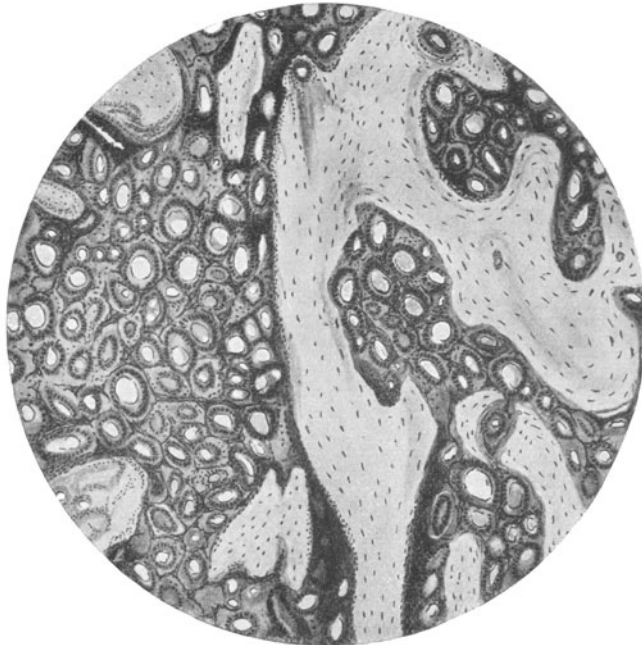


Abb. 75. Metastase einer wuchernden Struma (LANGHANS) im Schädeldach. Typus des kleinfollikulären Adenoms. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

gutartig. Ich möchte noch erwähnen, daß die starke Bevorzugung der höheren Altersstufen nicht gerade für die LANGHANSsche Anschauung von dem embryonalen Ursprung der wuchernden Struma spricht.

Nach der kleinen von KOCHER aufgestellten Statistik von 11 Fällen sollte man glauben, daß das männliche Geschlecht häufiger betroffen werde als das weibliche (7:4). Meine weit größeren Zahlen ergeben jedoch, daß das Verhältnis umgekehrt ist und daß auf 31 operierte Fälle 18 Frauen kommen. Also ein ähnliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts wie bei den gewöhnlichen Adenomen.

Funktionell leistet die wuchernde Struma jedenfalls weit weniger als das metastasierende Adenom. Im Kaulquappenversuch, den ich allerdings bisher nur zweimal anstellen konnte, war eine Schilddrüsenwirkung nicht nachweisbar. Es ist dies auch ganz begreiflich, da ja die Zellwucherung im Vordergrund steht und die sekretorischen Erscheinungen gering sind oder völlig fehlen.

3. Das Papillom.

Die Geschwülste, welche von LANGHANS unter der Bezeichnung Papillom zusammengefaßt worden sind, gehören zweifellos mit dem Cystadenoma papilliferum WÖLFLEERS in eine gemeinsame Gruppe. LANGHANS hat freilich zunächst gezögert, die früher von WÖLFLEER und SMOLER, ZAHN, BARKER, JORES, PLAUTH, KAPSAMMER und EHRHARDT beschriebenen zystischen Tumoren den seinen an die Seite zu stellen, denn letztere waren makroskopisch solide Geschwülste, aber die noch unter LANGHANS' Leitung entstandene Arbeit von ZÜLLIG hat seither dargetan, daß ein grundsätzlicher Unterschied zwischen zystischen und soliden Geschwülsten dieser Art nicht vorhanden ist, indem in diesen wie in jenen die Fähigkeit zur Papillenbildung das wesentliche Merkmal ist. LANGHANS selbst hat 5 Papillome beschrieben, ZÜLLIG 4, CORNIL, WISCHMANN, BERGER, GÜNZLER, ZEHBE, WISSMER-KOWARSKY, PLESSNER, HUGHES, HUECK je 1, VEREBELY 4, SENNELS 2. PLESSNER nennt die Geschwulst Zottenkrebs, VEREBELY Zottenkropf (Struma papillaris) und BÉRARD und ALAMARTINE gebrauchen den Ausdruck Cystoepithelioma proliferans, BÉRARD und DUNET papilliferes Zystoepitheliom.

Ich selbst habe von diesen seltenen Geschwülsten noch 7 weitere untersucht und schicke hier eine kurze Beschreibung der einzelnen Fälle voraus.

1. Fall. Frau H., 53jährig (J.-Nr. 940, 1907). Basedowstruma, seit 2 Jahren bestehend. Schilddrüsenlappen von 8:3,5:2,5 cm. Oberfläche grobhöckerig. Konsistenz weich. Schnittfläche feinsappig, graurot oder rot, in der Mitte einige fibröse Züge. Mikroskopisch: Struma diffusa mit ziemlich reichlichem, aber dünnflüssigem Kolloid und mäßiger Epithelwucherung. Mitten in der Struma ein ovaler Knoten von 8:5 mm aus typischem Papillomgewebe bestehend, dessen Epithelien relativ hell sind. Kerne oft am freien Pol gelagert. Der Knoten ist ringsum von kernarmem Bindegewebe abgegrenzt, in das mehrere Lymphfollikel eingelagert sind.

2. Fall. Mr. S., 47jährig, aus Kapland (J.-Nr. 743, 1910). Struma seit 3 Jahren. Tumor der Schilddrüse mit einer Lymphknotenmetastase. Papillom? Zwei derbe, rundliche Knoten von 3 cm Durchmesser, mit der angrenzenden Muskulatur fest verwachsen. Schnittfläche graugelb, leicht körnig. Am Rande kleine Schilddrüsenläppchen von etwa $\frac{1}{2}$ cm Durchmesser, gut transparent. Im Zentrum des einen Knotens ein sehr harter, verkalkter Herd. Mikroskopisch: In dem Knoten der Schilddrüse ein zentraler, fibröser Herd mit ausgedehnter Verkalkung und Knochenbildung mit Knochenmark. Rings herum Papillomgewebe mit großen, kubischen und zylindrischen Zellen, dazwischen Stellen, die mehr einem Zylinderzellenkrebs gleichen mit hauptsächlich radiär verlaufenden, lang gestreckten, zum Teil kolloidhaltigen Schläuchen, hier und da auch schmale, solide Zellstränge. Das Tumorgewebe ist nach allen Seiten infiltrierend zwischen die Schilddrüsenläppchen oder in dieselben eingewachsen, stellenweise hat es die Schilddrüsenkapsel erreicht. In der Lymphknotenmetastase teils Hohlräume mit Papillen, oft mit Blut ausgefüllt, teils das Bild der wuchernden Struma, wobei jedoch die soliden, breiten Zellstränge ohne scharfe Grenze in das Epithel der Papillen übergehen.

3. Fall. 45jährige Engländerin (J.-Nr. 861, 1910). Struma maligna. Stücke von zwei Knoten, der eine unscharf begrenzt, mit dem umgebenden Schilddrüsenngewebe sehr fest verwachsen, auf der Schnittfläche feinsappig, grau, leicht gekörnt. Der andere Knoten scharf begrenzt, mit zentralen kleinen Höhlen, umgeben von braunem Gewebe. Mikroskopisch: In dem einen Knoten typisches Bild des Papilloms mit hohen Zylinderepithelien infiltrierend in das Schilddrüsenngewebe einwachsend. In dem anderen Knoten größere Hohlräume, welche mit Kolloid und Blut gefüllt sind und in die ebenfalls Papillen, mit zum Teil ödematösem oder verkalktem Stroma, hineinragen. Daneben jedoch sehr viele rundliche und ovale Bläschen, von sehr verschiedener Größe, mit Kolloid gefüllt, von dem gleichen Epithel begrenzt, wie die Papillen. Stroma an vielen Stellen hyalin, zum Teil auch verkalkt. Zahlreiche Blutungen. Im angrenzenden Schilddrüsenngewebe zahlreiche Lymphozytenhaufen.

4. Fall. Frau A., 34jährig (J.-Nr. 229, 1912). Struma maligna, sehr fest mit der Luftröhre verwachsen, seit einigen Monaten bestehend. Knoten von 11:7:5 cm, von mäßig fester Konsistenz. Schnittfläche gelbbraunlich, trüb, ohne Läppchenzeichnung. Mikroskopisch: Die Struma ist eine Mischung eines kleinfollikulären Adenoms mit einem Papillom. Im allgemeinen wiegt die Struma mit kleinen Bläschen vor. In den rundlichen Bläschen und einigen Schläuchen ein einschichtiges kubisches oder niedrig zylindrisches Epithel, das an der Basis dicht granuliert, fast homogen erscheint und gegen

den freien Rand Fetttropfchen enthält. In manchen Bläschen eosinophiles Kolloid. Die Papillen finden sich besonders am Rande größerer, unregelmäßiger Hohlräume und sind zum Teil dick, ödematös. Epithel gleich wie in den Bläschen. Spärliche Verkalkungen im Stroma der Papillen. Hier und da Papillen von $\frac{1}{2}$ –1 mm Durchmesser, außen von Epithel überzogen, im Innern ganz dicht von kleinen Bläschen durchsetzt.

5. Fall. Klara K., 13jährig (J.-Nr. 466, 1918). Struma nodosa maligna. Vor 7 Monaten links am Hals eine haselnußgroße Vorwölbung, rasches Wachstum. Seit 2 Monaten Atembeschwerden. Leichte Druckempfindlichkeit. Rechter Schilddrüsenlappen wenig vergrößert, weich. Links am Unterkiefer eigroße, bewegliche Zyste, unmittelbar dahinter unter dem Sternokleidomastoideus ein nußgroßer, derber Knoten, von der Zyste deutlich abgrenzbar, letztere geht nach unten in knolliges, gut abzugrenzendes, auffallend derbes Schilddrüsengewebe über. Bei der Operation platzt eine eigroße Zyste. Starke Verwachsungen. Resektion des ganzen linken Lappens. 3 Wochen später zweite Operation, Entfernung eines großen, derben Drüsenpakets unter dem obersten Drittel des Sternokleidomastoideus. Heilung.

Tumor von 6 : 4 : 3,5 cm, mit grobhöckeriger Oberfläche. Konsistenz derb. Schnittfläche graurötlich oder gelblich, leicht getrübt und fein gekörnt. Auf der Schnittfläche mehrere rundliche Lappen von 0,5–2 cm Durchmesser, durch schmale, bindegewebige Scheidewände getrennt. Am einen Pol eine aufgeschnittene, über haselnußgroße Zyste, mit größtenteils glatter Wand, nur an einer Stelle ein kleiner Höcker mit feinen Papillen. Am anderen Pol ein rundlicher Knoten von $1\frac{1}{2}$ cm Durchmesser aus grauem, gallertigem Gewebe bestehend. Mikroskopisch: Typisches Bild des Papilloms. Im Zottenstroma oft hyaline Degeneration oder Verkalkungen. Am Rande stellenweise infiltratives Wachstum von Zylinderepithel in das Schilddrüsengewebe hinein.

6. Fall. Herr B., 57jährig (J.-Nr. 1579, 1922). Struma maligna mit Drüsenmetastasen. Seit 2 Monaten Schluckstörung. Strumaknoten im linken Schilddrüsenlappen. 2 isolierte Lymphknotenmetastasen auf der Vena subclavia. Bei der Operation Struma nicht verwachsen. Abnorme Bindegewebsstränge um die Drüsen herum. Linker Schilddrüsenlappen stark vergrößert. Auf der Schnittfläche mehrere gallertige Knoten von 1–3 cm Durchmesser, der größte mit einer zentralen Zyste, deren unregelmäßige Wand braun pigmentiert ist. Schilddrüsenläppchen stark vergrößert, stark transparent. Ungefähr in der Mitte des linken Lappens ein Knoten von 2 cm Durchmesser mit verkalkter Wand, darum feingekörntes, graurotes oder graugelbes, sehr derbes, unscharf begrenztes Tumorgewebe mit weißlichem, trübem Saft in einer Ausdehnung von etwa 3–4 cm, mit grobhöckeriger Oberfläche. Schilddrüsenkapsel noch intakt. Im rechten Schilddrüsenlappen teils gallertige, teils hämorrhagisch durchsetzte Knoten von 1–2 cm Durchmesser, ferner reichliche transparente Schilddrüsenläppchen und in der Mitte des Lappens ein kleiner, rundlicher Knoten von 1 cm Durchmesser, scharf begrenzt, mit feingekörnter, graugelber Schnittfläche. Ferner 2 rundliche isolierte Tumorknoten in Lymphknoten von 1,8 und 2 cm Durchmesser mit ebenfalls feingekörnter, gelblicher Schnittfläche. Mikroskopisch: In dem unscharf begrenzten Tumor des linken Lappens typisches Papillomgewebe mit hohem Zylinderepithel, dessen Kerne basal gelagert sind. In den Epithelien massenhaft Glykogen und feine Fetttropfchen. Das Epithel erscheint infolgedessen bei der Hämalau-Eosinfärbung sehr hell. Am Rande überall infiltrierendes Wachstum in das Schilddrüsengewebe hinein, wobei Schläuche und solide Zellstränge gebildet werden, die in die Lymphgefäße, Blutgefäße und zum Teil in die Schilddrüsenbläschen eingewachsen sind. Mitosen in mäßiger Zahl. An einer Stelle ist das Tumorgewebe auch in ein Epithelkörperchen eingedrungen. Die zwei isolierten Knoten bestehen aus demselben Tumorgewebe. Lymphknotengewebe fehlt.

10 Monate später Tod infolge einer Metastase des Papilloms im rechten Okzipitalappen des Großhirns.

7. Fall. 64jährige Frau aus Rußland (S.-Nr. 217, 1913). Sektionsbefund: Am Halse in der Mittellinie, etwa dem Isthmus der Schilddrüse entsprechend, ein prominenter, mit der Haut nicht verwachsener, 2–3 cm großer, mäßig fester Knoten. Rechter Schilddrüsenlappen normal groß, Schnittfläche feinsappig, gut bluthaltig. Linker Lappen und Isthmus stark vergrößert, $6\frac{1}{2}$ cm breit, 5 cm dick, mit den Trachealknorpeln fest verwachsen. Zum Teil ist die Wand der Trachea durchwuchert und zeigt einen kleinen, submukös gelegenen, 5 mm großen Knoten. Der Schilddrüsentumor ist zum Teil verkalkt, namentlich im Zentrum, in welchem sich viele verkalkte Stränge zeigen. Peripherer Teil des Tumors transparent, stellenweise zottig, von tiefen Furchen durchzogen. Der Tumor ist in die linke Vena jugularis eingewachsen. Luftröhre säbelscheidenförmig zusammengedrückt. Keine Metastasen. Beiderseitige lobuläre Pneumonie. Exzentrische Hypertrophie des rechten Ventrikels und Vorhofs. Stauung in den Lungen. Uterusmyom. Mikroskopisch: Papillom mit verhältnismäßig großen Hohlräumen, die oft nur zum kleinen Teil mit Papillen ausgefüllt sind und sehr reichlich dickflüssiges, eosinophiles Kolloid enthalten. Epithel kubisch oder niedrig zylindrisch mit dunklem Protoplasma, nur an wenigen Stellen helle

Zellen. Hier und da treten die Papillen so stark zurück, daß das Bild eines Adenoms mit mittelgroßen, kolloidhaltigen Bläschen entsteht. Der Tumor grenzt direkt an die umgebende Muskulatur an und ist mit ihr verwachsen.

Nach der makroskopischen Beschaffenheit lassen sich beim Papillom zwei Formen auseinanderhalten.

a) Die solide Form stellt sich in Form von verschiedenen großen Knoten dar, welche einen Durchmesser von mehreren Zentimetern erreichen können und außen manchmal eine ziemlich derbe Konsistenz besitzen, während nach dem Durchschneiden die weiche Tumorsubstanz oft deutlich vorquillt. Die Oberfläche kann höckerig sein. Auf der Schnittfläche ist das Tumorgewebe meistens in Läppchen von 2—10 mm abgeteilt, welche durch schmale bindegewebige Scheidewände voneinander getrennt werden. Das Gewebe der Läppchen ist in der Regel grauweißlich oder graurötlich, kann aber durch Pigmentierung auch mehr bräunlich gefärbt sein. Dem erfahrenen Beobachter gelingt es fast immer, die Diagnose des Papilloms schon mit bloßem Auge zu stellen, denn die Läppchen sind fein gekörnt und von ganz feinen Spalten durchzogen, wobei die Größe der Körnchen $\frac{1}{4}$ —1 mm beträgt. Die Schnittfläche erhält hierdurch ein moosartiges Aussehen. Kleine Kalkkörner können das Gefühl von Sand erzeugen. Die Knoten sind, entweder vollkommen scharf gegen ihre Umgebung abgegrenzt und von einer bindegewebigen Kapsel umgeben oder sie gehen ganz ohne scharfe Grenze in das benachbarte Schilddrüsengewebe über und offenbaren schon darin ihr infiltratives Wachstum. Feste Verwachsungen mit der benachbarten Muskulatur, der Karotisscheide (HUGHES), mit der Trachea (ZEHBE, ZÜLLIG, WISSMER, HUGHES, mein 4. Fall), dem Ösophagus (ZEHBE) kommen ebenfalls vor, und im Falle von ZEHBE war sogar das Manubrium sterni durch einen fast faustgroßen Knoten des Tumors zum großen Teil zerstört. In dem im Berner Institut seziierten Fall 7 war ein Einbruch in die Luftröhre und in die Vena jugularis zustande gekommen.

β) Die zystische Form tritt unter dem Bilde einfacher oder mehrfacher Hohlräume auf, welche letztere meistens unmittelbar aneinander grenzen und manchmal eine ganze Kette bilden. Die Ausdehnung dieser Zysten kann sehr bedeutend sein, z. B. reichten sie in den Fällen von SMOLER, BARKER, KAPSAMMER, VEREBELY (Fall 3) vom Unterkiefer bis zum Brustbein herunter. Die Wand der Zysten ist meistens dünn, so daß bei der Betastung deutliche Fluktuation vorhanden sein kann, sie ist mit der Nachbarschaft, d. h. mit dem Schilddrüsengewebe oder der Muskulatur oft fest verwachsen. Der Inhalt der Zysten ist eine gelbliche oder bräunliche seröse oder leicht fadenziehende Flüssigkeit, kann aber auch fast rein blutig sein. Bezeichnend ist nun, daß in einem Teil der Fälle von der Wand dieser Zysten Zottengeschwülste ins Innere hineinragen, ähnlich wie sie in Ovarialkystomen beobachtet werden. Sie können an einer oder an mehreren Stellen angeheftet sein. In anderen Fällen aber ist die Innenfläche der Zysten vollkommen glatt und es findet sich nur außerhalb der Zystenwand ein solider, papillomatös gebauter Knoten, wie z. B. in dem Falle von KAPSAMMER.

Die solide und die zystische Form sind durch Zwischenformen verbunden, bei denen ein Teil des Tumors zystisch, ein anderer Teil jedoch solid erscheint. Solche teilweise zystische Papillome sind von BARKER, ZEHBE, PLESSNER beschrieben worden. Ebenso gehört mein 5. Fall hierher.

Der Sitz der Papillome ist manchmal im Innern der Schilddrüse, z. B. in einem Seitenlappen, er kann aber auch in der Mittellinie sein (ZÜLLIG, Fall 2, PLESSNER), so daß dann der Ausgang vom Isthmus oder Processus pyramidalis naheliegt. Mehrfache Knoten im Innern der Seitenlappen sind mir in meinem 6. Fall begegnet, doch vermute ich, daß die kleinen Knoten hämatogene Metastasen des größeren Tumors waren. Es gibt aber auch Papillome, die

jeglichen Zusammenhang mit der Schilddrüse vermissen lassen (HINTERSTOISSER, JORES, BARKER, PLAETH, KAPSAMMER), weshalb hier eine Entwicklung des Tumors in einer akzessorischen Schilddrüse angenommen wurde. Ob diese Ansicht richtig ist, soll später erörtert werden.

Von dem mikroskopischen Bau der soliden Papillome kann man sich am ehesten eine Vorstellung machen, wenn man davon ausgeht, daß kleine zystische, mit Epithel ausgekleidete Hohlräume vollkommen mit Papillen ausgefüllt werden, die ihren Ursprung an mehreren Stellen der Zystenwand nehmen. Letztere besteht aus einer Lage Bindegewebe und einem einschichtigen kubischen oder sogar abgeplatteten Epithel. Das erste Stadium der Papillenbildung ist nun ein Höherwerden und eine faltige Erhebung des Epithels, in welche erst später das Bindegewebe nachwächst. Durch weiteres Wachstum entstehen

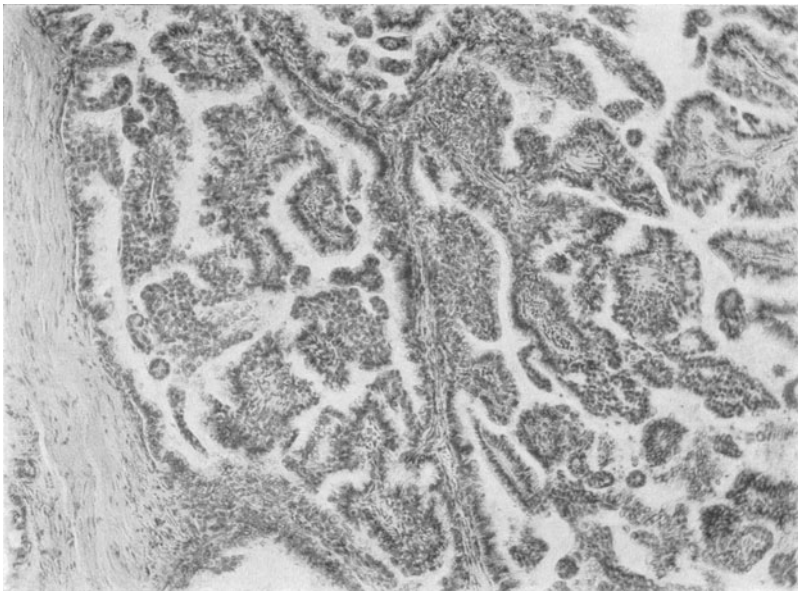


Abb. 76. Papillom der Schilddrüse. (Vergr. 90fach.)

verästelte Papillen (Abb. 76), die aber selten zylindrisch bleiben, sondern mehr der Fläche nach wuchern, so daß an Stelle der Papillenbäume Blätter entstehen, die in verschiedenen Richtungen den Hohlraum durchsetzen (LANGHANS). Nur die jüngsten Schosse haben noch die zylindrische Form bewahrt. Verwachsen die Blätter mit ihren Enden, so entstehen in der Tiefe bläschen- oder schlauchförmige Lumina, die entweder völlig abgeschlossen sind oder nur noch durch eine feine Öffnung mit dem Hauptraum in Verbindung stehen. Hier kann es zur Aufstapelung eines Sekrets kommen, das sich vom gewöhnlichen Schilddrüsenkolloid nicht unterscheiden läßt.

Das Epithel, welches die Papillen überzieht, ist zum größten Teil zylindrisch (bis zu 40μ), am höchsten pflegt es an der Spitze der Papillen zu sein. Die Kerne sind meist bläschenförmig, doch können schmale, dunkle Kerne eingeschaltet sein. Manchmal sind die Kerne dem freien Pol der Zellen genähert (LANGHANS), nach meiner Erfahrung ist aber die basale Lage häufiger. Das Protoplasma zeichnet sich meistens durch seine sehr dichte und feine Körnelung,

durch starke Affinität zu Eosin und unscharfe Begrenzung aus, doch gibt es hiervon auch Ausnahmen, z. B. fand ich in meinem 6. Fall einen sehr hellen Zelleib mit scharfen Grenzen, und diese eigentümliche Beschaffenheit beruhte auf einem sehr starken Gehalt an Glykogen, neben dem auch feine Fetttröpfchen in großer Zahl nachweisbar waren. In der Regel aber fehlt Glykogen (ZÜLLIG).

Das Stroma der Papillen besteht aus Bindegewebe und Kapillaren, welche letztere zuerst zylindrische Form haben und meist zu zweien in einer Papille angetroffen werden, dann aber bei der blattartigen Ausbreitung der Papillen mehr spaltförmig werden. Nicht selten wird das Bindegewebe rasch hyalin oder es quillt auf, wobei es sich nach van Gieson rosa färbt, ferner können an solchen Stellen die Gefäßlichtungen undeutlich werden und an der Spitze der Papillen treten nicht selten hyaline Kugeln auf, die kohlensauen Kalk aufnehmen und den bekannten Sandkörnern der Plexus chorioidei gleichen. Das Epithel kann solche Kugeln noch überziehen, ist aber meistens niedriger als anderswo und oft stark gelockert. Auch balkenförmige Verkalkungen des Zottenstromas kommen vor. In anderen Fällen habe ich das Stroma der Papillen mit Lympho- und Leukozyten und Plasmazellen infiltriert gefunden.

Die bindegewebigen Scheidewände, welche die einzelnen zystischen Hohlräume voneinander trennen, können entzündliche Infiltrate sowie größere Kalkkonkremente und sogar Knochenbalken mit blutbildendem Mark (mein 2. Fall) enthalten. Ferner sind sie nicht selten von Hämosiderin durchsetzt, dann nämlich, wenn ins Innere der Zysten Blutungen erfolgt sind. In diesem Falle können auch die Tumorepithelien feinkörniges Hämosiderin enthalten.

Wie schon erwähnt, gibt es vollkommen scharf abgegrenzte Papillome (mein 1. Fall). Bei diesen erfolgt die Vergrößerung durch Ausdehnung der Hohlräume mit Flächenwachstum des Epithels, wobei natürlich auch fortwährend neue Papillen entstehen. Dabei wird das angrenzende Schilddrüsengewebe verdrängt und zusammengedrückt, es enthält oft auffallend große und zahlreiche Lymphfollikel mit Keimzentren. Häufiger aber ist das infiltrierende Wachstum, welches freilich oft nur mikroskopisch nachweisbar ist. Dabei schieben sich von der Wandung der Hohlräume aus Schläuche in das angrenzende Bindegewebe vor oder es können auch solide Zellstränge vorgetäuscht werden dadurch, daß die Epithellagen solcher Schläuche sich berühren oder das Epithel mehrschichtig wird. Allmählich weitet sich das Lumen dieser Schläuche aus, sie können sich von der Mutterzyste abschnüren und durch Epithelwucherung neue Papillen bilden. Meistens lassen sich solche Wucherungen in den interlobulären Septen des Schilddrüsengewebes verfolgen, wo sie die Lymphgefäße für ihre Ausbreitung in Anspruch nehmen, doch habe ich auch ein Einwachsen in die Schilddrüsenbläschen in ganz klarer Weise feststellen können. Das Epithel der Bläschen wird dann einfach vom Tumorepithel durchbrochen. Ferner sind Einbrüche in Venen zu beobachten, wobei das Epithel im Gefäßlumen Papillen bildet (mein Fall 6).

Die großen Hohlräume bei der zystischen Form entstehen wohl auf verschiedene Weise. Einestheils kann es durch Flächenwachstum der Zystenwand und durch Ansammlung von Sekret zur Vergrößerung kleiner Zysten kommen, wobei auch nachträgliche Verschmelzung mehrerer Zysten durch Atrophie und Einreißen der Scheidewände sehr wohl möglich ist oder es kommt in einem ursprünglich solid erscheinenden Papillom zu einer Blutung, welche einen Teil des Tumorgewebes zerstört. Papillome neigen ja überall zu Blutungen und daß letztere in den Schilddrüsenpapillomen recht häufig sind, davon zeugen die Hämosiderinablagerungen im Bindegewebe. Sehr lehrreich ist der Fall von BARKER, bei welchem es infolge Niesens zu einer plötzlichen tödlichen Blutung in die Geschwulst kam. Eine epitheliale Auskleidung ist an der Innenfläche der großen

Zysten fast nie zu finden, sie geht wohl durch den Druck des Inhalts allmählich zugrunde. Nur an den papillären Erhebungen ist das Epithel noch gut erhalten. Andererseits aber wuchert das Epithel auch in die bindegewebige Wand der Zyste ein und bildet hier Schläuche oder solide Zellstränge, welche die Kapsel durchsetzen können und neben der entzündlichen Infiltration wohl die feste Verwachsung mit der Muskulatur bewirken.

Nicht in allen diesen Tumoren ist der reine Typus des Papilloms in ganzer Ausdehnung vertreten, vielmehr kommen auch Übergänge zu anderen epithelialen Strumen vor. So sah ich ein Papillom, das an zahlreichen Stellen das Bild des kleinfollikulären Adenoms darbot (Fall 4), in welches da und dort größere Hohlräume mit Papillen eingestreut waren. Wie mir scheint, hat auch WILSON derartige Fälle gesehen. Ferner ist Kombination mit wuchernder Struma von LANGHANS, ZEHBE, WISSMER-KOWARSKY, HUECK, mir und wahrscheinlich auch von WÖLFLENER-SMOLER beobachtet worden. Unter meinem Material befinden sich außer den oben angeführten Fällen zwei maligne Strumen, die teils dem Papillom, teils dem Zylinderzellenkrebs und teils der wuchernden Struma entsprechen, wobei nirgends eine scharfe Grenze zwischen den einzelnen Bildungen zu finden ist. Für solche Fälle scheint der von EHRHARDT gewählte Name *Cystocarcinoma papilliferum* gerechtfertigt zu sein. Der Übergang des Zylinderzellenkrebses in das Papillom ist sehr einfach, denn es braucht das zylindrische Epithel des Krebses bloß Papillen zu treiben, andererseits kann dadurch, daß das Epithel mehrschichtig wird und die Hohlräume des Zylinderzellkrebses oder des Papilloms ausfüllt, das Bild der wuchernden Struma entstehen.

Der Ursprung der Papillome ist wohl kein einheitlicher. Die erste Frage ist natürlich die, ob sie vom Schilddrüsengewebe ausgehen können. Ich glaube, man muß diese Frage für einzelne Fälle bejahen. Denn wenn auch der Charakter des Epithels in der Regel von dem des normalen Epithels verschieden ist, so gibt es doch Fälle, bei denen die Ähnlichkeit größer wird. Man kann sogar in Verlegenheit kommen zu sagen, wo das normale Gewebe aufhört und das Geschwulstgewebe beginnt. Auch die oben erwähnte Kombination mit wuchernder Struma, sowie der Übergang in ein kleinfollikuläres Adenom sprechen in diesem Sinne. Die Unterscheidung von dem großfollikulären papilliferen Adenom ist meistens leicht, da letzteres lange nicht so hohes Epithel besitzt und die großen Hohlräume sehr viel Kolloid enthalten, doch gibt es auch da Grenzfälle, z. B. der 4. Fall von ZÜLLIG und mein 3. Fall. Auch ZEHBE, WÖLFLENER, VEREBÉLY nehmen an, daß Schilddrüsengewebe, vielleicht fötales, den Ausgangspunkt für die Papillome abgeben könne.

Auf der anderen Seite hat LANGHANS die Frage aufgeworfen, ob nicht die Papillome ihre Entstehung einer embryonalen Mißbildung verdanken könnten, wobei er an die KÜRSTEINERSCHEN branchiogenen Kanäle erinnert, deren Epithelien auch die Kerne am freien Pol tragen. Wenn auch das letztere Merkmal keineswegs für alle Papillome zutrifft, so hat doch diese Hypothese manches für sich, wenn man bedenkt, daß gewisse Papillome neben der Schilddrüse liegen oder ganz von ihr getrennt sind. Denn daß im letzteren Falle das Papillom in einer akzessorischen Schilddrüse entstanden sei, ist eine bis dahin unbewiesene Behauptung. Man müßte dann um solche Geschwülste normales Schilddrüsengewebe völlig unabhängig von der Hauptschilddrüse antreffen, was jedoch bis jetzt nie der Fall war. LANGHANS führt als Stütze für seine Ansicht auch noch das Vorkommen von zahlreichen Lymphknötchen in dem an den Tumor angrenzenden Schilddrüsengewebe an, doch dürfte dieser Grund keineswegs stichhaltig sein, da ja die gleichen lymphatischen Herde bei gewöhnlichen Adenomknoten vorkommen.

Hingegen möchte ich hier auf die papillären Zystadenome aufmerksam machen, die von H. ALBRECHT und ARZT in Lymphknoten der Submaxillargegend und am hinteren Rande des Sternokleidomastoideus beobachtet worden sind. Diese Tumoren, deren Hohlräume und Papillen mit hohem Zylinderepithel ausgerüstet waren, haben unzweifelhaft eine große Ähnlichkeit mit den Schilddrüsenpapillomen. Sie werden von ALBRECHT und ARZT auf eine Gewebsverirrung zurückgeführt, welche das Entoderm des Schlunddarmes, vielleicht auch Speicheldrüsenkeime betrifft. In ähnlicher Weise könnten solche entodermale Epithelkeime auch in die Schilddrüse oder in deren Nachbarschaft verlagert werden, wobei natürlich am ehesten an das Epithel der 3. und 4. Kiementasche zu denken wäre. SCHILDER beschreibt z. B. ein branchiogenes papilläres Kystom in der Umgebung des Epithelkörperchens IV mit teilweise flimmerndem Epithel. Auch BERGER rechnet die Papillome zu den branchiogenen Epitheliomen, doch dürfte diese Ansicht nicht für alle Papillome anwendbar sein, wie ich oben schon gezeigt zu haben glaube.

Endlich halte ich es auch nicht für ausgeschlossen, daß die median gelegenen Papillome aus Überresten des Ductus thyreoglossus hervorgehen, der ja sicher auch die Fähigkeit besitzt, Zylinderepithelien zu bilden.

Daß die Mehrzahl der Papillome bösartige Eigenschaften besitzt, ergibt sich schon aus dem häufigen Vorkommen des infiltrativen Wachstums, das vor der Umgebung der Schilddrüse nicht Halt macht, so daß sehr feste Verwachsungen mit den Nachbarorganen entstehen. Infolgedessen gestaltet sich die Operation oft äußerst schwierig und es gelingt nicht, alles Tumorgewebe zu entfernen. Kein Wunder, daß Rezidive in der Regel nicht ausbleiben und mehrfache Operationen nötig machen, z. B. mußte in BARKERS Fall in einem Zeitraum von 9 Jahren fünfmal eingegriffen werden und in dem Falle von WÖFLER-SMOLER entwickelte sich eine Fistel, aus welcher es öfters in sehr gefährlicher Weise blutete. Der letztere Fall ließ sich trotz mehrfacher Rezidive durch 27 Jahre hindurch verfolgen, was beweist, daß das Wachstum der Tumoren recht langsam sein kann. Rasches Wachstum ist jedoch nicht ausgeschlossen (mein Fall 5).

Die Bildung von Metastasen erfolgt in erster Linie auf dem Lymphwege und so werden die zunächst gelegenen Lymphknoten unter dem Sternokleidomastoideus befallen (BARKER, GÜNZLER, LANGHANS, ZEHBE, HUGHES, WISSMER-KOWARSKY, ZÜLLIG, PLESSNER, eigene Fälle). Sehr oft läßt sich gerade hier die Entwicklung des Papilloms sehr schön verfolgen, indem mitten im lymphatischen Gewebe kleine Bläschen mit zylindrischem Epithel auftreten, in welchem sich dann halbrunde Hügel eines epithelialen Synzytiums oder einer Gruppe von Zylinderzellen als Vorstufe der Papillen erheben. Dehnt sich das Tumorgewebe weiter aus, so kann das lymphatische Gewebe bis auf geringe Reste verschwinden. Von den oben erwähnten gutartigen Zystadenomen der Lymphknoten, welche auf einer embryonalen Gewebsverlagerung beruhen, unterscheiden sich die echten Metastasen der Papillome durch die Unregelmäßigkeit des Epithels. Lymphknotenmetastasen vom Bau des Zystopapilloms bei primärem Karzinom der Schilddrüse sah HUECK.

Hämatogene Metastasen sind bis jetzt in dem Falle von ZEHBE, und zwar in Lungen, Leber und rechter Nebenniere beobachtet worden, ferner in meinem 6. Falle (Metastase im Großhirn).

Erwähnt sei noch, daß das Papillom wie andere maligne Schilddrüsentumoren mit einem Morbus Basedowii kombiniert sein kann (TH. und A. KOCHER, mein 1. Fall). TH. KOCHER verweist auf die histologische Verwandtschaft zwischen dem Papillom und der Basedowstruma, in welcher ja Papillenbildung häufig zu beobachten ist. Offenbar denkt er auch an eine sekretorische Leistung des

Tumorepithels, doch ist in meinem Fall das Papillom ein ganz zufälliger Befund in einer Basedowstruma gewesen und kommt wegen seiner Kleinheit für die funktionelle Störung nicht in Betracht. A. KOCHER meint, daß die Basedownoxe die maligne Entartung unterstütze, doch ist das Zusammentreffen der beiden Veränderungen bis jetzt zu selten, um derartige Schlüsse zu gestatten.

Die Papillome kommen in allen Lebensaltern zur Beobachtung, die jüngsten Fälle sind die von HUGHES und der von mir beschriebene, beide bei 13jährigen Mädchen, der älteste der von PLAUTH (72jähriger Mann). Am häufigsten sind sie zwischen dem 40. und 60. Jahre, doch scheinen die Beschwerden in einem Teil der Fälle auf das jugendliche Alter zurückzugehen, so daß also die höheren Alterszahlen nicht gegen die Theorie von der Keimverirrung sprechen. Beide Geschlechter sind ungefähr gleich häufig befallen, ich finde unter 24 Fällen mit Angabe des Geschlechtes 11 Männer und 13 Frauen.

Sicher ist, daß die Entwicklung der Papillome ganz unabhängig von dem früheren Vorhandensein eines endemischen Kropfes erfolgt. Die im Berner Institut untersuchten Geschwülste stammen zum größten Teil nicht von Einheimischen, sondern von Ausländern aus zum Teil ganz kropffreien Gegenden. Auch dieser Umstand, sowie die große Seltenheit der Papillome spricht für die Theorie der embryonalen Keimversprengung.

Der Vollständigkeit halber sei angeführt, daß von ZAHN ein papilläres Zystenadenom mit Zylinderzellen auch bei einem Hund gesehen worden ist.

4. Das Karzinom (krebsige Struma LANGHANS).

Mit dem Namen Krebs will LANGHANS nur diejenigen epithelialen Strumen belegt wissen, welche sich mit den Krebsen der Mamma und des Magens vergleichen lassen und sich durch schrankenloses Einwuchern des Epithels ins bindegewebige Stroma auszeichnen. Die Folge dieser Wachstumsart ist die Einlagerung netzförmig verbundener, gewundener Epithelstränge oder Schläuche in ein ebenfalls netzförmig angeordnetes, mehr oder minder reichliches Bindegewebe. Je nach der Art des Epithels können wir verschiedene Formen des Krebses unterscheiden, nämlich das Carcinoma solidum mit größtenteils undifferenzierten Zellen, den Zylinderzellenkrebs und den Plattenepithelkrebs.

a) Das Carcinoma solidum.

Diese Krebsform ist durch solide Zellstränge mit polyedrischen undifferenzierten Epithelien ausgezeichnet. Bei gleichem Charakter der Epithelzellen können durch die wechselnde Menge des Stromas recht verschiedene Bilder entstehen und die Extreme sind hier wie in anderen Organen der Medullarkrebs und der Skirrhus, während das Carcinoma simplex eine Mittelstellung einnimmt. Weitaus am häufigsten ist der Medullarkrebs, doch ist nicht zu vergessen, daß von vielen älteren Autoren (KAUFMANN, WÖLFLE, EHRHARDT, v. EISELSBERG) die wuchernden Strumen, deren Begriff damals noch nicht geschaffen war, zum Teil zu den Medullarkrebsen gezählt wurden. Skirrhnen scheinen sehr selten zu sein, BILLROTH hat deren zwei gesehen, die sich beide durch ihre knorpelharte Konsistenz auszeichneten. Weitere Fälle sind von BETZ, H. BIRCHER, HINTERSTOISSER, EHRHARDT, MATZEN beschrieben.

Das makroskopische Aussehen der echten Krebse entfernt sich manchmal nicht sehr stark von demjenigen der wuchernden Struma, denn es können grauweiße oder graurote, gut abgekapselte Knoten vorliegen, die durch Bindegewebszüge in ungleich große Lappchen abgeteilt sind. Doch habe ich auch ganz unscharf begrenzte weiße oder gelbweiße Geschwülste gesehen, die ohne jegliche Abkapselung ins benachbarte Schilddrüsengewebe übergangen oder mit der Umgebung verwachsen waren. Gelbe, trübe, nekrotische Flecken können ins

Tumorgewebe eingesprengt sein, ferner fibröse, narbige Stellen, und von der Schnittfläche läßt sich trüber Krebsaft abstreifen, am reichlichsten natürlich beim Carcinoma medullare, während beim Skirrhus wegen der Spärlichkeit der Epithelien die Schnittfläche trocken, faserig erscheint. In der Regel nimmt der Tumor einen Schilddrüsenlappen ganz oder teilweise ein, indem er von der Stelle seines Ursprunges aus nach allen Richtungen weiterwächst und nicht selten auch benachbarte Adenomknoten angreift, doch kommt ausnahmsweise auch eine multizentrische Entstehung vor, z. B. hat LANGHANS in einer Schilddrüse fünf Krebsknoten gesehen, die alle dasselbe makro- und mikroskopische



Abb. 77. Carcinoma solidum medullare der Schilddrüse. Infiltratives Wachstum zwischen den Schilddrüsenlappchen. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

Aussehen zeigten und sogar gegen die Umgebung schön abgekapselt waren. In seltenen Fällen ist die Schilddrüse gar nicht vergrößert (FRIEDLAND).

Histologisch ist im Vergleich mit der wuchernden Struma vor allem die Unregelmäßigkeit der epithelialen Stränge auffallend. Erstens lassen sie eine bestimmte Anordnung vermissen, indem sie je nach der leichteren Spaltbarkeit des Bindegewebes bald in dieser, bald in jener Richtung vorwuchern, und zweitens wechselt oft die Form und Breite der Epithelstränge auch in kleinen Bezirken, z. B. innerhalb eines Gesichtsfeldes, recht stark. Breite Stränge können auch an ihrem Rande schmale Fortsätze aussenden, welche die Verbindung mit benachbarten Strängen herstellen.

Nach LANGHANS unterscheiden sich die Krebszellen von den normalen Schilddrüsenepithelien besonders durch ihre Kleinheit, welche eine Folge der spärlichen Protoplasmamenge ist. Infolgedessen sind die Kerne, welche ihrerseits etwas größer sind als die Kerne der normalen Epithelien, sehr nahe aneinander

gerückt (Abb. 77). Es gilt dies jedoch keineswegs für alle Krebse. Schon WISSMER-KOWARSKY hat großzellige Krebse beschrieben, weshalb sie sich die Frage vorlegt, ob diese Fälle nicht zur Gruppe der großzelligen, kleinalveolären Strumen von LANGHANS gehören. Sie entscheidet sich jedoch wegen der Reichlichkeit des Stromas für das Karzinom. Aus eigener Erfahrung kann ich das Vorkommen von großen protoplasmareichen Zellen bestätigen, auch die Kerne können eine sehr bedeutende Größe (15–20 μ) erreichen, doch sind bei diesen Krebsen innerhalb eines Stranges die Kerne oft sehr ungleich groß, vielgestaltig und von verschiedenem Chromatingehalt, und auch das Protoplasma wechselt nach Menge und Dichte, so daß die Unterscheidung vom großzelligen Adenom auch abgesehen von der größeren Menge des Stromas im allgemeinen leicht fällt. Riesenkerne mit Verklumpung des Chromatins können da und dort in synzytiale Massen eingestreut sein (HUECK, eigene Beobachtung), ferner sind Mitosen, darunter atypische, manchmal nicht selten. Im Protoplasma habe ich öfters ganz beträchtliche Mengen Glykogen angetroffen, eine Eigenschaft, die der Schilddrüsenkrebs mit anderen Krebsen, z. B. denen der Mamma, teilt. Der Zelleib erscheint dann an solchen Stellen hell, die Zellgrenzen treten schärfer hervor. Fett findet sich in den lebhaft wuchernden Krebs epithelien selten, nur da, wo es zum allmählichen Absterben kommt, z. B. in der Nachbarschaft von Nekrosen, tritt es in größeren Mengen auf.

LANGHANS sagt, daß er unter seinen krebsigen Strumen, von denen er allerdings nur zwei beschreibt, keine gefunden habe, bei welcher die Entwicklung mit den vielgestaltigen Krebszellnestern vollständig abgeschlossen gewesen wäre. „Die ererbte Fähigkeit, Drüsenblasen zu bilden, schlägt durch.“ So kommt es zur Ausbildung kleiner, rundlicher, kolloidhaltiger Lumina innerhalb der Epithelstränge, so daß letztere da und dort einen gitterförmigen Bau erhalten. Hierdurch entstehen mehr oder minder starke Anklänge an die wuchernde Struma, worauf LANGHANS ausdrücklich hingewiesen hat. Ich selbst kann nur wiederholen, daß es Fälle gibt, bei denen man fließende Übergänge zwischen den Bildern der wuchernden Struma und den unregelmäßigen Strängen des Karzinoms findet. Der Unterschied gegenüber der klassischen wuchernden Struma besteht dann hauptsächlich in der ganz unregelmäßigen Durchsetzung des Bindegewebes mit Epithelsträngen und -nestern (ZEHBE), wozu dann sehr oft das infiltrative Wachstum in das benachbarte Schilddrüsen-gewebe kommt. In letzterem Fall muß man sich freilich davor hüten, die sekundäre Umwachsung von kolloidhaltigen Schilddrüsenbläschen mit einer selbständigen Kolloidsekretion in den Krebszellsträngen zu verwechseln. Bei der sekundären Umwachsung werden sich noch Reste des Bläschenepithels am Rande der Kolloidmassen nachweisen lassen.

Nur in seltenen Fällen nimmt die Kolloidsekretion in einem wirklichen Krebs, der sonst aus soliden Strängen aufgebaut ist, stärkere Grade an, so daß sich die Kolloidmassen manchmal anstauen und stellenweise direkt ans bindegewebige Stroma anstoßen. In einem solchen Falle sah ich stellenweise im Kolloid konzentrisch geschichtete Kalkkugeln, ähnlich den Psammomkörpern. Ferner erwähnt ZEHBE einen Krebs mit erbsen- bis bohngroßen, kolloidhaltigen Zysten, ferner gehört hierher wohl der Fall von MEYER-HÜRLIMANN und OSWALD, bei welchem ebenfalls Bildung von kolloidhaltigen Follikeln und Zysten beschrieben ist. Das Interessante an diesem Falle ist, daß sich durch Punktion aus einem zystisch erweichten Krebsknoten im Jugulum während 6 Wochen beinahe 3 Liter eines Sekrets entleeren ließen, das sich durch seinen Gehalt an Jodthyreoglobulin und seine biologischen Eigenschaften als identisch mit dem Schilddrüsenkolloid erwies. Danach ist also sogar das Karzinom imstande, ein physiologisch wirksames Sekret

zu liefern. Den Anreiz für die Sekretion erblickt MEYER-HÜRLIMANN in der Röntgenbestrahlung der Struma. Auch MONÉRY hat Jod in Schilddrüsenkrebsen nachgewiesen. MASSON hat einen Krebs mit Schleimbildung und parakeratotischen Zellen beschrieben.

Das Stroma des Carcinoma solidum besteht im Gegensatz zu der wuchernden Struma auch in den peripheren jüngeren Teilen aus bindegewebigen Strängen, deren Gefäße meistens nicht sinusoid, sondern mehr zylindrisch und eher spärlich sind. Der Gehalt des Stromas an Zellen ist sehr wechselnd, er kann so groß werden, daß man die Anfangsstadien eines Karzinomsarkoms vor sich zu haben glaubt, auf der anderen Seite gibt es aber auch Stellen, die sich durch ihre Armut an Zellen und ihre breiten hyalinen Balken mit kollagener Substanz auszeichnen. Namentlich in der Mitte der Krebsknoten kann ganz wie bei den Krebsen der Mamma das Bindegewebe so stark überwiegen, daß hier das Bild des Skirrhus vorliegt, während man am Rande ein Carcinoma simplex oder medullare vor sich hat. Weitere Veränderungen des Stromas sind die Verkalkung, die ähnlich wie in Adenomen auftreten kann, sowie die schleimige Entartung, die ich in einem Fall in ganz großer Ausdehnung sah. Hier lösten sich auch die Krebszellen aus ihrem Verbands los und verfielen innerhalb der Schleimmassen allmählich dem Untergang, ein Bild, das an den Gallertkrebs der Mamma erinnerte.

Sehr eigentümlich sind ferner die Kollagenablagerungen, die ZIPKIN als Bildungen epithelialer Zellen in Schilddrüsenkarzinomen beschrieben hat. Es sind dies meistens homogene, seltener gestreifte oder konzentrisch geschichtete hyaline Kugeln und Bänder, wobei letztere scheidenartig gefäßhaltige Bindegewebsbündel umgeben. Die größeren Kugeln und Bänder entstehen durch direkte Umwandlung des basalen Teiles der angrenzenden, oft hochzylindrischen Epithelzellen, während die ganz kleinen Kugeln von der Größe der Erythrozyten mehr wie ein Ausscheidungsprodukt des Epithels aussehen. Ihre kollagene Natur ergibt sich aus der Rotfärbung nach van Gieson, wobei freilich ihr Farbenton blasser ist als derjenige der Bindegewebsfibrillen. MASSON beschreibt einen ähnlichen Fall mit Bildung von präkollagener Substanz. Man erinnert sich hier an die neuerdings von verschiedenen Autoren vertretene Ansicht, daß kollagene oder schleimige Interzellulärsbstanz in Geschwülsten, z. B. in den Mischtumoren der Speicheldrüsen, von Epithelzellen geliefert werden können (endokrine Polarität nach MASSON).

Erwähnt sei auch noch, daß im Stroma der Karzinome manchmal auch entzündliche Infiltration zu finden ist, wobei namentlich Lymphozyten, seltener auch Leukozyten und Plasmazellen das zellreiche Bindegewebe durchsetzen. Die mehr skirrösen Teile der Krebse sind in der Regel frei von solchen Infiltraten.

Wird das Stroma an manchen Stellen des Krebses sehr spärlich, so daß es sich nur auf einige Kapillaren oder sehr dünne bindegewebige Züge beschränkt, und tritt hierzu noch eine stärkere Vielgestaltigkeit der Tumorzellen, so nähert sich der histologische Bau oft recht stark demjenigen eines Sarkoms. Es sind dies die pseudosarkomatösen Karzinome (WISSMER-KOWARSKY). Vor diagnostischen Irrtümern bleibt man bei solchen Tumoren nur dann bewahrt, wenn man die Geschwulst an möglichst vielen Stellen untersucht, dann wird man da und dort den allmählichen Übergang der alveolär gebauten krebsigen Teile in die sarkomähnlichen Stellen feststellen können. Manchmal äußert sich die Ähnlichkeit mit einem Sarkom auch erst in den Metastasen, so haben LABHARDT und SALTYKOW einen Schilddrüsenkrebs beschrieben, bei dem die Leber- und Nierenmetastasen durch das reichliche Auftreten von Spindelzellen und vielkernigen Riesenzellen ganz an ein Sarkom erinnerten.

Mit der Histogenese des Schilddrüsenkarzinoms haben sich schon CORNIL, C. KAUFMANN, WÖFLER, EHRHARDT beschäftigt. Während WÖFLER die krebssige Wucherung allein von den „interazinösen soliden Follikeln“ ausgehen läßt und das Bläschenepithel für ganz unbeteiligt hält, verlegen die anderen genannten Forscher den Ursprung des Krebses in das Epithel der fertigen Bläschen. Nach EHRHARDT ist, ähnlich wie dies schon CORNIL angenommen hat, eine Änderung des Zellcharakters nachweisbar, indem sich die Epithelien vergrößern. Gleichzeitig aber beginnt das Epithel zu wuchern, wodurch es mehrschichtig wird und im weiteren Verlauf des Wachstums entweder das Lumen unter Resorption des Kolloids ausfüllt oder nach außen ins umgebende Bindegewebe einsproßt. LANGHANS spricht sich nicht bestimmt aus, scheint sich aber der Ansicht von EHRHARDT zuzuneigen. Doch hat EHRHARDT wie CORNIL und KAUFMANN offenbar die Vorstellung gehabt, daß sich normale Schilddrüsenbläschen noch fortwährend in Krebsgewebe umwandeln könnten, daß also das Wachstum zum Teil noch durch Apposition beziehungsweise nach Art einer Infektion erfolge. Demgegenüber hat BACHMANN mit Nachdruck die Ansicht seines Lehrers RIBBERT verfochten, wonach das Karzinom nur aus sich heraus wachse und die Mehrschichtigkeit des Bläschenepithels (CORNIL, KAUFMANN, EHRHARDT) oder die interazinösen Zellhaufen (WÖFLER) nur dadurch entstehen, daß das Krebsgewebe sich bei seinem Wachstum zwischen die Schilddrüsenfollikel einschiebt, sie umwächst, zusammendrückt und zur Atrophie bringt.

Nach dem, was ich gesehen habe, trifft das letztere für die einmal ausgebildeten Krebse zu, doch ist man damit noch nicht der Frage enthoben, wo denn der eigentliche Ausgangspunkt für die Krebsentwicklung zu suchen ist. Haben z. B. die Krebse ihren Ursprung in einem Adenom, müssen sie ein adenomatöses Vorstadium durchlaufen? Man könnte meinen, daß das letztere nicht absolut notwendig sei, da ja Schilddrüsenkrebse, wenn auch selten, auch in kropffreien Gegenden auftreten, aber da ist zu bedenken, daß nach den Untersuchungen von CLERC nach dem 50. Jahr auch 72% der norddeutschen Drüsen kleine Adenomknoten enthalten. Tatsächlich gibt es nun Karzinome, bei denen man in ein und demselben Knoten hier das Bild eines kleinfollikulären oder trabekulären Adenoms, dort jedoch das Bild des alveolär gebauten Krebses vorfindet, ohne daß es möglich wäre, zwischen den beiden Teilen irgendwo eine scharfe Grenze zu ziehen. Hier könnte man also versucht sein, den Übergang eines Adenoms in ein Karzinom für erwiesen zu halten. Aber wer bürgt uns dafür, daß der Entwicklungsgang nicht gerade umgekehrt ist, daß nämlich wie bei der wuchernden Struma die adenomatösen Stellen durch höhere Differenzierung aus den krebsigen hervorgegangen sind? Auf der anderen Seite sieht man manchmal auch kleinere Krebse, welche in ihrem ganzen Umfang nach dem gleichen Plane gebaut sind und adenomatöse Stellen vermissen lassen, während neben ihnen gewöhnliche Adenomknoten in größerer Zahl die Schilddrüse durchsetzen. Deshalb glaube ich, daß die Wucherung des Schilddrüsenepithels, welche einen Krebs liefert, in der Regel schon von Anfang an im Zeichen des stark gesteigerten Epithelwachstums verläuft und daß der Krebs, der in einer seit Jahrzehnten kropfigen Schilddrüse auftritt, nicht durch ein Wiedererwachen des Epithels in den alten, oft schwer degenerierten Adenomknoten entsteht, sondern durch eine frische Wucherung des Epithels in den Schilddrüsenläppchen. Die größere Häufigkeit der Krebse in den Gegenden der Kropfendemie erklärt sich dann ungezwungen aus der allgemein gesteigerten Wucherungsfähigkeit der kropfigen Drüse, einer Art wilder Regeneration, welche in Krebs ausarten kann. Daß die herdförmige Regeneration für die Entstehung gewisser Krebse wie auch vieler Adenome den Ausschlag gibt, scheint mir daraus hervorzugehen, daß ich Karzinome auch in schwer degenerierten Schilddrüsen von älteren Kretinen auftreten sah.

Das infiltrierende Wachstum ist nicht bei allen Karzinomen gleich deutlich ausgesprochen. Bei denjenigen, welche makroskopisch abgekapselt erscheinen, zeigt es sich oft nur in einem Vorscheiben der Krebszellstränge in die bindegewebige Kapsel, während in anderen Fällen das Schilddrüsengewebe (Abb. 77) und manchmal auch benachbarte Adenomknoten von den Krebszellsträngen ganz durchwachsen werden. Diese folgen den Lymphspalten, manchmal füllen sie die interlobulären Lymphgefäße aus, um von hier aus in die Läppchen selbst einzudringen. Hier umwachsen sie die Follikel, drängen sie auseinander und bringen sie zum Schwund, wobei das Kolloid offenbar resorbiert wird. Oder das Krebs epithel dringt in die Follikel selbst ein und füllt sie allmählich aus. Auch ein Einbruch in die Venen ist keine Seltenheit.

Ist einmal die Kapsel der Schilddrüse erreicht, so macht das Wachstum des Krebses hier keineswegs Halt, sondern es dringt in das Bindegewebe des Halses ein, umwächst die großen Gefäße und Nerven (Vagus, Rekurrens, Sympathikus, sogar Plexus brachialis). Geschwulstthromben können in der Vena jugularis auftreten, sei es, daß das Krebsgewebe die Venenwand direkt von außen her durchwächst, sei es, daß es von den Schilddrüsenvenen aus bis in die Vena jugularis vordringt. Ferner sind feste Verwachsungen mit der Luftröhre und Durchbrüche in dieses Organ keine Seltenheit, und es entstehen dann in der Submukosa und Mukosa weiche, weißliche oder graurötliche Knoten und Knötchen, welche zu geschwürigem Zerfall und Blutungen neigen. Wenn auch der Einbruch zunächst in den Zwischenknorpelmembranen erfolgt, so können doch in der Folge auch die Knorpel angefressen werden. Viel seltener sind Einbrüche in den Ösophagus, denen natürlich Schluckbeschwerden vorangehen (VIANNAY und PINATELLE, RUPPANNER). Vorne kann es zur Verwachsung mit der Haut und Ulzeration derselben kommen und endlich kann der Krebs auch auf benachbarte Knochen übergreifen, z. B. Sternum und Klavikula oder sogar auf die Wirbelsäule (SOCIN). Alle diese topographischen Verhältnisse sind in musterhafter Weise schon von BRAUN geschildert worden, der auch sehr übersichtliche Querschnitte durch die Halsorgane abbildet.

Die Metastasenbildung erfolgt beim Carcinoma solidum in erster Linie auf dem Lymphweg (LANGHANS). Die Beteiligung der Halslymphknoten ist eine fast regelmäßige Erscheinung, und die großen Halsgefäße werden von diesen Metastasen oft eher umwachsen, als sie vom primären Tumor erreicht werden. Letzterer kann dann sekundär mit den metastatischen Knoten verwachsen. Die Anschwellung der Lymphknoten ist sowohl beim Medullarkrebs wie beim Skirrhus bekannt.

Aber auch hämatogene Metastasen sind keine Seltenheit. Wenn auch von ihnen zu sagen ist, daß manche in der Literatur beschriebene Metastasen von einer wuchernden Struma ausgingen, so kann doch an der Verbreitung auf dem Blutwege auch beim typischen Krebs nicht gezweifelt werden. Entweder erfolgt der Einbruch in die Venen schon innerhalb der Schilddrüse oder es gelangen bei schon ausgebildeten Lymphknotenmetastasen die Krebszellen durch die abführenden Lymphgefäße in die Blutbahn hinein. Die Lungen- und Pleura-metastasen stehen auch hier an erster Stelle, und von ihnen aus können die Bronchial- und Mediastinallymphknoten ergriffen werden, ferner sind Metastasen in den Knochen des Schädels (Abb. 78, 79) und des Rumpfes (Sternum, Rippen, Wirbelsäule, Becken) ziemlich häufig. Abb. 80 zeigt eine Metastase im Humerus. Auch Leber, Nieren, Nebennieren, Magen, Darm können betroffen werden. Seltene Lokalisationen sind das Gehirn (HINTERSTOISSER, KOCHER, EMMERICH), die Milz (STAEMMLER), die Unterhaut (FILLIÉ, CARREL-BILLARD, ORCEL), der Nebenhoden (KOCHER), die Hypophyse (HAMANN, MAC CARTY und KARSNER), die Unterschenkelmuskulatur (PIC).

Interessant ist, daß die Knochenmetastasen auch beim echten Karzinom solitär sein können (HUGUENIN, EMMERICH II, DE CRIGNIS) und daß in diesen Fällen der primäre Tumor so klein sein kann, daß die Schilddrüse nicht oder nur wenig vergrößert erscheint. Im Falle von HUGUENIN hatte er sogar nur

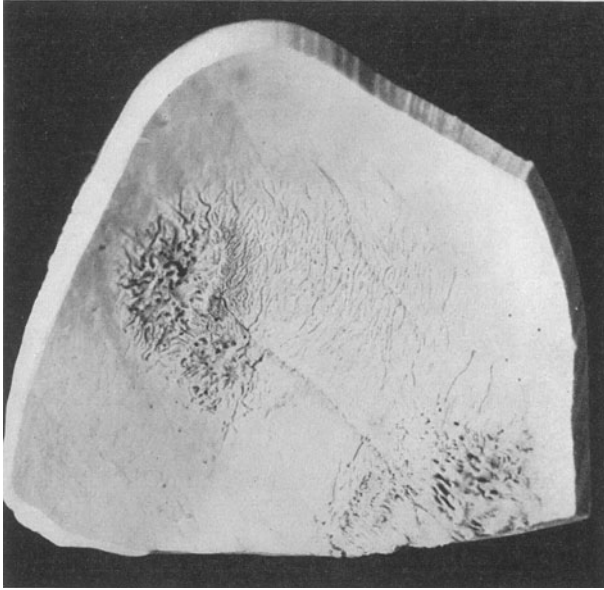


Abb. 78. Knochenarrosion und Knochenneubildung in einer Schädelmetastase eines Schilddrüsenkarzinoms.

einen Durchmesser von 4—5 mm. CARREL-BILLARD nennt diese Form „Cancer latent“. Wir begegnen hier also ähnlichen Verhältnissen wie beim metastasierenden Adenom. Daß auch in den Metastasen die Kolloidsekretion einsetzen kann,

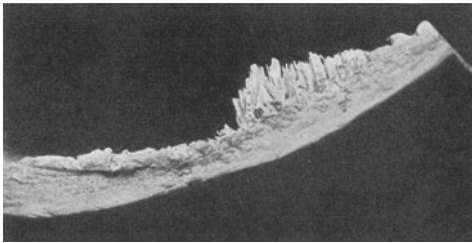


Abb. 79. Knochenneubildung an der Innenfläche des Schädels bei Metastase eines Schilddrüsenkarzinoms.

hat vor allem M. B. SCHMIDT betont. Hingegen haben MARINE und JOHNSON gezeigt, daß die Metastasen von Schilddrüsenkrebsen auch nach längerer Einverleibung von Jod nicht imstande sind, das Jod festzuhalten.

Wenn auch die Schilddrüse durch eine krebssige Wucherung oft in sehr ausgedehntem Maße zerstört wird, so sind doch alle Beobachter darin einig, daß eine Kachexia thyreopriva fast immer fehlt. Dies kann einerseits daran liegen, daß

noch geringe Reste des normalen Drüsengewebes erhalten bleiben, andererseits aber auch daran, daß seine Funktion vom Tumorgewebe übernommen wird. Es kann die „Umkehr zum Besseren“, die auch beim Krebs in den Metastasen oft beobachtet wird, dazu dienen, den Bedarf des Organismus an Schilddrüsensekret zu decken. v. EISELSBERG erwähnt einen einzigen, von GULLIVER publizierten Fall, bei welchem Myxödem auftrat. Im Fall von CARMICHAEL scheint

das Myxödem postoperativ gewesen zu sein, ebenso in dem Falle von FR. KRAUS, der sich übrigens durch seine lange Dauer (mindestens 11 Jahre) auszeichnete.

Auf der anderen Seite können beim Schilddrüsenkrebs deutliche Zeichen der Hyperthyreose vorhanden sein, die sogar dem Krankheitsbild eine weitgehende Ähnlichkeit mit der Basedowschen Krankheit verleihen können (Fälle von CORNIL, MOSLER, REHN, HÄMIG, HARMER, EHRHARDT, TH. KOCHER, LÖWY, KUCHENDORF, LYON, DELORE und ALAMARTINE). Man muß sich jedoch fragen, ob nicht bei einem Teil dieser Fälle die Basedowsymptome ganz unabhängig von der Tumorbildung waren, z. B. bei dem Fall von KOCHER, der eine intensive Jodbehandlung durchgemacht hatte. Andererseits könnte auch einmal ein Krebs in einer schon vorher bestehenden Basedowstruma auftreten. Doch ist ein Zusammenhang mit der Geschwulst bei der Mehrzahl der Fälle nicht abzuleugnen, und zwar scheinen die Symptome der Hyperthyreose keineswegs von einer sekretorischen Leistung der Tumorzellen abhängig zu sein, wie LOEWY und HOLST meinen, da die gleichen Erscheinungen auch beim Sarkom beobachtet werden. Vielmehr ist eine durch den rasch wachsenden Tumor hervorgerufene Druckwirkung auf das Schilddrüsengewebe ausschlaggebend, denn durch die Kompression wird in kurzer Zeit das Kolloid der Schilddrüsenbläschen resorbiert und vermag so eine Thyreotoxikose zu erzeugen (MORI). Jedoch wird eine besondere Disposition des Organismus für die Ausbildung eines basedowähnlichen Symptomenkomplexes nötig sein.

Der Schilddrüsenkrebs hält sich in der Verteilung nach Altersstufen an das sog. „Krebsalter“, denn seine größte Häufigkeit fällt nach meinem Material in das 5. und 6. Jahrzehnt, die ungefähr gleich stark befallen sind. Von diesem Maximum fällt die Kurve nach beiden Seiten ab, jedoch steiler nach den früheren Altersstufen als nach den späteren. Im 3. Jahrzehnt sind Krebse jedenfalls recht selten, und die Krebse, die DEMME bei zwei Kindern gesehen haben will, waren, wie aus seiner Beschreibung zu schließen ist, Sarkome. DELORE sah Krebs bei 2 Knaben von 15 und 16 Jahren. Das weibliche Geschlecht ist ganz entschieden bevorzugt, was sich schon aus der EHRHARDTschen Zusammenstellung ergibt und durch das Berner Operationsmaterial bestätigt wird. Im Berner Sektionsmaterial überwiegen allerdings die Männer, aber nur, weil sie in der Sektionsstatistik überhaupt viel stärker vertreten sind als die Frauen.

β) Der Zylinderzellenkrebs.

Man könnte diese Form auch Adenokarzinom nennen, denn sie erinnert an entsprechende Krebse des Magens und Darms, aber für die Tumoren der

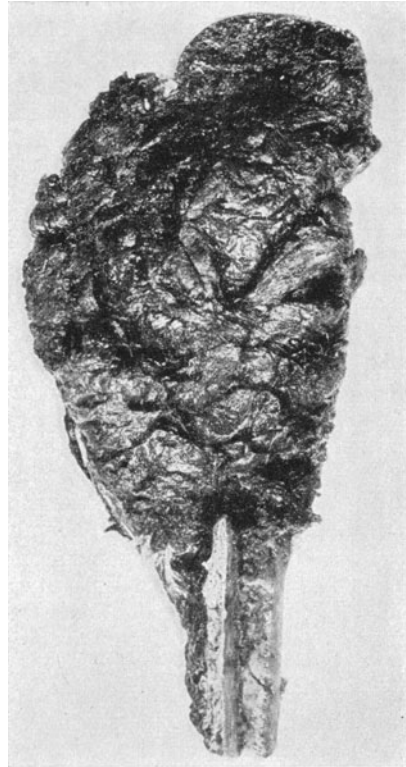


Abb. 80. Metastase eines Schilddrüsenkarzinoms im oberen Teil des Humerus.

Schilddrüse hat diese Benennung das Mißliche, daß sie begrifflich zu weit ist und manchmal auch für die wuchernde Struma und das metastasierende Adenom in Anwendung kommt, denn auch diese enthalten drüsige Formationen und können zum Karzinom hinüberleiten. Es ist also besser, die Form der Tumorzellen in den Vordergrund zu stellen, wobei gemeint ist, daß die zylindrischen Zellen vorwiegend Drüsenschläuche bilden, daß aber zugleich diese Schläuche nach ihrer Anordnung und ihrem Verhältnis zum Stroma den Typus des Drüsenkrebses widerspiegeln. BÉRARD und DUNET nennen diese Form tubulöses Epitheliom mit zylindrisch-kubischen Zellen.

Zylinderzellenkrebs der Schilddrüse sind bis jetzt nur in geringer Zahl beschrieben worden, so von W. MÜLLER, KAUFMANN, CORNIL, WÖFLER, HAHNE, M. B. SCHMIDT, FÜRER, v. EISELSBERG, EHRHARDT, CRONE, LYON, im ganzen etwa ein Dutzend Fälle. Doch findet sich nirgends außer bei WÖFLER, M. B. SCHMIDT und LYON ein genaueres Eingehen auf den histologischen Befund. Nach WÖFLER bildet das Zylinderepithel teils rundliche, teils längliche und spaltartige Drüsenblasen, welche Kolloid enthalten. Bei dem einen Falle waren die größeren Blasen durch „papilläre Vegetationen“, welche aber nach der Abbildung eher Faltungen des Epithels zu sein scheinen, stark eingengt, und bei dem anderen Fall gingen die Blasen allmählich in solide Zellstränge von geringer Breite über. M. B. SCHMIDT sah einen Knoten mit Zylinderzellschläuchen neben einem Knoten mit soliden Zellsträngen und LYON beschreibt kolloidhaltige Schläuche und Bläschen, die mit Zylinderepithel ausgekleidet waren, mit allmählichem Übergang in völlig solide Epithelstränge.

LANGHANS hat in seiner zweiten Arbeit über die epithelialen Strumen ebenfalls 2 Fälle von knotigen Strumen beschrieben, die sich durch ihr hohes Zylinderepithel auszeichneten. Letzteres bildete teils Bläschen, teils Schläuche, wobei die Zellen zum Teil Becherzellen ähnlich sahen, zum Teil eine starke Eosinophilie ihres basalen Abschnittes oder auch eine fleckige und fädige Anordnung des Protoplasmas zeigten. Im Lumen war blasses oder auch dunkel gefärbtes Kolloid zu finden. Über die Natur dieser beiden Fälle spricht sich LANGHANS nicht bestimmt aus, er sagt nur, daß sie den Verdacht erwecken, der kindlichen Schilddrüse näher als einem Krebs zu stehen. Doch war wenigstens bei dem einen Fall das klinische Bild des Krebses vorhanden (TH. KOCHER), und ich finde bei der Nachuntersuchung dieses Falles an einigen Stellen Anklänge an die wuchernde Struma. Den ersten Fall von LANGHANS halte ich für ein tubuläres Adenom mit sehr hellen (vielleicht fetthaltigen?) Zellen.

Nach meiner eigenen Erfahrung sind reine Zylinderzellenkrebs in der Schilddrüse jedenfalls außerordentlich selten, wenigstens habe ich nie einen Krebs gesehen, der ausschließlich aus Zylinderzellenschläuchen bestanden hätte und nach Art eines zylindrozellulären Magen- oder Darmkrebses infiltrierend in die Umgebung eingewachsen wäre. Hingegen sind mir neben anderen epithelialen Bildungen in bösartigen Strumen Stellen begegnet, die durchaus den Namen eines Zylinderzellenkrebses verdienten, sowohl nach der ganz unregelmäßigen, manchmal netzförmigen Anordnung der verzweigten Schläuche als nach der Menge des bindegewebigen Stromas (Abb. 81). Das Epithel hatte eine Höhe von 15–30 μ , die Kerne lagen mehr gegen die Basis des Zelleibes und lagen sehr dicht, wobei oft ganz schmale, dunkle Kerne zwischen die bläschenförmigen eingeschaltet waren. Zweimal sah ich derartige Schläuche in schmale und breite solide Epithelstränge übergehen (Abb. 82), so daß daraus das Bild eines ganz gewöhnlichen Carcinoma solidum entstand, und in einem anderen Fall mischten sich Herde von Zylinderzellschläuchen unter die breiten Stränge einer wuchernden Struma, um andererseits wieder in das Bild des Papilloms überzugehen. Mit der letzteren Form hat der Zylinderzellenkrebs überhaupt am meisten

Berührungspunkte, da auch für das Papillom zylindrische Epithelien charakteristisch sind und es auch in diesen Tumoren Stellen gibt, an denen Schläuche zahlreich sind. Auch WÖLFLEB betont, daß zwischen den papillären Cystoadenomen und den papillären Karzinomen kein essentieller, sondern nur ein gradueller Unterschied bestehe.

Einen merkwürdigen Befund konnte ich in einem Fall von Schilddrüsenkrebs erheben, den ich nach dem vorherrschenden Bild auch zu den Zylinderzellenkrebsen rechnen möchte (J.-Nr. 570, 1922). In einem weißlichen Strumaknoten eines 44jährigen Mannes finden sich stellenweise in einem reichlichen Bindegewebe ganz unregelmäßig verästelte Schläuche von niederem, einschichtigem Zylinderepithel, dessen dunkle Kerne vorwiegend basal gelagert sind. An vielen Stellen gehen die Schläuche in weite unregelmäßig geformte Hohlräume und kleine Zysten über, in denen nun das Epithel sich sehr oft in Falten legt und zum Teil auch den zylindrischen Charakter verliert, indem unter Vergrößerung des



Abb. 81. Zylinderzellenkrebs der Schilddrüse. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

Kernes und des Zelleibes mehr polyedrische Zellen mit reichlichem Glykogengehalt gebildet werden. Ferner kann das Epithel mehrschichtig werden, so daß ein breiter, oberflächlich höckeriger Epithelsaum das Lumen einengt, in welchem sich abgestoßene Epithelien und ein dünnes Kolloid befinden. Endlich kann es durch endständige Verschmelzung von Epithelfalten auch zur Bildung von Gitterfiguren kommen, oder es wird das Lumen bis auf einige schmale Spalten von dem vielschichtigen Epithel ausgefüllt. In einigen Hohlräumen finden sich auch Papillen. Kurz, es entsteht ein sehr mannigfaltiges Bild, das am ehesten an die krebsigen Wucherungen in den Milchgängen der Mamma erinnert.

Der Mutterboden der Zylinderzellenkrebse muß im Drüsenepithel gesucht werden. EHRHARDT hat zwar seine Verwunderung darüber ausgesprochen, daß in einem Organ, das niemals während seiner Entwicklung oder im post-fötalen Leben Zylinderzellen enthalte, überhaupt ein Zylinderzellenkrebs entstehen könne. Demgegenüber weist LANGHANS auf das normale Vorkommen des Zylinderepithels in der fötalen und kindlichen Schilddrüse hin, in welcher es die Stellen stärkster Zellwucherung kennzeichnet. Auch beim Erwachsenen

überzieht es die polsterartigen Wandverdickungen größerer Bläschen, in denen die Abschnürung junger Bläschen stattfindet (SANDERSON). Ferner ist uns das Zylinderepithel in den Anfangsstadien der Struma nodosa und im tubulären Adenom begegnet, und es besteht demnach gar keine Schwierigkeit, auch das Zylinderepithel bösartiger Geschwülste direkt vom wuchernden Drüsenepithel herzuleiten. Daß z. B. tubuläre Adenome in seltenen Fällen in krebsige Tumoren übergehen, halte ich für durchaus möglich, namentlich wenn sie erst in späteren Jahren angelegt werden. Auf der anderen Seite kommt auch ein Ursprung aus persistenten branchiogenen Kanälchen in Frage.

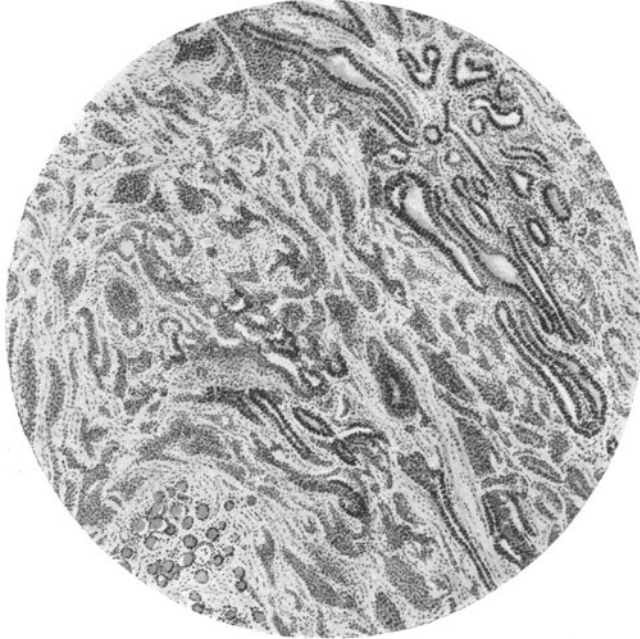


Abb. 82. Zylinderzellenkrebs der Schilddrüse mit Übergang der Schläuche in solide Zellstränge. Links unten einige Schilddrüsenbläschen. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

Makroskopisch hatten die in der Literatur aufgeführten Fälle von Zylinderzellenkrebs bald eine braun- oder graurötliche, bald eine mehr weißliche oder gelbliche Farbe, die Konsistenz war manchmal markig, die Abgrenzung oft unscharf. In dem Fall von FÜRER war der Tumor in den Kehlkopf eingewuchert, doch kommen auch zirkumskripte Knoten vor (WÖFLER, CRONE). Metastasen sind sowohl in den Lymphknoten (KAUFMANN, WÖFLER, HAHNE, LYON) als in den Lungen und Pleuren (CORNIL, HAHNE, FÜRER, CRONE, M. B. SCHMIDT) und Knochen (v. EISELSBERG, CRONE, M. B. SCHMIDT) gefunden worden. Die meisten Fälle betrafen ältere Personen, nur im Fall von CRONE trat der Tumor, der eine Wirbelsäulenmetastase mit Paraplegie verursacht hatte, bei einer 23 jähr. Frau auf.

γ) Der Plattenepithelkrebs.

Der Plattenepithelkrebs ist wohl die seltenste Form des Schilddrüsenkarzinoms und zugleich diejenige, welche dem normalen Schilddrüsenewebe am fremdesten ist. Gerade deshalb ist bei der Annahme eines primären Plattenepithelkrebses der Schilddrüse eine gewisse Vorsicht sehr am Platze, denn man

darf nie vergessen, daß die Plattenepithelkrebse der benachbarten Schleimhäute (Kehlkopf, Speiseröhre) oder auch branchiogene Karzinome der seitlichen Halsgegend sekundär auf die Schilddrüse übergreifen können. Vollständig einwandfrei sind deshalb nur diejenigen Fälle, bei welchen die Autopsie ein primäres Karzinom benachbarter Organe oder eine Metastasierung in die Schilddrüse ausschließen läßt. Immerhin bleiben auch bei Ausschaltung aller zweifelhaften Fälle einige übrig, welche als sicher primäre Schilddrüsentumoren gelten dürfen, und es heißt deshalb die Skepsis zu weit treiben, wenn WISSMER-KOWARSKY das Vorkommen des primären Plattenepithelkrebses in der Schilddrüse überhaupt nicht zugeben will.

Plattenepithelkrebse sind von FÖRSTER, KARST, LÜCKE, EPPINGER, BUSACHI, BRAUN, KAUFMANN, DEMME, WOLFENDEN, BUFNOIR und MILIAN, HERRENSCHMIDT (2 Fälle), SCHÄFER, BÉRARD und ALAMARTINE, RIBBERT, SCHMIDTMANN, ROEDER, REINSTALLER, BÉRARD und DUNET beschrieben worden. Der Fall von BRAUN war aber wahrscheinlich ein primärer Ösophaguskrebs, und auch bei dem EPPINGERSchen Fall, bei welchem der Tumor von der Schilddrüse bis zum Zwerchfell reichte und die ganze Dicke des Mediastinums durchsetzte, läßt sich wohl der Ausgangspunkt ebenso gut in der Thymus wie in der Schilddrüse suchen. Im Berner Institut wurden außer dem KAUFMANNschen Fall noch 2 weitere Fälle seziiert.

1. Fall. 50jähriger Mann (J.-Nr. 141. 1883). Klinische Diagnose: Struma maligna. Sektionsbefund: Schilddrüse sehr stark vergrößert. Beide Lappen sind zu einem ziemlich median liegenden Tumor verschmolzen, welcher mit der Haut am vorderen Pol stark verwachsen ist. Auf einem Querschnitt durch Tumor und Trachea ist nur noch an der rechten und hinteren Seite der Geschwulst normales Schilddrüsenewebe sichtbar. Alles übrige ist in eine weißliche, trübe, körnige, trockene Masse verwandelt, aus der sich einzelne kleine Pfröpfe herauspressen lassen. Die Kropfkapsel ist nirgends durchbrochen, dagegen ist die Neubildung von vorne her in die Trachea eingewuchert unter Zerstörung der Knorpelringe. In der Trachea dicht unterhalb des Ringknorpels vorragende Zapfen von Tumorgewebe. Trachealschleimhaut stark injiziert und mit Schleim belegt. In der linken Vena jugularis eine Vorwölbung durch Tumorgewebe, welches aber die Wand nicht durchbrochen hat. Die Lymphknoten des Halses sind geschwellt und zeigen auf der Schnittfläche das Bild des Krebses. Ösophagus normal. Mikroskopische Diagnose: Kankroid.

2. Fall. 34jährige Frau (J.-Nr. 318, 1901). Klinische Diagnose: Struma maligna. Sektionsbefund: Geschwulst rechts am Halse, durch die Haut durchbrochen und ulzeriert, mit dem Unterkiefer und dem rechten Schilddrüsenlappen fest verwachsen. In letzterem weißliches, markiges Gewebe, welches am oberen Pol mit der Umgebung fest verwachsen ist. Schnittfläche trocken, körnig. Metastasen in den rechtsseitigen Zervikal- und Supraklavikularlymphknoten. Mundhöhle, Pharynx und Ösophagus normal. Rechte Plica aryepiglottica verdickt, ödematös, aber nicht ulzeriert. Mikroskopischer Befund: Typisches Kankroid mit Stachelzellen, Schichtungskugeln und deutlicher Verhornung. Ein sehr großer Teil des Tumorgewebes ist nekrotisch. In den Randpartien infiltriert dasselbe mit schmalen Strängen das Schilddrüsenewebe, das hochgradig sklerotisch ist und nur noch ganz kleine, atrophische Läppchen besitzt. Nur einzelne Adenomknoten mit kleinen Bläschen sind noch gut erhalten. An anderen Stellen infiltriert das Tumorgewebe die quergestreifte Muskulatur, es ist auch in kleine Venen eingewachsen.

Das makroskopische Bild des Plattenepithelkrebses zeigt gegenüber anderen Schilddrüsenkrebsen namentlich eine auffallend trockene, krümelige Beschaffenheit der Schnittfläche, aus der sich manchmal gelblichweiße, komedonenartige Pfröpfe auspressen lassen. Im Innern kommen Nekrosen und Verkalkungen, aber auch Erweichungshöhlen vor. Die Konsistenz ist im allgemeinen derb, die Schilddrüsenkapsel kann noch unversehrt oder bereits durchwuchert sein, und so sehen wir Verwachsungen mit der Muskulatur und manchmal ein Einwuchern in Larynx, Trachea und Ösophagus (WOLFENDEN, HERRENSCHMIDT, SCHÄFER, SCHMIDTMANN, REINSTALLER, eigener Fall 1) oder einen Durchbruch durch die Haut mit Arrosion von Sternum und Klavikula (KAUFMANN). Der Sitz des Tumors scheint häufiger links zu sein als rechts.

Mikroskopisch kommen alle Abstufungen vom mehr indifferenten Plattenepithelkrebs bis zum vollentwickelten, stark verhornenden Kankroid vor. Stachelzellen sind oft sehr schön ausgebildet (KAUFMANN, SCHMIDTMANN, BUSACHI, BÉRARD und ALAMARTINE, REINSTALLER), verhornte Kankroidperlen scheinen jedoch selten zu sein. HERRENSCHMIDT beschreibt in seinem 1. Fall eine Parakeratose, in seinem 2. Fall sah er einen Übergang der Plattenepithelstränge in Drüsenschläuche. Er hält seine beiden Fälle für Basalzellenkrebs. Das bindegewebige Stroma zeigt oft starke entzündliche Infiltration, und das Wachstum erfolgt infiltrativ zwischen den Schilddrüsenbläschen und im anstoßenden Gewebe.

Entstehung. Die meisten Autoren haben eine Entstehung des Kankroids durch Metaplasie des Schilddrüsenepithels in mehrschichtiges Plattenepithel abgelehnt. Immerhin meint HERRENSCHMIDT für seinen 2. Fall einen Ausgang von Basalzellen des Drüsenepithels annehmen zu dürfen, indem er diesen Tumor den KROMPECHERSchen Basaliomen der Speicheldrüsen an die Seite stellt. Doch ist mir das Vorkommen von Basalzellen in der Schilddrüse mehr als fraglich, da hier ja auch eine Membrana propria fehlt. Auch MASSON tritt für eine Metaplasie des Drüsenepithels in Plattenepithel ein, indem er an die Fähigkeit des Ductus thyreoglossus, Plattenepithel zu bilden, erinnert (metaplastisches Plattenepithelkarzinom von BÉRARD und DUNET).

Die meisten Autoren, welche sich die Frage nach dem Ursprung der Plattenepithelkrebs vorgelegt haben, nehmen ihre Zuflucht zu der COHNHEIMSchen Theorie der versprengten Keime (heterotopes Plattenepithelkarzinom von BÉRARD und DUNET). So meint EHRHARDT, es liege ein versprengter Keim des Integuments vor, ebenso nehmen BÉRARD und ALAMARTINE einen Ursprung von ektodermalen Einschlüssen an. SCHÄFER denkt an versprengte ektodermale Keime der Mundschleimhaut, TH. KOCHER an den Ductus thyreoglossus und HERRENSCHMIDT, SCHMIDTMANN und ROEDER an das Epithel der Kiementaschen. Nach der letzteren Auffassung wären also die Plattenepithelkrebs branchiogener Natur. Ob das von BONNEL beschriebene Branchiom der Schilddrüse hierher gehört, kann ich nicht mit Sicherheit beurteilen.

Mir scheint, daß der branchiogene Ursprung zwar für manche Fälle zutreffen mag, und zwar hauptsächlich für solche, bei denen der Krebs stark lateral, mehr außerhalb als innerhalb der Schilddrüse liegt und histologisch dem gewöhnlichen branchiogenen Karzinom gleicht, d. h. sehr breite, oft zentral ausgehöhlte Stränge ohne Verhornung zeigt. Die typischen, mehr zentral in den Seitenlappen und im Isthmus gelegenen Kankroide mit starker Verhornung sind wohl eher von Plattenepithelnestern abzuleiten, welche in der Schilddrüse nicht ganz selten im Interstitium oder mitten in den Läppchen angetroffen werden (KLOEPPPEL). Auch ich habe solche Nester in Schilddrüsenläppchen gesehen, einmal auch kleine, partiell mit Plattenepithel ausgekleidete Zysten. Wahrscheinlich stammen diese Nester vom Ductus thyreoglossus ab, der ja in seinen oberen Abschnitten auch Plattenepithel zu bilden vermag.

Ich erwähne hier noch einen Fall von Kankroid in der Wand einer Zyste des Ductus thyreoglossus, den ich der Mitteilung von Frl. Pd. Dr. GERTZOWA (aus der Prosektur des Kantonsospitals St. Gallen) verdanke.

Es handelte sich um eine 60jährige Frau, die seit Jahren eine Anschwellung in der Submentalgegend zwischen Zungenbein und Schildknorpel hatte. In der letzten Zeit stärkeres Wachstum unter Schmerzen. Die operierte, aufgeschnittene Zyste zeigte an einer Stelle eine derbe Verdickung ihrer Wand. Mikroskopisch war die Zyste größtenteils von einem zweischichtigen, kubischen oder zylindrischen Epithel ausgekleidet, das jedoch stellenweise in ein sehr dickes, unregelmäßiges Plattenepithel mit großen, verklumpten Kernen überging. An der Stelle der Verdickung der Zystenwand fand sich ein typisches Kankroid mit Stachelzellen und verhornenden Schichtungskugeln, wobei die Epithelstränge des Tumors mit dem Plattenepithel der Zystenwand in Verbindung standen.

Bei den Plattenepithelinseln in Adenomknoten, welche vielleicht auch zum Ausgangspunkt von Krebsen werden können, handelt es sich freilich nach meiner Ansicht nicht um Überreste des Ductus thyreoglossus, sondern um eine Metaplasie des entdifferenzierten Drüsenepithels in Plattenepithel.

Metastasenbildung auf dem Lymphwege ist von LÜCKE, KAUFMANN, WOLFENDEN, HERRENSCHMIDT, SCHMIDTMANN und mir (Fall 1 und 2) gesehen worden. Es schwellen die seitlichen zervikalen und manchmal auch die supraklavikulären Lymphknoten an.

Fast alle Fälle von Plattenepithelkrebs der Schilddrüse betreffen Personen zwischen dem 40. und 60. Jahr. Eine interessante Ausnahme macht der Fall von SCHMIDTMANN (10jähriger Knabe). Das männliche Geschlecht ist häufiger als das weibliche befallen (2:1), soweit die geringe Zahl der bisher bekannten Fälle ein Urteil zuläßt.

5. Die *Parastruma maligna* (LANGHANS).

Parastrumen sind Tumoren der Epithelkörperchen, und ihre Besprechung gehört streng genommen in das Kapitel, welches von den Parathyroideae handelt. Aber da versprengte Zellhaufen der Parathyroideae nach MICHAUD, GETZOWA, KLOEPEL auch mitten in der Schilddrüse vorkommen, so ist theoretisch die Möglichkeit vorhanden, daß in der Schilddrüse selbst Tumoren vom Bau der Epithelkörperchen auftreten. LANGHANS hat denn auch 4 Tumoren beschrieben, die er von den Epithelkörperchen ableitet, und ebenso rechnet er hierher 5 Fälle, die schon früher von TH. KOCHER jun. als glykogenhaltige Strumen beschrieben worden waren. Weitere Fälle von intrathyreoidaler *Parastruma* haben BÉRARD und ALAMARTINE, GUSSIO, ZEHBE, WISSMER-KOWARSKY und JÄGER beobachtet, während DE QUERVAIN einen primär extrathyreoidalen Tumor, den er als *Parastruma maligna aberrata* bezeichnet, beschrieben hat. Ob die Fälle von BENJAMINS und HULST hierher gehören, erscheint zweifelhaft.

Das makroskopische Bild der als Parastrumen beschriebenen Tumoren unterscheidet sich nicht wesentlich von dem der wuchernden Struma: Große Knoten mit flachen Höckern, die auf der Schnittfläche groblappig gebaut sind, ein graurotes oder grauweißes Parenchym, das etwas trüben Saft abstreifen läßt und ein Stroma von anastomosierenden, bindegewebigen Septen, das manchmal Verkalkungen aufweist. Auch Nekrosen können eingestreut sein.

Die epithelialen Bildungen, denen man bei der mikroskopischen Untersuchung begegnet, erinnern stark an die wuchernde Struma. Große polyedrische Felder von 300—500 μ Durchmesser, und meist breite, manchmal radiär gestellte Stränge, welche von sinusoiden Kapillaren umhüllt sind, dann gitterförmig durchbrochene Felder, deren kleine rundliche Lumina mit Kolloid oder Muzin gefüllt sind, ferner größere kolloidhaltige Bläschen und endlich gewundene Kanälchen, die ausnahmsweise sogar Papillen entwickeln (LANGHANS, ZEHBE, WISSMER-KOWARSKY).

Großes Gewicht legt LANGHANS auf den Charakter der Zellen. Zwar gibt es Felder und Stränge, die aus kleinen polyedrischen Zellen ohne deutliche Zellgrenzen bestehen, mit dichtem Protoplasma und kleinen runden Kernen von 8—10 μ Durchmesser, aber die für die *Parastruma* typischen Stellen sind aus ganz hellen großen Zellen mit äußerst scharf hervortretenden Grenzlinien aufgebaut (Abb. 83). Die außen gelegenen Zellen sind oft zylindrisch, die inneren polyedrisch, die Kerne sind ungleich groß, Riesenkerne mit kugeligen Zusammenballungen des Chromatins sind keine Seltenheit, ferner Zellen mit mehreren kleinen Kernen. ZEHBE beschreibt auch Mitosen. Die durchsichtige Beschaffenheit des Protoplasmas beruht auf seinem Reichtum an Glykogen (Abb. 84),

das in größeren und kleineren Kugeln oder Stäbchen im Zelleib liegt und sich, allerdings spärlicher, auch in den dunklen Zellen und in den kubischen Zellen der Drüsenbläschen vorfindet. Die oben erwähnten Drüsenkanäle besitzen ein hohes, helles Zylinderepithel, das ebenfalls glykogenhaltig ist und sich namentlich durch die Lage der Kerne am freien Pol auszeichnet. Über die Anwesenheit von Fett macht LANGHANS keine Angaben, in dem Falle von JAEGER fehlte es. Ich selbst fand in einer großen, intrathorazisch gelegenen Parastruma nur geringe Mengen Fett.

LANGHANS führt nun für seine Ansicht, daß die beschriebenen Tumoren von den Epithelkörperchen abstammen, hauptsächlich den Glykogengehalt und die helle Beschaffenheit eines großen Teils der Zellen, sowie die polständige

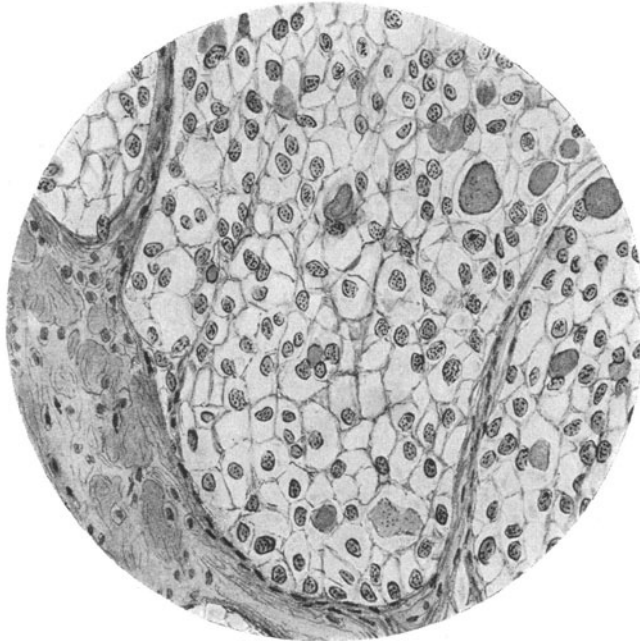


Abb. 83. Parastruma. Große, helle Tumorzellen mit scharfen Zellgrenzen. (Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

Lagerung der Kerne in den Kanälchen ins Feld. Die hellen Zellen würden den wasserhellen Zellen (GETZOWA) der Epithelkörperchen, die dunklen den kleinen synzytiumartigen Elementen der Epithelkörperchen entsprechen, und ZEHBE will außerdem noch oxyphile Zellen in den Tumoren entdeckt haben.

Nach diesen Merkmalen glaubt LANGHANS, die so gebauten Tumoren mit Bestimmtheit auf die Epithelkörperchen zurückführen zu können, doch trägt er gewisse Bedenken, seine Auffassung auf alle Teile der Tumoren auszudehnen. Denn wie schon TH. KOCHER jun. auf die Übergänge nach dem WÖFLERSchen fötalen Adenom und der wuchernden Struma hingewiesen hatte, so gibt auch LANGHANS die Ähnlichkeit gewisser Stellen mit der wuchernden Struma oder dem kleinfollikulären Adenom durchaus zu und meint deshalb, daß eine Beteiligung der Schilddrüse an der Geschwulstbildung nicht ausgeschlossen sei und daß vielleicht eine Art Misch tumor vorliege. Gegen eine solche Ansicht spricht jedoch, daß eine scharfe Trennung zwischen den beiden Anteilen nicht besteht, indem die den Epithelkörperchen ähnlichen Stellen ganz allmählich in die

schilddrüsenähnlichen Bildungen übergehen. Ferner fragt es sich, ob der Glykogengehalt und die Lagerung der Kerne absolut beweisend sind für die Ableitung der Geschwülste von den Epithelkörperchen.

Was den ersten Punkt betrifft, so muß ich ihn ebenso wie BÉRARD und DUNET verneinen, denn wir wissen heutzutage, daß das Glykogen in ganz beliebigen epithelialen Tumoren, z. B. in Mamma- und Prostatakrebsen, in sehr großen Mengen auftreten kann und daß es auch in Schilddrüsenadenomen und wuchernden Strumen durchaus nicht immer fehlt, sondern manchmal sogar recht reichlich aufgestapelt wird. Hand in Hand mit seinem Auftreten geht die Aufhellung des Protoplasmas. Und auch der zweite Punkt ist nicht

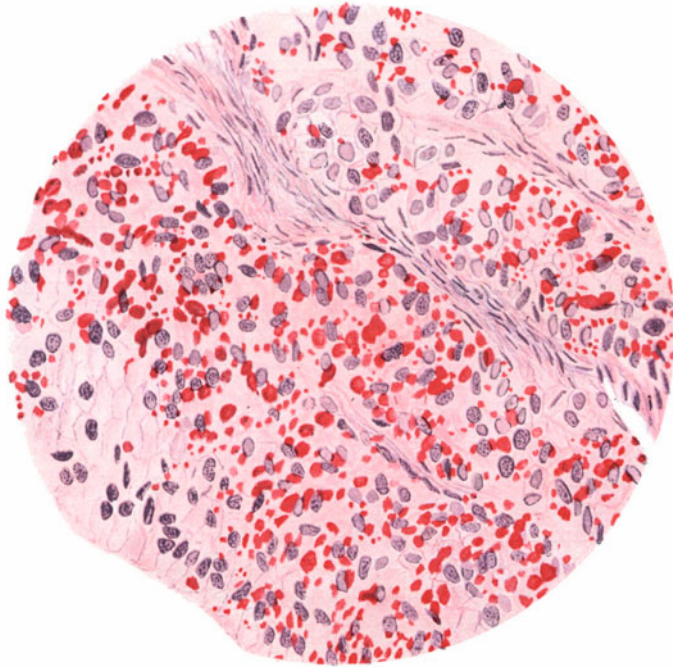


Abb. 84. Parastruma. Glykogenfärbung nach Best. (Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

ausschlaggebend, denn LANGHANS erwähnt, daß er die gleiche Lagerung der Kerne auch in einer typischen wuchernden Struma gesehen habe, was ihn dann freilich veranlaßt, hier die Beteiligung eines Epithelkörperchens an der Geschwulstbildung anzunehmen.

Vergleichen wir die LANGHANSschen Parastrumen mit den von den normal gelagerten Epithelkörperchen ausgehenden Tumoren, wie sie von ERDHEIM, MAC CALLUM, VEREBÉLY u. a. beschrieben worden sind, so ergibt sich allerdings eine weitgehende Übereinstimmung. Hier wie dort die hellen glykogenhaltigen Zellen, Anordnung derselben in Strängen, manchmal auch Lumenbildung und Kolloidsekretion. Nur die oxyphilen Zellen sind in den intrathyreoidalen Tumoren in der Regel nicht vertreten, einzig ZEHBE erwähnt ihr Vorkommen, aber auch sie kommen ja in der normalen Schilddrüse und in ihren Adenomen vor (s. S. 193).

Offenbar begegnen wir auf der Suche nach dem Ursprung dieser Tumoren ähnlichen Schwierigkeiten, wie sie neuerdings bei den GRAWITZschen Nieren-

tumoren aufgetaucht sind, mit welchen ja die Parastrumen auch mikroskopisch infolge ihrer hellen glykogenhaltigen Zellen mannigfache Berührungspunkte besitzen. Wie dort ganz ähnlich gebaute Tumoren wahrscheinlich von der Nebenniere wie von der Niere geliefert werden können, so ist es durchaus möglich, daß auch in der Schilddrüsengegend derartige Tumoren sowohl vom Schilddrüsengewebe selbst als von den Epithelkörperchen ausgehen. Denn wie Niere und Nebenniere aus dem Mesoderm abstammen und vielleicht ein frühzeitig ausgeschalteter Mesodermkeim den Ausgangspunkt für die GRAWITZschen Tumoren abgibt (GERLACH), so ist es denkbar, daß Schilddrüse und Epithelkörperchen, die beide aus dem Entoderm des Kopfdarms hervorgehen, ganz ähnliche oder sogar gleich gebaute Geschwülste hervorbringen, sofern diesen die Fähigkeit zur Glykogenspeicherung innewohnt. Immerhin möchte ich mich dahin aussprechen, daß Tumoren, welche vorwiegend das Bild der wuchernden Struma zeigen mit verhältnismäßig wenig hellen Zellen, thyreogener Natur sein dürften, während andererseits das Vorwiegen der hellen Zellen und namentlich auch die Anwesenheit vieler oxyphiler Zellen zwischen den hellen Strängen für die parathyreoidale Genese spricht. Unter Umständen wird auch die Lage der Tumoren zur Entscheidung herangezogen werden können, z. B. wird bei kleinen Tumoren die Lage am unteren Pol oder an der hinteren Kante der Seitennappen für den Ursprung von einem Epithelkörperchen sprechen, besonders wenn letzteres an entsprechender Stelle fehlt. In dem JÄGERSchen Fall entsprach die Stelle des Tumors dem linken oberen Epithelkörperchen.

Daß die Parastrumen öfters bösartige Eigenschaften besitzen, geht aus dem mikroskopisch nachweisbaren Einbruch in Venen (TH. KOCHER, LANGHANS), aus der Verwachsung mit der Luftröhre (TH. KOCHER) und der Metastasenbildung auf dem Lymph- und Blutwege (TH. KOCHER, LANGHANS, WISSMER-KOWARSKY, eigene Beobachtung) hervor. Unter den hämatogenen Metastasen stehen diejenigen in den Lungen im Vordergrund, ich sah in ihnen sowie in den Lymphknotenmetastasen auch massenhaft Glykogen. Hingegen vermißte LANGHANS das Glykogen in einer Metastase in der Skapula, dafür war hier von den Tumorzellen sehr viel Muzin gebildet worden.

Die von abgeirrten Epithelkörperchen ausgehenden Parastrumen liegen seitlich unter dem Sternokleidomastoideus in der Karotisregion, ganz unabhängig von der Schilddrüse, oder auch im Mediastinum, wo ja versprengte Epithelkörperchen nicht so selten zu finden sind. In dem Falle von DE QUERVAIN war ein Rezidiv mit der Schilddrüse sekundär verwachsen, ferner waren Metastasen in den Supraklavikularlymphknoten, in den Lungen und in der Leber vorhanden. BÉRARD und ALAMARTINE weisen darauf hin, daß juxta-thyreoidale Parastrumen die Schilddrüse zusammendrücken oder verdrängen, die Speiseröhre und den Rekurrens komprimieren.

Interessant ist, daß in dem 2. Fall von JAEGER nach der Exstirpation der Parastruma eine postoperative Tetanie ausbrach, welche durch Organotherapie behoben wurde. Hier liegt es nahe, dem Tumor eine spezifische Funktion zuzuschreiben, wobei freilich die übrigen Epithelkörperchen entweder insuffizient oder vielleicht gar nicht vorhanden waren.

II. Bindsbstanz- und Gefäßgeschwülste.

Von den Tumoren, welche sich vom Stroma der Schilddrüse ableiten lassen, sind uns nur die bösartigen Formen mit unvollkommener Gewebsreife besser bekannt, während die gutartigen, ausgereiften Typen zu den größten Seltenheiten gehören. Sicher festgestellt ist bloß das Fibrom. NAMISLO hat allerdings auch

einen Fall von Fibromyxom beschrieben, aber meines Erachtens ist die Natur dieses Tumors keineswegs abgeklärt, da nur eine Probeexzision untersucht werden konnte. Reine Myxome, Lipome, Chondrome, Osteome, Angiome sind meines Wissens in der Schilddrüse noch nie beobachtet worden, womit natürlich nicht gesagt sein soll, daß die Gewebsarten dieser Tumoren in der Schilddrüse gar nicht vorkommen, aber dann handelt es sich entweder, wie wir schon gesehen haben, um metaplastische Vorgänge in Adenomen, deren Drüsengewebe allmählich untergeht, oder es liegt ein Misch tumor vor, in welchem mehrere der genannten Gewebe als Teile eines selbständigen Keimes vertreten sind. Im ersten Falle liegt selbstverständlich keine echte Tumorbildung von seiten des Stromas vor, und wenn man von Struma fibrosa oder ossea spricht, so darf diese veraltete Bezeichnung nicht im Sinne eines primären Fibroms oder Osteoms ausgelegt werden.

a) Gutartige Bindsbstanzgeschwülste.

Das Fibrom.

Echte Fibrome der Schilddrüse gehören zu den größten Seltenheiten, denn in der Literatur sind bis jetzt nur 2 Fälle beschrieben. Bei beiden handelte es sich um ältere Personen.

Bei dem Falle von WÖFLER fanden sich in der Schilddrüse eines 56jährigen Mannes mehrere haselnuß- bis walnußgroße, weißgelbliche, glänzende Knoten von derber Konsistenz und scharfer Begrenzung. Histologisch setzten sich die Knoten aus typischem Bindegewebe zusammen, das allerdings an gewissen Stellen so zellreich war, daß es mehr die Bezeichnung eines Fibrosarkoms verdiente. Die Vaskularisation war relativ spärlich und Drüsengewebe war nirgends zu entdecken.

Während es sich hier offenbar um multiple kleine Fibrome handelte, stellt der zweite Fall, von DELORE und OURMANOFF beschrieben, ein kindskopfgroßes solitäres Fibrom bei einer 64jährigen Frau dar. Der Tumor, der innerhalb 3 Monaten entstanden war und starke Schluckbeschwerden verursacht hatte, saß auf der rechten Seite des Halses und hatte die Luftröhre nach links verschoben. Bei der Operation ließ sich der Tumor bis auf eine mit der Trachea verwachsene Stelle gut auslösen, die größeren Gefäße waren in tiefe Furchen an der Oberfläche des Tumors eingegraben. Die Oberfläche des sehr derben, gut abgekapselten Tumors war im übrigen glatt, seine Schnittfläche weißrötlich, ähnlich einem „Uterusfibrom“. Histologisch fanden sich verhältnismäßig junge, in unregelmäßigen Bündeln angeordnete Spindelzellen. Die Diagnose lautete auf Fibrom, da aber von Interzellulärsubstanz gar nichts erwähnt ist, so scheint mir hier nach dem raschen Wachstum des Tumors und der histologischen Struktur eher ein Fibrosarkom vorgelegen zu haben.

Ich selbst habe niemals ein Fibrom der Schilddrüse gesehen. Die „diffusen Fibrome“, die DELORE in den Kreis seiner Betrachtungen zieht (Fälle von DE RICARD und TAILHEFER) gehören meines Erachtens nicht zu den echten Geschwülsten, sondern zu den chronischen Entzündungen.

b) Bösartige Bindsbstanz- und Gefäßgeschwülste.

1. Das Sarkom.

Nach der heute allgemein gültigen Auffassung dürfen als Sarkome nur Tumoren bezeichnet werden, welche den unausgereiften Binde- und Stützsubstanzen (nach VIRCHOW dem embryonalen Bindegewebe) entsprechen,

sie müssen also dem Stroma entsprossen sein. Die durch diese Definition gegebene Abgrenzung der Sarkome stößt jedoch gerade in der Schilddrüse oft auf große Schwierigkeiten, weil es erstens selten gelingt, den Ausgangspunkt eines Sarkoms sicher festzustellen und weil zweitens die epithelialen Tumoren mit ihrem oft sehr spärlich entwickelten Stroma sich stark dem Aussehen der Sarkome nähern können (pseudosarkomatöse Tumoren). EWING hat deshalb wohl Recht, wenn er den Verdacht äußert, daß viele in der Literatur beschriebene Fälle von Sarkom epithelialen Ursprungs waren. Ich vermute namentlich, daß trabekuläre Adenome und wuchernde Strumen, bei denen es nicht zur Bläschenbildung gekommen war, oft mit Sarkomen verwechselt worden sind, und das alveoläre Sarkom WÖLFLEERS halte ich mit EWING für einen epithelialen Tumor (wuchernde Struma). Auf der anderen Seite geht jedoch EWING wohl zu weit, wenn er sagt, daß das Vorkommen des echten Sarkoms in der Schilddrüse des Menschen noch des Beweises bedürfe, denn der Ausgang vom Stroma ist für manche Tumoren doch nicht in Zweifel zu ziehen.

An Ort und Stelle verursachen die Sarkome eine mehr oder minder starke Vergrößerung der Schilddrüse, doch sind sie zunächst fast immer auf einen Lappen beschränkt und greifen erst später auf den Isthmus und die andere Seite über. Umschriebene Knoten werden bei ihnen viel seltener beobachtet als bei den bösartigen epithelialen Tumoren, meistens infiltrieren sie diffus das Schilddrüsengewebe. Es gibt zwar Sarkome, auf deren Schnittfläche noch ganz deutlich die Umrisse eines einstigen Adenomknotens erkennbar sind, aber das sarkomatöse Gewebe hat den Knoten ersetzt und ist durch dessen Kapsel in die Umgebung vorgedrungen. Wie schon C. KAUFMANN richtig bemerkt, ist die Schnittfläche ziemlich gleichmäßig glatt und ziemlich durchsichtig und es läßt sich nur wenig klarer Saft abstreifen. Die Farbe ist grauweißlich oder grau-rötlich, doch können Blutungen und gelbe nekrotische Herde der Schnittfläche ein sehr buntes Aussehen verleihen. Manchmal wird auch das gleichmäßige Aussehen des Tumorgewebes durch Bindegewebszüge unterbrochen, ferner können Adenomknoten oder Teile von solchen im Sarkomgewebe eingeschlossen sein oder es sind Erweichungszysten eingestreut, die mit blutigem oder bräunlichem Inhalt gefüllt sind. Die Konsistenz richtet sich nach dem Zellreichtum des Tumorgewebes, sie kann sehr weich, andererseits aber auch recht derb sein. Bei den weichen Sarkomen nähert sich die Beschaffenheit der Schnittfläche den epithelialen Tumoren.

In späteren Stadien durchwuchern die Sarkome ähnlich wie die Karzinome die Schilddrüsenkapsel, sie können die Haut durchbrechen, die Muskulatur infiltrieren, mit Trachea und Ösophagus verwachsen und in diese Organe einwachsen. WÖLFLEER sah sogar einen Einbruch in Pharynx und Larynx und häufig ist ein Einwuchern in die großen Venen. So sah ich wiederholt Geschwulst-thromben in der Vena jugularis, Vena anonyma und Vena cava sup. Einmal war der Thrombus sogar bis in den rechten Vorhof vorgedrungen. Nicht ganz selten ist die intrathorakale Lage der Sarkome, sei es, daß sie vom unteren Schilddrüsenpol ins Mediastinum einwachsen oder von einem substernal gelegenen Kropfknoten ausgehen. Auch retropharyngeale Lagerung kommt vor (BUCHMANN).

Nach dem histologischen Bilde lassen sich die Sarkome in verschiedene Gruppen und Untergruppen einteilen.

a) Sarkome ohne Interzellularsubstanz.

Diese fast rein aus Zellen zusammengesetzten Sarkome, welche eine weiche Konsistenz und eine graue bis graurote Farbe besitzen, verbinden mit dem primitivsten Zustand der Differenzierung die stärkste Wucherungsfähigkeit. Je nach der Form der Zellen lassen sich unterscheiden:

Spindelzellensarkome. Es sind solche von C. KAUFMANN, ROSE, BRAUN, BERRY, EHRHARDT, W. MÜLLER, PLOENNIES, RABÉ, HEDINGER, CHAMBERS, SCHILLER, SEIFFERT, WÖFLER, WISSMER-KOWARSKY, BUCHMANN beschrieben worden und auch ich habe solche gesehen. Die Spindelzellen sind meistens groß, besitzen längliche und ovale Kerne mit mehr oder minder zahlreichen Mitosen und einen spitz auslaufenden, manchmal längsgestreiften Zelleib. Die Zellen sind in unregelmäßig verflochtenen Bündeln angeordnet (Abb. 85), welche unscharf voneinander abgegrenzt sind. Interzellulärsubstanz fehlt an den meisten Stellen ganz, doch kommen hier und da durch Abscheidung von kollagenen Fasern Übergänge zum Fibrosarkom vor. Charakteristisch ist die spaltförmige Gestalt der Blutgefäße, welche letztere meistens nur aus Endothel

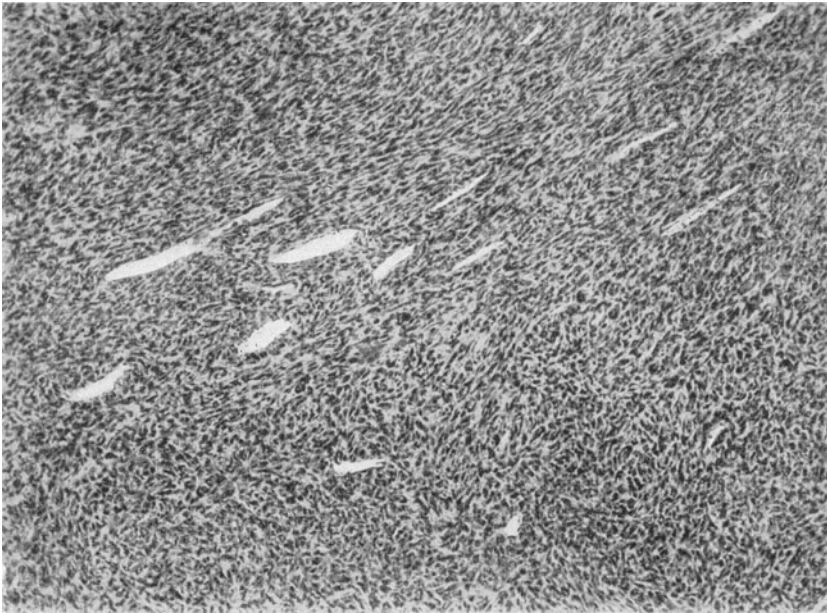


Abb. 85. Spindelzellensarkom der Schilddrüse mit spaltförmigen Gefäßen.
58jähriger Mann. (Vergr. 80fach.)

bestehen und selten von etwas Bindegewebe begleitet sind. Spindelzellensarkome mit kavernöser Erweiterung der Blutgefäße haben BRAUN, WÖFLER, SOCIN und SCHILLER gesehen.

Das Wachstum ist infiltrativ und erfolgt im interstitiellen Gewebe der Adenomknoten und des normalen Schilddrüsengewebes. Die Drüsenbläschen werden dabei auseinandergedrängt, aus ihrem normalen Verbandsverbande abgesplittert und gehen schließlich zugrunde.

Polymorphzellige Sarkome. Sie sind nach meiner Erfahrung die häufigsten Schilddrüsensarkome, werden aber selten unter der obigen Bezeichnung beschrieben (GATTI, HUECK), sondern mit Vorliebe den Rundzellensarkomen zugezählt. Letzteres ist jedoch durchaus nicht gerechtfertigt, denn die Polymorphie der Zellen schafft ein ganz anderes Bild, als wir es in dem einförmig gebauten Rundzellensarkom zu sehen gewohnt sind. Hingegen können in manchen Teilen dieser Sarkome die Spindelzellen vorwiegen (HEDINGER). Nicht nur die Gestalt, sondern auch die Größe wechselt fast von Zelle zu Zelle, verschieden

sind die Menge des Protoplasmas, die Form und Größe der Kerne und ihr Chromatingehalt. Regressive Veränderungen an den Kernen, z. B. Karyorrhexis oder Chromatinverklumpung sind etwas häufiges, andererseits deuten aber auch zahlreiche, oft atypische Mitosen auf rasches Wachstum hin. Ferner sind auch mehrkernige Zellen in manchen dieser Sarkome keine Seltenheit, doch sind sie nicht so zahlreich, daß man von einem Riesenzellensarkom sprechen könnte. Manchmal findet man geringe Mengen Glykogen und Fett in den Zellen. Interzellularsubstanz kommt hier noch weniger zur Ausbildung als bei den Spindelzellensarkomen, jedoch ist oft eine sehr beträchtliche Infiltration mit Lympho- und Leukozyten vorhanden, so daß man stellenweise ein Granulationsgewebe vor sich zu haben glaubt. Die Gefäße sind spaltförmig wie beim Spindelzellensarkom und besitzen eine sehr dünne Wand. Das Wachstum des polymorphzelligen Sarkoms erfolgt in den Interstitien des Drüsengewebes.

Sind nun die Gefäße stellenweise zahlreicher vertreten, so können durch sie die Tumoren in anastomosierende Stränge abgeteilt werden, so daß ähnliche Bilder wie in einem trabekulären Adenom oder in einer wuchernden Struma ohne Follikel entstehen. Doch sind in den zuletzt genannten epithelialen Tumoren die Zellen meistens viel regelmäßiger in Form und Größe und stehen in festerem Verband als bei den Sarkomen, und dann ist bei den Sarkomen der Zusammenhang zwischen Tumorzellen und Gefäßendothelien viel inniger als in den epithelialen Geschwülsten. In letzteren löst sich das Endothel bei der Fixation leicht vom Epithel ab, während im Sarkom die Tumorzellen am Endothel der Gefäße haften. So wird es also im allgemeinen nicht schwer halten, die Unterscheidung zu treffen, doch gebe ich zu, daß in gewissen Sarkomen die Ähnlichkeit der Tumorzellen mit Epithelien sehr groß ist, ohne daß man aber in der Lage wäre, den Beweis für einen epithelialen Ursprung zu erbringen.

Riesenzellensarkome. Ich habe vorhin erwähnt, daß in den polymorphzelligen Sarkomen Riesenzellen keine Seltenheit sind, sie können aber so reichlich auftreten, daß sie zum vorherrschenden Bestandteil werden. Ich selbst habe nie einen derartigen Tumor gesehen, doch sind einige Fälle von anderen Autoren (WÖLFELER, BOECKEL, HERB, SEIFFERT, NADAL, EHRHARDT, KRÜCKMANN, VAN RIJSSEL) beobachtet worden. Die Riesenzellen besitzen zahlreiche in der Mitte gelegene, rundliche Kerne und entsprechen somit dem Osteoklastentypus. Manche Autoren vergleichen sie freilich mit Myeloplaxen, was heutzutage nicht mehr zutreffend erscheint. In einem Falle KRÜCKMANN'S enthielten die Riesenzellen Blutpigment und Glykogen und zeigten den LANGHANS'schen Typus, weshalb sie KRÜCKMANN als Fremdkörperriesenzellen deutet und diesen Fall nicht zu den echten Riesenzellensarkomen zählt. Die einkernigen Zellen zwischen den Riesenzellen haben eine ovale oder spindelige Form und die Gefäße sind spärlich. Wie in anderen Riesenzellensarkomen, so gehen auch hier die Riesenzellen aus den einkernigen Zellen durch wiederholte amitotische Kernteilung hervor.

Rundzellensarkome. Sie sind entschieden viel seltener als die spindel- und polymorphzelligen Sarkome, und wenn sie in früheren Jahren verhältnismäßig oft beschrieben worden sind, so beruht dies sicher zum Teil auf einer Verwechslung mit kleinzelligen epithelialen Tumoren, namentlich mit wuchernden Strumen. In der älteren Literatur sind Fälle von BRAUN, ALBERT, H. BIRCHER, C. KAUFMANN, SOCIN, WESSEL, PAGET, EHRHARDT, ROUX, SIEVEKING, v. PLOENNIES, CARRANZA beschrieben worden, während sie in neuerer Zeit nicht mehr so häufig auftauchen (CHAMBERS, HUECK). Die 4 Fälle von Sarkomen mit großen Rundzellen, welche in der Arbeit von WISSMER-KOWARSKY aufgeführt sind, waren zum Teil polymorphzellig, also von gemischtem Typus, und nur ein Fall dieser Autorin, ausgezeichnet durch kleine Rundzellen, kann

als einwandfreies, reines Rundzellensarkom gelten. Ferner gehört ein Fall von HEDINGER hierher. In meinem Material habe ich nur einen einzigen Fall gefunden, der diese Bezeichnung verdient (62jährige Frau).

Die Rundzellen haben einen Durchmesser von 8–10 μ und entsprechen in ihrer Größe teils den Lymphoblasten, teils den Lymphozyten. Die Kerne messen 4, 5–8 μ und sind bei den kleinen Rundzellen sehr dunkel, fast homogen, bei den größeren heller. In meinem Fall überwogen bei weitem die lymphoblastenähnlichen Zellen, ebenso in HEDINGERS Fall, doch erwähnt HEDINGER blaß eosinrote Granulationen im Protoplasma, was mit echten Lymphoblasten nicht vereinbar ist. Die Zellen liegen teils dicht gedrängt, teils etwas lockerer, feine Fäserchen nach Art eines Retikulums können das Tumorgewebe durchziehen, ebenso zahlreiche Kapillaren, manchmal begleitet von einigen Spindelzellen. Hier und da habe ich auch eine hyaline Verdickung des Retikulums gesehen. Kennzeichnend ist die in allen Gesichtsfeldern gleichmäßige Beschaffenheit des Geschwulstgewebes. Ich möchte mit BÉRARD und DUNET vermuten, daß diese Tumoren zu den Lymphosarkomen oder Lymphozytomen gehören und leite sie von den ziemlich häufigen Lymphfollikeln der Schilddrüse ab. Der Ursprung von versprengten Thymuskeimen ist mir weniger wahrscheinlich, da Hassalsche Körperchen bis jetzt noch nie gefunden worden sind.

β) Sarkome mit Interzellulärsubstanz.

Fibrosarkome, durch faserige Schnittfläche und derbe Konsistenz ausgezeichnet. Die Zellen sind spindelförmig, selten polymorph und sind durch kollagene, faserige oder hyaline Substanz getrennt, die sich nach van Gieson leuchtend rot färbt. Es finden sich in ein- und demselben Tumor manchmal alle Abstufungen vom fast reinen Spindelzellensarkom bis zum ausgereiften Bindegewebe, wobei mit der Zunahme der Interzellulärsubstanz auch die Gefäße immer spärlicher werden (Fälle von WÖFLER, v. PLOENNIES, BALDER, HERB, DOLÉRIS).

Myxosarkome (SCHILLER, WISSMER-KOWARSKY). Schon makroskopisch kann der Schleimgehalt an der Durchsichtigkeit und an der fadenziehenden Flüssigkeit der Schnittfläche erkennbar sein. Mikroskopisch finden sich große stern- und spindelförmige Zellen mit langen zusammenhängenden Ausläufern, eingebettet in eine schleimige Grundsubstanz. Doch können andere Stellen des Tumorgewebes kollagene Fasern ohne Beimengung von Schleim aufweisen.

Osteochondrosarkome. Hier gilt es streng zu unterscheiden zwischen Sarkomen, welche sich in alten verkalkten und teilweise verknöcherten Adenomen entwickelt haben (FÖRSTER, R. MAIER, PARSONS) und den Sarkomen, deren Zellen selbst die Fähigkeit zur Knorpel- und Knochenbildung besitzen. Nur letztere können als echte Osteochondrosarkome anerkannt werden [Fälle von PICK, EHRHARDT, FUNKENSTEIN (2), CHAVANNAZ und NADAL, 1 Fall von ZAHN beim Hund]. Einen weiteren, sehr typischen Fall habe ich selbst beobachtet.

Elise W., 58jährig (S.-Nr. 261, 1920). Patientin litt schon lange an Struma, seit 3 Monaten häufiges Blutspucken, seit 10 Tagen Anfälle von Dyspnoe und Unmöglichkeit zu schlucken. Sektionsbefund: Osteochondrosarkom der Schilddrüse mit Geschwulstthrombus in der rechten Vena jugularis und zahlreichen Metastasen in beiden Lungen. Kompression der Trachea und Glottisödem. Die Schilddrüse ist in mächtige Geschwulstknoten umgewandelt. Rechts kein normales Drüsengewebe mehr, sondern nur ein flacher, grobhöckeriger Tumor von 16 : 9 : 7 cm und meist knochenharter Konsistenz. Auf der Sägefläche des Tumors dunkelrotes Gewebe mit weißlichen und grauen Knochenbälkchen, daneben aber auch weißliche, weiche, durchsichtige Stellen, gelbliche, gelatinöse Massen und zahlreiche Blutungen. Dem Isthmus entsprechend ein steinhardter Knoten von 6 : 5 : 4 cm. Links ebenfalls ein groblappiger Knoten von 7,5 : 4 : 3 cm, dessen oberem Pol noch spärliches Schilddrüsengewebe aufsitzt. Der Knoten besteht größtenteils aus ganz unregelmäßig

angeordneten Knochenbälkchen und zum kleineren Teil aus weißlichen, weichen, transparenten Massen. In der rechten Vena jugularis ein Pfropf von grauweißlicher, weicher Geschwulstmasse, etwa 4 cm lang. In beiden Lungen zahlreiche subpleurale, flach vorragende Tumorknoten von 0,5–6 cm Durchmesser, vom Lungengewebe scharf abgegrenzt. In den meisten Knoten deutliches Knochengewebe neben weißlichem, vorquellendem Tumorgewebe. Einzelne Knoten sind ganz verknöchert.

Mikroskopischer Befund: In den weichen Teilen des Tumors finden sich vorwiegend große Spindelzellen in unregelmäßigen Bündeln angeordnet. Zwischen den Bündeln spaltförmige Gefäße. Interzellulärsubstanz fehlt an manchen Stellen vollkommen, an anderen Stellen finden sich kollagene Fibrillen in mehr oder minder großer Zahl, so daß das Bild einem Fibrosarkom gleicht. An wieder anderen Stellen ist schleimige Interzellulärsubstanz vorhanden und hier sind die Tumorzellen oft sternförmig und mit langen Ausläufern ver-

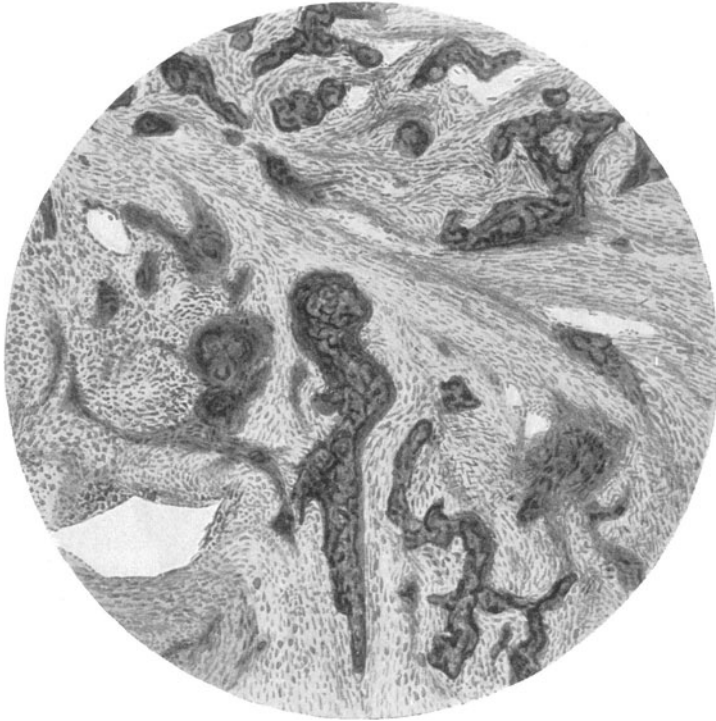


Abb. 86. Osteochondrosarkom der Schilddrüse. Lungenmetastase. Nicht entkalktes Präparat. An den Knochenbälkchen schmale osteoide Säume. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

sehen. An einigen Stellen sind die Tumorzellen mehr polymorph und bilden hier unscharf begrenzte Inseln von hyalinem Knorpel oder auch osteoide Bälkchen. Durch zentrale Verkalkung gehen letztere in echte Knochenbälkchen über (Abb. 86), welche aber häufig einen schmalen osteoiden Saum besitzen. Einige Knoten des primären Tumors bestehen fast ausschließlich aus äußerst dicht gelagerten, netzförmig verbundenen, schmalen Knochenbälkchen, zwischen welchen zellarmes, aber gefäßreiches Mark liegt. Solche Tumorknoten gleichen völlig einem spongiosen Knochen. Am Rande dringt das zellreiche Tumorgewebe infiltrierend in die Reste des Schilddrüsenorgans ein, wobei mehrere größere und kleinere Venen von Tumorgewebe ganz oder teilweise ausgefüllt sind.

Die Lungenmetastasen zeigen genau den gleichen Bau wie der primäre Tumor, einzelne sind fast rein knöchern, andere wieder mehr sarkomatös mit Übergang in Myxo- und Fibrosarkom.

Die Geschwülste dieser Art besitzen meist einen lappigen Bau, ihre Oberfläche ist deshalb grobhöckerig und gegen die Umgebung teilweise noch gut abgekapselt. Bezeichnend ist natürlich die knochenharte Konsistenz, so daß man beim

Durchschneiden zur Säge greifen muß. Doch sind neben den verknöcherten und knorpeligen Stellen stets auch Partien von weicher Konsistenz, bestehend aus einem grauweißlichen oder schleimigen Gewebe, vorhanden.

Histologisch sind die letzteren Stellen, welche sich hauptsächlich in den Randteilen des Tumors finden, sarkomatös gebaut, und zwar finden sich ganz vorwiegend Spindenzellen, seltener polymorphe Zellen oder sogar Riesenzellen vom Osteoklastentypus, wie in FUNKENSTEINS 2. Fall. Rein zellige Teile wechseln mit Stellen ab, an denen kollagene faserige oder schleimige Interzellulärsubstanz erscheint, so daß also auch die Bilder des Fibro- und Myxosarkoms vertreten sind. Dann folgt weiter nach innen Knorpelgewebe, das hier und da in rundlichen und ovalen Inseln, oft aber nur in ganz unscharf begrenzten Zügen auftritt. Direkter Übergang der Sarkomzellen in Knorpelzellen ist unschwer festzustellen, die Interzellulärsubstanz ist oft spärlich und sieht hyalin aus, doch meinen CHAVANNAZ und NADAL, auch Netz- und elastischen Knorpel gesehen zu haben. Dann sind auch osteoide, unregelmäßig geformte Bälkchen eingestreut, und endlich folgt als Hauptmasse des Tumors die Knochensubstanz, welche namentlich die mittleren Teile einnimmt und spongiösen Charakter besitzt. Dabei können freilich die Bälkchen, welche manchmal noch von osteoiden Säumen umgeben sind (Abb. 86), sehr verschieden dick sein und bald sehr dicht, bald weit auseinander stehen. In manchen Teilen des Tumors sind die Bälkchen radiär angeordnet, ihre Zwischenräume sind teils mit Sarkomgewebe ausgefüllt, welches die Osteoblasten liefert, oder auch nur mit einem gefäßreichen Fasermark. Metaplastischer Übergang von Knorpel- in Knochengewebe kommt auch vor, und endlich ist zu erwähnen, daß mitten zwischen den Knochenbälkchen sich Schilddrüsenbläschen erhalten können, ähnlich wie solche auch in sarkomatösen Anteilen angetroffen werden. CHAVANNAZ und NADAL beschreiben auch karzinoide Epithelwucherung mit Zylinderzellschläuchen und soliden Strängen, doch glaube ich, daß es sich hier um ein Zusammentreffen mit Adenomknoten handelte.

Typisch ist für diese Geschwülste, daß auch in den Metastasen — sie finden sich hauptsächlich in den Lungen — Knorpel und Knochen zur Ausbildung kommt, ja daß manche fast ausschließlich aus spongiösem Knochen bestehen, während andere rein sarkomatös und wieder andere gemischter Natur sind. Die Metastasenbildung erklärt sich leicht aus dem Einwachsen des Sarkomgewebes in die Venen, das in meinem Fall makro- und mikroskopisch festzustellen war.

Den Entwicklungsgang dieser Geschwülste hat man sich unzweifelhaft so vorzustellen, daß das sarkomatöse Gewebe den Mutterboden des Tumors darstellt, aus welchem sich Knorpel und Knochen herausdifferenzieren; die Tumorzellen funktionieren also als Chondro- und Osteoblasten. Dafür spricht die periphere Lagerung des sarkomatösen Anteils, sowie der Umstand, daß in den Blutgefäßen rein sarkomatöses Gewebe liegt und somit auch die Knochen- und knorpelhaltigen Metastasen aus diesem hervorgegangen sein müssen. CHAVANNAZ und NADAL nehmen freilich gerade den umgekehrten Gang an, sie halten die Tumoren für angeboren und für zunächst gutartig und lassen sie erst später bösartig werden. Dagegen spricht jedoch die Knochenbildung in den Metastasen, sowie der Umstand, daß die Osteochondrosarkome bis jetzt nur bei alten Leuten beobachtet worden sind. Auch die Ansicht von CHAVANNAZ und NADAL, daß die Schilddrüsenbläschen einen wesentlichen Bestandteil des Tumors ausmachen und daß somit echte Mischtumoren vorliegen, kann ich nicht teilen; denn das sarkomatöse Gewebe wächst infiltrativ ins Schilddrüsen- gewebe und in die benachbarte Muskulatur hinein, und so kann es sehr leicht zum Einschluß von Drüsenbläschen ins Tumorgewebe kommen. Jedenfalls zeigt

das Drüsenepithel keine Spur von Wucherung, es verhält sich rein passiv und deshalb können die beschriebenen Tumoren nicht zu den eigentlichen Misch-tumoren gerechnet werden, in welchen ja sowohl Epithel als Stützgewebe als blastomatöse Anteile vertreten sein müssen.

Von E. FRAENKEL ist ein primäres Melanosarkom der Schilddrüse beschrieben worden, doch hat schon EHRHARDT mit vollem Recht die Deutung dieses Falles angezweifelt, da sich melanotische Tumoren in der Haut fanden. Der Schilddrüsentumor wird also eine Metastase gewesen sein. Ebenso verhält es sich mit dem von KREGLINGER mitgeteilten Fall, bei dem der Schilddrüsentumor nach RIBBERT nur eine große, unpigmentierte Metastase eines Haut-melanoms darstellte.

γ) Entstehung der Sarkome.

Suchen wir die Entstehung der Schilddrüsen-sarkome nach ihrer formalen und kausalen Seite hin abzuklären, so tritt uns hier wie bei den Sarkomen anderer Organe der Umstand hindernd in den Weg, daß uns die Anfangsstadien dieser Geschwülste so gut wie unbekannt sind. Deshalb können wir nicht einmal das Muttergewebe, in welchem der Ausgangspunkt der Tumorbildung liegt, mit voller Bestimmtheit angeben und die Lehre von der Spezifität der Gewebe hilft uns hier nicht sehr weit. Denn daß Geschwülste mit sicher epitheliale-m Ursprung schließlich ganz sarkomähnlich wuchern können, wurde schon oben erwähnt, und wir können uns also nicht darauf verlassen, daß der sarkomatöse Bau den Ausgang vom Stützgewebe beweist. Immerhin zeigen die meisten Sarkome auch bei Untersuchung der verschiedensten Teile eine derartige Gleichförmigkeit der Struktur und Unabhängigkeit vom Epithel, daß nach Aus-schluß anderer Gewebe nur der Ausgang vom Stützgewebe übrig bleibt. Ich möchte dies hauptsächlich für die Spindelzellensarkome, sowie die Fibro-, Myxo- und Osteochondrosarkome annehmen, während bei den polymorph-zelligen Sarkomen die Herkunft vom Bindegewebe nicht ohne weiteres auf der Hand liegt und gerade hier die Unterscheidung von epithelialen Geschwülsten schwieriger ist.

Was die Osteochondrosarkome betrifft, so haben freilich ZAHN und FUNKEN-STEIN angenommen, daß sie einer Keimversprengung im Sinne der COHNHEIM-schen und WILMS'schen Theorie ihren Ursprung verdanken und von mesodermalen Keimen des Kiemenapparates abzuleiten seien. Diese Annahme erscheint mir jedoch unnötig, da wir ja wissen, in wie weitgehendem Maße das Bindegewebe und das aus ihm hervorgegangene Sarkomgewebe die Fähigkeit der Metaplasie in Knorpel und Knochen besitzen. Denn die Knochenbildung in diesen Tumoren ist jungen Datums und kann kaum auf eine embryonale Keimversprengung zurückgeführt werden. Die Latenz dieses Keims wäre jedenfalls ganz unwahr-scheinlich lang.

Eine besondere Stellung nehmen die Rundzellensarkome ein. Bei ihnen ist der Ausgang vom Bindegewebe von vornherein unwahrscheinlich und die Ähnlichkeit der Tumorzellen mit Lymphoblasten und Lymphozyten läßt viel-mehr eine Wucherung von lymphatischem Gewebe vermuten. Schon C. KAUF-MANN hat auf die Ähnlichkeit mit Lymphknotengewebe hingewiesen und ebenso bezeichnet BRAUN seinen Fall direkt als Lymphosarkom. In neuerer Zeit spricht auch WISSMER-KOWARSKY von Lymphosarkom, sie leitet ihren Tumor von einer Insel lymphatischen Gewebes ab. Tatsächlich ist es am wahrscheinlichsten, daß die aus Lymphoblasten und Lymphozyten zusammengesetzten Tumoren aus den Lymphozytenherden hervorgehen, welche in der Schilddrüse ja nicht selten anzutreffen sind und ihre Entstehung sehr verschiedenen Ursachen ver-danken (s. S. 106 u. f.). Von der Struma lymphomatosa Hashimoto's, welche

wir oben zu der chronischen Thyreoiditis gestellt haben, unterscheidet sich das Lympho- oder Rundzellensarkom durch die Gleichmäßigkeit des Aufbaus, den Mangel an Lymphfollikeln und plasmazytären Infiltraten und vor allem durch das viel raschere unaufhaltsame Wachstum.

Bei der Besprechung der Entstehung der Schilddrüsensarkome muß vor allem noch ein Punkt hervorgehoben werden, und zwar ist dies die Entstehung des Sarkoms in einem Adenom. Denn wir dürfen nicht darüber hinwegsehen, daß die Sarkome wie die Karzinome in Kropfländern besonders häufig sind und auch die anatomische Untersuchung legt uns einen Zusammenhang zwischen der Struma nodosa und dem Sarkom sehr nahe. Ich habe schon oben erwähnt, daß ein alter Kropfknoten das Zentrum eines Sarkoms bilden kann, wobei mikroskopisch sich Reste des Adenomgewebes im Sarkomgewebe erhalten können, und in einzelnen Fällen habe ich im Stroma eines Adenoms so zahlreiche und große Spindelzellen gesehen, daß nur noch ein kleiner Schritt zu einem Sarkom war. Am ehesten scheint ein Übergang in sarkomatöse Wucherung durch eine Strumitis ausgelöst zu werden, welche das Stroma des Adenoms zu lebhafter Wucherung anregt. Hierfür spricht auch der Umstand, daß manche Sarkome sehr starke entzündliche Infiltration aufweisen und auch klinisch unter dem Bilde einer Strumitis verlaufen (WÖLFLE, KUMMER). Ferner beobachtete GATTI bei einem 40jährigen Mann die Entwicklung eines Sarkoms im Anschluß an eine Streptokokkeninfektion in einer seit der Kindheit bestehenden Struma. Vielleicht können auch regenerative Wucherungen des Stromas nach Kropfblutungen zur Entwicklung eines Sarkoms Anlaß geben, denn auch hier ist das Bindegewebe oft sehr zellreich.

δ) Wachstum der Sarkome

Das Wachstum der Sarkome ist in seiner Schnelligkeit natürlich von der histologischen Struktur abhängig, die polymorphzelligen und Rundzellensarkome stehen wohl an der Spitze, während die Sarkome, welche Interzellularsubstanzen bilden, sich langsamer ausbreiten. Einen überraschend schnellen Verlauf innerhalb von 8 Tagen erwähnt E. KAUFMANN, es handelte sich hier um ein polymorphzelliges Sarkom bei einem 29jährigen, bisher beschwerdefreien und arbeitsfähigen Mann, bei welchem der Tod an Glottisödem erfolgte und schon Lungenmetastasen vorhanden waren.

Örtlich erfolgt das Wachstum der Sarkome in den Interstitien des Schilddrüsengewebes und der Adenomknoten, wobei die Drüsenbläschen auseinandergedrängt und allmählich komprimiert werden. Doch kann sich, wie schon WÖLFLE bemerkt, das Epithel recht hartnäckig noch längere Zeit im Sarkomgewebe behaupten, WÖLFLE meint sogar, es könnte atypisch wuchern. Doch handelt es sich bei solchen „Wucherungen“ wohl zum Teil um die Entwicklung eines Sarkoms in einem Adenom (KUMMER) oder um Kombination eines Sarkoms mit einer wuchernden Struma oder einem Karzinom, worauf ich später zurückkomme.

Sehr charakteristisch ist das Verhalten der Sarkome zu den Blutgefäßen, welches zuerst von HEDINGER genauer studiert worden ist. Er fand nämlich in den Venen, weit seltener auch in den Arterien, eine Intimasarkomatose (Abb. 87), entstanden durch das Einwuchern des sarkomatösen Gewebes in die Wand der Gefäße, wobei die elastischen Lamellen allmählich zerfallen und sich auflösen. Das Merkwürdige dabei ist, daß das Tumorgewebe das Lumen nicht einfach zum Verschluß bringt, sondern, wie dies GOLDMANN schon bei anderen bösartigen Geschwülsten beschrieben hatte, sich in der Intima ausbreitet, ohne das Endothel zu durchbrechen. So ist auf größere Strecken hin das vom

Endothel umsäumte Lumen noch offen, wenn auch stark verengt, indem offenbar der Blutdruck dem Druck des Tumorgewebes noch eine Zeit lang widersteht. Doch kommt es öfters auch zu vollkommenem Verschuß des Lumens. Die Färbung der elastischen Fasern läßt natürlich alle diese Verhältnisse klar übersehen. Von den kleineren Venen wächst dann das Tumorgewebe in die großen Venenstämme vor.

Interessant ist, daß auch bei den Sarkomen Basedowsymptome beobachtet worden sind (TILLAUX, BOECKEL). Da wir den Sarkomen kaum eine spezifische innere Sekretion zuschreiben dürfen, so bleibt hier nichts anderes übrig, als die Symptome der Hyperthyreose auf die vermehrte Resorption von Schilddrüsensekret unter dem Einfluß des rasch wachsenden Tumors zurückzuführen.



Abb. 87. Intimasarkomatose einer Vene in einem Schilddrüsen Sarkom. Lumen stark verengt, spaltförmig. Elastische Lamellen durch Geschwulstzellen auseinander gedrängt. Elastinfärbung nach WEIGERT. (Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

ε) Metastasenbildung der Sarkome.

Die Metastasenbildung erfolgt bei den Sarkomen ganz vorwiegend auf dem Blutwege, wenn auch Lymphknotenmetastasen von verschiedenen Forschern angeführt werden (WÖFLER, W. MÜLLER, C. KAUFMANN, SCHMUZIGER, PICK, CHAMBERS u. a.). Doch glaube ich, daß manche in der älteren Literatur beschriebene Metastasen in Wirklichkeit Krebs- oder Endotheliometastasen waren. Immerhin fand ich auch in meinem Material 6 sichere Fälle von Sarkom mit Lymphknotenmetastasen auf 28 Fälle. Es erkrankten die tiefen Halslymphknoten bis zur Klavikula hinunter.

Unter den hämatogenen Metastasen sind diejenigen in den Lungen weit- aus am häufigsten (in meinem Material 21mal auf 28 Fälle). Sie entstehen manchmal auf grobembolischem Wege und können in ungeheurer Zahl beide

Lungen durchsetzen. Ihr Wachstum im Lungengewebe ist oft mehr expansiv als infiltrativ, doch werden auch Gefäße angefrassen und es kann zu Blutungen, manchmal sogar zu Hämoptysen kommen. Auch in der Pleura parietalis treten hier und da Knoten auf oder es greifen Knoten von der Pleura pulmonalis auf die Pleura parietalis über, was namentlich im Bereich der Lungenspitze und des vorderen Lungenrandes beobachtet wird. Durchbrüche der Lungenmetastasen in die Bronchien kommen auch vor.

Von weiteren hämatogenen Metastasen sind solche in der Leber, den Nieren, Nebennieren (FUNKENSTEIN, WISSMER), dem Gehirn (LIMACHER), der Dura (PICK, WÖFLER), der Haut (C. KAUFMANN, LIMACHER, 1 eigener Fall), der Milz (LIMACHER, 2 eigene Fälle) beschrieben. Auffallend häufig sind Metastasen

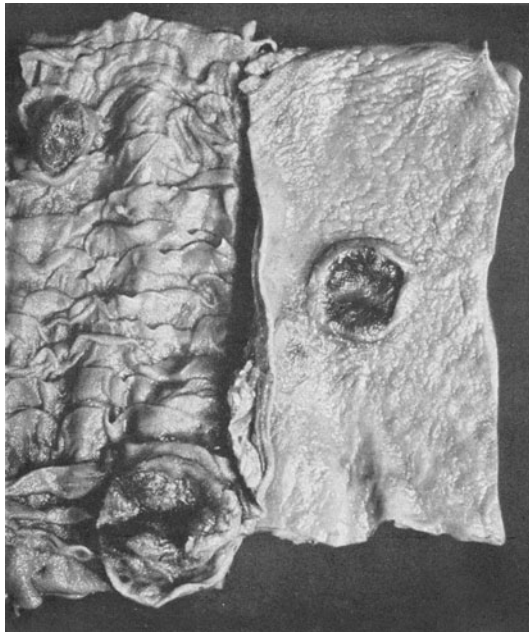


Abb. 88. Metastasen eines Schilddrüsen Sarkoms im Magen (rechts) und Dünndarm (links).

im Magen und Darm (PICK, SCHAEDEL, BINNIE, CORNIOLEY, 6 eigene Fälle) (Abb. 88), ferner Metastasen im Herzen (ZENKER, HEDINGER, PICK, WISSMER, E. KAUFMANN, 5 eigene Fälle). Hier sitzen sie als Implantationsmetastasen mit Vorliebe in der Wand des rechten Vorhofs und Ventrikels (Abb. 89) doch gelangen die Geschwulstkeime durch den Lungenkreislauf auch ins linke Herz, und zwar können sie in Form von Fäden in den Lungenvenen weiterwachsen und sich dann in den Sehnenfäden der Mitralis fangen (ZENKER, E. KAUFMANN) oder sie bleiben als Thromben in den Ästen der Koronararterien stecken (WISSMER-KOWARSKY). Selten erkranken auch entfernte Lymphknotengruppen auf hämatogenem Wege z. B. Retroperitoneal- und Inguinaldrüsen (HEDINGER).

Im Gegensatz zu den epithelialen Geschwülsten sind beim Sarkom die Knochenmetastasen selten. Ich wage dies zu behaupten, trotzdem mir die älteren Statistiken von MÜLLER, LIMACHER, MORF, EHRHARDT scheinbar Unrecht geben. Denn dort ist das Verhältnis der Knochenmetastasen beim Karzinom und Sarkom ungefähr 2:1. In meinem Material von 28 Sarkomfällen (von September

1897 bis Ende 1921) findet sich jedoch nur ein einziger Fall mit einem Knochentumor, und zwar hatte dieser seinen Sitz im Sternum. Doch handelte es sich hier nicht um eine echte Metastase, sondern um ein direktes Überwuchern des Haupttumors vom Jugulum auf das Sternum. Das Fehlen der Knochenmetastasen kann nun bei der relativ großen Anzahl meiner Fälle kaum auf einem Zufall beruhen, und für mich liegt deshalb der Schluß am nächsten, daß sich unter den Sarkometastasen der früheren Jahrzehnte in Tat und Wahrheit viele Metastasen epithelialer Strumen befanden. Der große Unterschied zwischen den Krebs- und Sarkometastasen beweist, daß das Problem der Knochenmetastasen kein rein mechanisches sein kann und daß vielmehr biochemische Affinitäten ausschlaggebend sind. Jedenfalls läßt sich soviel sagen, daß die Sarkomzellen keine besondere Neigung zur Ansiedlung im Knochenmark besitzen.

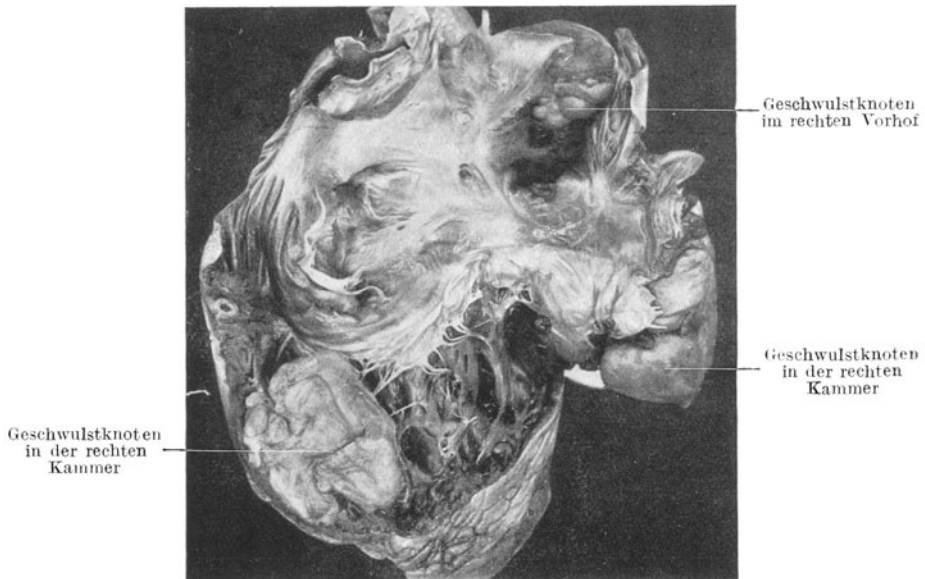


Abb. 89. Metastasen eines Schilddrüsensarkoms im Herzen (rechter Vorhof und rechter Ventrikel).

d) Verteilung der Sarkome nach Alter und Geschlecht.

Was das Alter der Sarkomfälle betrifft, so können wir sagen, daß zwar die Schilddrüsensarkome in allen Lebensaltern vorkommen, daß sie aber genau wie die Karzinome und wuchernden Strumen das höhere Alter bevorzugen. Weitaus die meisten Fälle (26) finden sich in meinem Sektionsmaterial zwischen dem 40. und 70. Jahr (s. Tabelle auf S. 305) und nur 2 fallen auf das 3. und 4. Jahrzehnt. Das Schilddrüsensarkom ist also keineswegs eine Erkrankung des jugendlichen Alters, wenn auch vereinzelt Fälle schon vor dem 20. Jahre vorkommen. Der Fall von Rundzellensarkom, den BERRY bei einem 3jährigen Knaben sah, ist in bezug auf seinen Ausgangspunkt unsicher.

Die Verteilung auf die Geschlechter ist nach EHRHARDT derart, daß das weibliche Geschlecht überwiegt, indem nämlich in seiner Statistik auf 40 Männer 59 Frauen kommen. In meinem Material finde ich hingegen ein Über-

wiegen des männlichen Geschlechts, nämlich auf insgesamt 58 Fälle (26 seziierte und 32 operierte Fälle) 31 Männer und 27 Frauen. Demnach ist also das Sarkom beim weiblichen Geschlecht wahrscheinlich nicht so häufig wie beim männlichen Geschlecht und die Verhältnisse liegen jedenfalls nicht ganz gleich wie bei den epithelialen malignen Strumen.

2. Das Hämangioendotheliom.

Das Gefäßsystem, welches in der normalen Schilddrüse wie in den Adenomknoten einen hervorragenden Bestandteil des Stromas ausmacht, ist ebenso wie das Bindegewebe imstande, Geschwülste von mehr oder minder ausgesprochenem bösartigem Charakter zu liefern. Bis jetzt sind allerdings ganz wenige derartige Tumoren beschrieben worden, im ganzen 14 Fälle (LIMACHER 2, FRATTIN 2, HEDINGER 6, USUI 1, WINNEN 1, CLIVIO 2), doch sind sie nach meinen Erfahrungen keineswegs so selten, sind doch von 1907 bis 1922

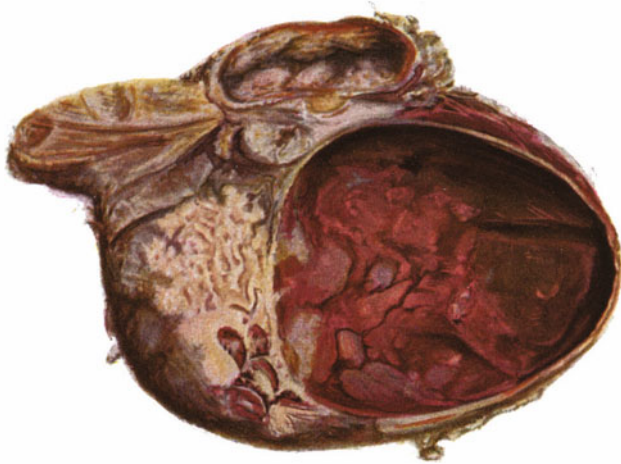


Abb. 90. Hämangioendotheliom der Schilddrüse mit großer Blutung. Links in dem Blutungs-herd Kautschukhyalin, weiter außen Tumorgewebe. (Natürliche Größe.)

im Berner pathologischen Institut nicht weniger als 19 sichere Endotheliome zur Untersuchung gekommen. Trotzdem ich der Warnung mancher Autoren, mit der Diagnose „Endotheliom“ zurückhaltend zu sein, vollkommen zustimme, möchte ich demnach doch behaupten, daß die Endotheliome in der Schilddrüse zu den häufigeren Geschwülsten gehören und daß manche Tumoren, die auf den ersten Blick in die Gruppe der Sarkome oder Karzinome zu gehören scheinen, in Tat und Wahrheit Endotheliome sind. Ich selbst habe in diesem Sinne manche frühere Diagnose richtigstellen müssen. Das von LARTIGAU beschriebene Angio-sarkom halte ich auch für ein Endotheliom, ebenso die von DAVIDSOHN beschriebene Endothelwucherung, die er freilich von den Lymphgefäßen ableitet, trotzdem die Lumina zum Teil mit roten Blutkörperchen gefüllt waren. Andererseits kann ich die von CHAMBERS beschriebenen Fälle nicht als Endotheliome anerkennen, denn dort lagen offenbar nur Sarkome oder wuchernde Strumen mit perivaskulärer Anordnung der Tumorzellen, aber keine echten Endothelwucherungen vor.

HEDINGER, der 6 Fälle von Endotheliom sehr eingehend beschrieben hat, macht darauf aufmerksam, daß diese Tumoren oft schon makroskopisch ein

recht charakteristisches Aussehen besitzen, und tatsächlich ist es mir öfters gelungen, schon mit bloßem Auge die Diagnose zu stellen. Die Tumoren bilden nämlich meistens rundliche oder ovale Knoten, welche eine zentrale, mit geronnenem oder noch flüssigem Blut gefüllte Höhle enthalten. Diese Höhle ist von einer verschieden dicken Schicht von Kautschukhyalin begrenzt, welches als durchsichtige, graubraune, oft stark zerklüftete Masse das flüssige oder geronnene Blut umschließt und außen in graurotes oder grauweißes Tumorgewebe übergeht, das öfters von kleineren Blutungen oder gelblichen nekrotischen Herden durchsetzt ist und manchmal den ganzen Umfang des Knotens umzieht, manchmal aber auch nur einseitig entwickelt ist (Abb. 90). Die Konsistenz ist eher derb. Die äußere Begrenzung des Tumors kann durch eine bindegewebige

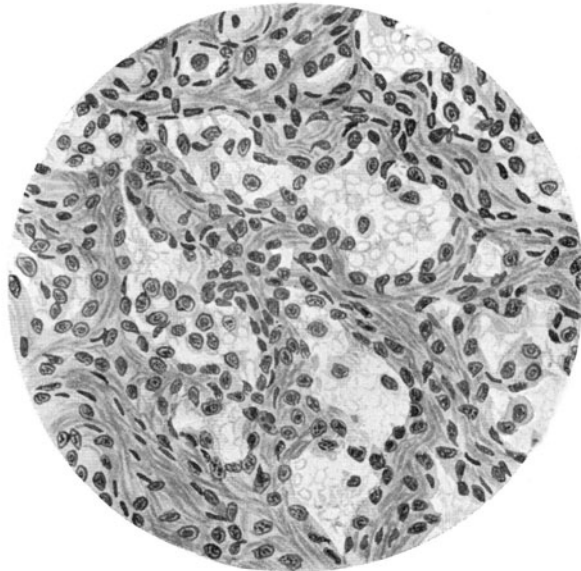


Abb. 91. Hämangioendotheliom der Schilddrüse. Gefäße mit vergrößerten und zum Teil abgestoßenen Endothelien. (Leitz Obj. 7, Ok. 1.)

Kapsel hergestellt werden, doch gibt es auch Fälle, die durch infiltratives Wachstum ausgezeichnet sind. Hier ist dann nirgends eine scharfe Abgrenzung vorhanden und es kann sogar zum Durchbruch des Tumors in die Trachea kommen (HEDINGER, Fall 2 und 6, USUL, WINNEN). Fast immer ist der Geschwulstknoten solitär und wenn mehrere kleinere Knoten statt eines einzigen großen auftreten, so ist eine Metastasenbildung in der Schilddrüse selbst nicht ausgeschlossen. Sehr häufig enthält die Schilddrüse neben dem Endotheliomknoten noch mehrere Adenomknoten. Wichtig ist ferner, daß in LIMACHERS erstem Fall schon makroskopisch ein Tumorthrombus in der Vena jugularis int. gefunden wurde, ebenso in zweien meiner Fälle.

Unter dem Mikroskop liefert kaum ein Tumor so mannigfaltige und abwechslungsreiche Bilder wie das Endotheliom. Halten wir uns an den Entwicklungsgang des Tumors, wie er sich aus dem Studium zahlreicher Einzelstellen ergibt, so können wir nach HEDINGER die ersten Stadien in einer Vermehrung und Erweiterung der Blutkapillaren erblicken, so daß eine gewisse Ähnlichkeit mit einer Teleangiektasie entsteht (Abb. 91). Doch zeigt das Endothel schon hier eine gewisse Unregelmäßigkeit, indem nämlich einzelne Zellen stärker ins Lumen

vorspringen und einen größeren Kern besitzen. Von solchen Kapillaren ausgehend kann man nun fortlaufend eine immer stärkere Wucherung des Endothels feststellen, wobei die Zellen sich vergrößern, ihre Kerne oft sehr chromatinreich werden und Mitosen zeigen. Das Protoplasma, welches sich in manchen Fällen stark mit Eosin färbt, in anderen hingegen basophil ist und Affinität zu Pyronin zeigt (WINNEN), nimmt häufig durch Phagozytose zahlreiche rote Blutkörperchen auf, die hier und da den ganzen Zelleib ausfüllen, seltener sind auch Leukozyten eingeschlossen. Die Erythrozyten können schließlich in Russelsche Körperchen umgewandelt werden. Glykogen fehlt. Mehrkernige unregelmäßig geformte Protoplasmanmassen machen den Eindruck eines Syntytiums.

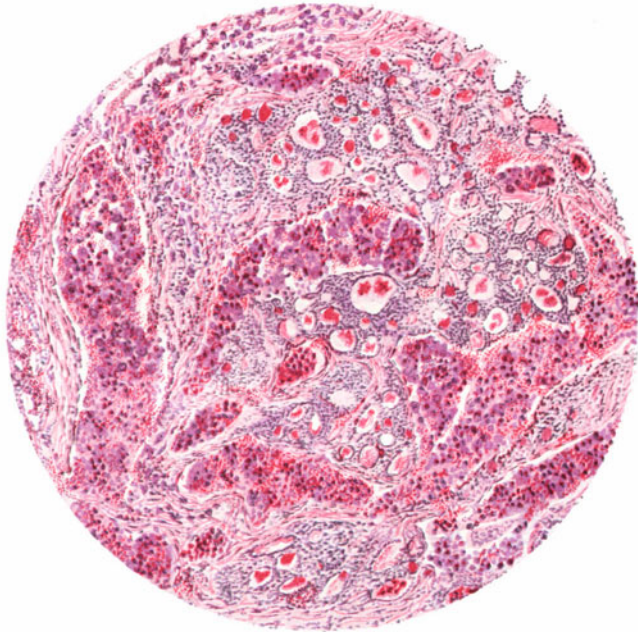


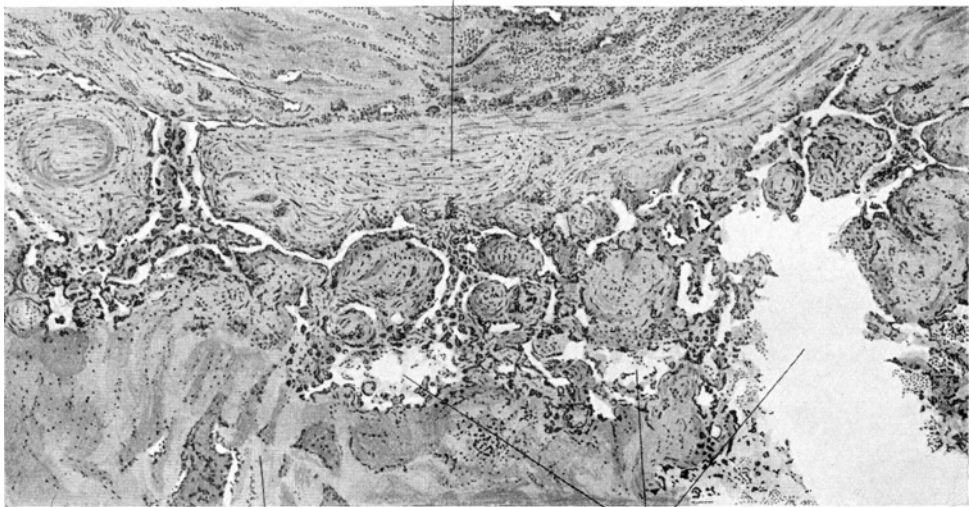
Abb. 92. Hämangioendotheliom der Schilddrüse. Infiltrierendes Wachstum in den Gefäßen der Schilddrüsenläppchen. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

Durch fortschreitende Vermehrung können nun die sehr polymorph gewordenen Endothelzellen zunächst mehrere Lagen bilden, wobei sie oft ganz locker durcheinander liegen und mit roten und weißen Blutkörperchen gemischt sind, doch kommt es schließlich zur völligen Ausfüllung des Lumens. Wenn nun die Tumorzellen in den Gefäßlichtungen weiterwuchern und in die kleineren und größeren Venen gelangen, entsteht ein Bild, das wegen der strangförmigen Anordnung der Tumorzellen an einen Krebs erinnert (Abb. 92), wenn auch die Form und Größe der Zellen im allgemeinen beim Endotheliom viel mehr wechselt. Eigentümlich sind die von HEDINGER beschriebenen Gitterfiguren, welche durch eine sekundäre Lumenbildung und Blutansammlung zwischen den Tumorzellen entstehen, wobei letztere wieder das Aussehen von fast normalen Endothelien annehmen können.

Während somit gewisse Stellen des Tumors krebsähnlich sind, machen andere vielmehr den Eindruck eines Sarkoms. Hier liegen die polymorphen oder spindelförmigen Tumorzellen einzeln oder in ganz kleinen Gruppen in einem

faserigen Bindegewebe verstreut, welches oft auch von zahlreichen Leukozyten durchsetzt ist. Dieses Bindegewebe wird von Kapillaren durchzogen, welche zum Teil ein ganz plattes Endothel, zum Teil aber schon vergrößerte Endothelien besitzen, welche oft solide Sprossen bilden, die sich dann sekundär kanalisieren, ähnlich wie bei der Neubildung normaler Kapillaren. Doch glaube ich, daß nicht alle Kapillaren an solchen Stellen neu gebildet sind, sondern daß zum Teil die alten Kapillaren des früher vorhandenen Gewebes sich erhalten haben. Sehr häufig kommt es durch Gefäßverschlüsse zu Nekrosen und andererseits auch zu Blutungen, wobei letztere zur Bildung von Hämosiderin Anlaß geben. Die zentrale Höhlenbildung ist auch das Ergebnis einer Blutung, ebenso die

Kapsel des Adenomknotens



Kautschukhyalin

Kavernöse Bluträume

Abb. 93. Hämangioendotheliom der Schilddrüse, in einem Adenomknoten mit Kautschukhyalin entstanden. Links oben Durchbrechung der Kapsel des Adenomknotens. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

Ablagerung des Kautschukhyalins, doch ist letzteres vielleicht älter als die Tumorbildung.

Bei einzelnen Fällen von Endotheliom (LIMACHERS 2. Fall, FRATTINS 2. Fall) spielt die Ausbildung größerer, oft ganz unregelmäßig ausgebuchteter und verzweigter kavernöser Hohlräume eine große Rolle (Abb. 93). Das Stroma ist hier manchmal reichlich, oft hyalin und es können Papillen in das Lumen vorspringen. Doch sind auch hier die Endothelien abnorm groß, unregelmäßig und an mehr oder minder zahlreichen Stellen wuchert auch hier das Endothel strangförmig ins Stroma ein, so daß also nicht reine Angiome vorliegen, wie RIBBERT meinte. HEDINGER sah in seinen Fällen öfters kavernöse Räume zwischen Stellen mit stark wuchernden Endothelien von sarkom- oder karzinom-ähnlichem Bau, ebenso WINNEN, und ich kann diesen Befund durchaus bestätigen.

Die Ausbreitung des Tumorgewebes im Schilddrüsengewebe und in den Adenomknoten erfolgt in den Interstitien, wobei zwischen den Drüsenfollikeln spindel- und sternförmige, oft auch mehr polyedrische Geschwulstzellen auftreten,

welche sich durch ihre Größe, ihre dunklen, oft verklumpten Kerne und ihr meist stark eosinophiles Protoplasma sehr deutlich von den Follikel epithelien abheben. An manchen Stellen liegen die Tumorzellen in den Lumina von Kapillaren, während an anderen Stellen von den Kapillarwandungen nichts mehr zu sehen ist.

Sehr bezeichnend ist das Verhalten des Tumorgewebes zu den Arterien und Venen, wie es besonders von HEDINGER studiert worden ist. Denn ganz ähnlich wie bei den Sarkomen dringt das Tumorgewebe durch die äußeren Schichten der Gefäßwand in die Intima vor und breitet sich hier weiter aus, wobei das ursprüngliche Gefäßendothel zugrunde gehen kann und das Lumen der Venen und Arterien von Tumorzellen ausgefüllt wird. Ich muß HEDINGER beipflichten, wenn er die Anschauung LIMACHERS, wonach die Endothelien der größeren Gefäße durch ihre Wucherung solche Bilder erzeugen, ablehnt, vielmehr dringen die Tumorzellen von außen in die Intima vor. Daneben ist es freilich möglich, daß Kapillaren, deren Endothelien gewuchert sind, mit Venen in Verbindung stehen (LIMACHER, FRATTIN) und daß die Tumorzellen auf dem Wege des Gefäßlumens allmählich in die Venen hineinwachsen. Daß das Endothel der normalen Gefäße in den Randteilen des Tumors sich allmählich in Tumorgewebe umwandelt, hält HEDINGER für unwahrscheinlich.

Was die Stellung dieser Tumoren im onkologischen System betrifft, so habe ich schon oben erwähnt, daß die Wucherung der Endothelien so sehr im Vordergrund steht, daß keine reinen Hämangiome vorliegen. Vielmehr sind es typische Endotheliome, und ich glaube, daß der Ausgang von den Blutgefäßendothelien kaum irgendwo eindeutiger und leichter nachzuweisen ist als gerade bei diesen Geschwülsten. Freilich kommt bei ihnen an vielen Stellen ein starker Ausschlag nach der Seite des Sarkoms vor, weshalb E. KAUFMANN von sarkomatösem Hämangioendotheliom spricht und auch HEDINGER die Endotheliome bei der Struma sarcomatosa einordnet. Nach meiner Ansicht dürfen jedoch die Endotheliome eine selbständige Stellung beanspruchen, denn ihre Abstammung ist klar umschrieben und die Ähnlichkeit mit den Sarkomen ist eine mehr sekundäre Erscheinung, so daß man vielleicht besser von einem Hämangioendothelioma sarcomatoides sprechen würde.

Die relative Häufigkeit der Endotheliome im Berner Kropfmateriale führt mich dazu, auch hier einen Zusammenhang zwischen Struma nodosa und Entwicklung der bösartigen Geschwulst anzunehmen. HEDINGER ist freilich der Meinung, daß die Endotheliome außerhalb der Strumaknoten entstehen, doch muß ich für manche meiner Fälle den Ausgangspunkt in die Knoten selbst verlegen. So z. B. sah ich in einem Fall das Tumorgewebe nur in einem alten, größtenteils hyalin umgewandelten Adenom und in dessen Kapsel, sowie unmittelbar daran angrenzend, hingegen nicht in größerer Entfernung von dem Knoten. Ferner erinnere ich an die kavernösen Bluträume, die man gerade in den Randteilen der Strumen mit Kautschukhyalin so häufig antrifft und in denen man an einzelnen Stellen, wenn auch recht selten, eine Verdickung der Endothelien sehen kann. Hier scheint mir am ehesten die Bildungsstätte der Endotheliome zu liegen, und wir haben dann auch die Erklärung dafür, daß die Endotheliome fast immer in Kautschukhyalinstrumen zur Entwicklung kommen. Einmal habe ich auch in der Mitte eines größtenteils hyalin entarteten Adenoms eine sehr starke Wucherung der Blutgefäßendothelien mit Vergrößerung und Mehrschichtigkeit der Zellen gesehen, so daß ich hier die Anfangsstadien eines Hämangioendothelioms vor mir zu haben glaube.

Die Metastasen der Endotheliome sind nicht gerade häufig beobachtet worden. Ähnlich wie bei den Sarkomen kommen weitaus am häufigsten Lungenmetastasen mit infiltrativem Wachstum vor (LIMACHER, HEDINGER, USUI,

WINNEN, CLIVIO), in denen sich auch die Bildung von Kapillaren von seiten des Tumorgewebes vollzieht. Im Fall von WINNEN waren auch Knoten in der Pleura diaphragmatica vorhanden, ferner beschreibt LIMACHER eine Metastase im Sternum und USUI multiple Metastasen in Schädel, Femur und beiden Tibiae, CLIVIO in Magen, Leber, Sternum und Humerus, letztere Metastase mit spontaner Fraktur. Ich selbst sah hämatogene Metastasen in den Lungen, der Pleura, der Leber, den Nebennieren, dem Herzen und im Plexus chorioideus. LIMACHER und zum Teil auch CLIVIO führen die Metastasen auf eine Wucherung der ortsanwesenden Kapillaren zurück, was aber HEDINGER mit Recht zurückweist. Neben den hämatogenen kommen auch lymphogene Metastasen vor. Die Lymphknoten des Halses waren in 2 Fällen von HEDINGER und dem Fall von USUI von Tumormetastasen durchsetzt und zwei weitere Fälle dieser Art habe ich selbst beobachtet. Die Lymphsinus waren ganz mit locker gelagerten Tumorzellen ausgefüllt, die aber auch hier stellenweise die Neigung zur Blutgefäßbildung ganz deutlich verrieten.

In bezug auf das Lebensalter verhält sich das Endotheliom ganz gleich wie das Karzinom und Sarkom. Die bis jetzt beschriebenen Fälle betrafen hauptsächlich ältere Personen von 45—70 Jahren, doch sah ich 2 Fälle zwischen dem 30. und 40. Jahr und einen Fall bei einem 20jährigen Mann. Das männliche Geschlecht ist in meinem Material stärker vertreten als das weibliche, nämlich mit 11 Fällen gegenüber 8 weiblichen.

3. Das Lymphangioendotheliom.

Das Vorkommen des Lymphangioendothelioms in der Schilddrüse scheint mir bisher nicht bewiesen zu sein. Abgesehen von dem oben erwähnten Fall von DAVIDSOHN, den ich für ein Hämangioendotheliom halte, ist noch ein Lymphangioendotheliom von ZURBUCH beschrieben worden. Es handelte sich hier um einen mit der Umgebung verwachsenen mannskopfgroßen Tumor bei einer 44jährigen Frau. Histologisch war er durch Stränge mit Schichtungskugeln gekennzeichnet, so daß ZURBUCH selbst die Ähnlichkeit mit einem Kankroid hervorhebt. Wegen des negativen Ausfalls der Ernstschen Färbung auf Keratin sowie wegen der Lagerung der Tumorzellen in den Saftspalten kommt er jedoch zur Ablehnung dieser Diagnose und zur Ableitung des Tumors von den Lymphgefäßendothelien. Ich möchte jedoch trotz des Mangels einer typischen Verhornung hier viel eher einen primären Plattenepithelkrebs annehmen, da die Abkunft des Tumors vom Lymphgefäßendothel durchaus nicht überzeugend erwiesen ist.

III. Das Karzinosarkom.

Wir ordnen hier alle diejenigen Tumoren ein, bei welchen karzinomatöses und sarkomatöses Gewebe gleichzeitig in derselben Schilddrüse angetroffen werden und eine mehr oder minder innige Verbindung miteinander eingehen. Dabei kann es zu einer vollständigen Durchmischung der beiden Gewebsarten kommen, und es sind deshalb derartige Geschwülste von einzelnen Autoren zu den Mischtumoren gezählt worden. Sie unterscheiden sich jedoch von den echten Mischtumoren dadurch, daß sie keine entwicklungsgeschichtliche Einheit bilden, sondern erst im späteren Leben als primär bösartige unausgereifte Geschwülste auftreten. Auch lassen sie die Vielheit der Gewebe, welche den echten Mischtumoren eigen ist, vermissen.

Theoretisch sind nun bei den Karzinosarkomen verschiedene Möglichkeiten gegeben:

1. Es können Karzinom und Sarkom ganz unabhängig voneinander in der Schilddrüse entstehen und erst sekundär miteinander in Verbindung treten: Kombinationstumoren von SALTYKOW, Kollisionstumoren von R. MEYER.

2. Es kann das Karzinom primär sein und sein Stroma sich sekundär in Sarkom umwandeln (eigentliches Karzinosarkom).

3. Es kann das Sarkom primär sein und sekundär erst das im Sarkomgewebe eingeschlossene Epithel karzinomatös werden (eigentliches Sarkokarzinom).

Die 2. und 3. Form wird von SALTYKOW Mutationsgeschwulst, von R. MEYER Kompositionsgeschwulst genannt.

Ohne hier auf die Streitfragen, welche die Entstehung des Karzinosarkoms betreffen, näher einzugehen, sei doch betont, daß für die Schilddrüse wenigstens die erste und zweite Möglichkeit sichergestellt sind. Ausgeschlossen sind natürlich die pseudosarkomatösen epithelialen Tumoren, bei denen ganz allmählich die Polymorphie der Zellen und die Spärlichkeit der Stromabildung zu sarkomähnlichem Bau führt (Carcinoma sarcomatoides R. MEYER).

Bei der ersten Form, den Kollisionstumoren (R. MEYER), sind Karzinom und Sarkom ursprünglich vollkommen getrennt und können auch dann, wenn sie bei ihrem Wachstum einander erreichen, noch makro- und mikroskopisch scharf voneinander abgegrenzt sein, wie dies SCHÖNE bei einem alten Hunde sah. In anderen Fällen kommt in der Berührungszone der beiden Tumoren eine mehr oder minder ausgedehnte Durchwachsung zustande. Sehr typisch ist in dieser Hinsicht der Fall von KLUNZINGER, bei dem der rechte Schilddrüsenlappen rein karzinomatös, der linke rein sarkomatös war und nur im Isthmus eine innige Durchwachsung der verschiedenartigen Gewebe stattgefunden hatte. In ähnlichem Sinne sind die Fälle von C. KAUFMANN, KUMMER, SALTYKOW, HERRENSCHMIDT, SIMMONDS, GLAVOTTO, SCHUPPISSER (5. Fall) gedeutet worden, obwohl hier die beiden Tumorarten viel weiter ineinandergriffen und infolgedessen die Verhältnisse nicht ganz so klar lagen wie in den oben erwähnten Fällen; wahrscheinlich ist auch der Fall von BASSAL und RIGAUD hierher zu rechnen und ebenso der Fall von TASCHIRO (wuchernde Struma mit Osteomyxosarkom).

Für die zweite Form, die Kompositionsgeschwülste R. MEYERS, mit primärem Karzinom und sekundärer Sarkombildung im Stroma sind in der Schilddrüsenpathologie ebenfalls sichere Beispiele vorhanden. So der Fall von SCHMORL, bei dem zuerst ein reines, auf dem Boden einer Struma entstandenes Karzinom operiert wurde, dann aber ein Rezidiv mit sarkomatösem Stroma auftrat und ein weiteres Rezidiv samt den Metastasen nur noch sarkomatöses Gewebe enthielt. In gleicher Weise sah LUBARSCH zuerst ein Adenokarzinom, dann als Rezidiv ein Medullarkarzinom mit stellenweise sarkomatösem Stroma auftreten, während bei der Sektion in den Metastasen der Schilddrüse, der Lungen und des Herzens nur noch ein gemischtzelliges Sarkom mit vielen Riesenzellen vorhanden war. Ähnlich scheint ein Fall von NASETTI verlaufen zu sein und eine weitere Beobachtung dieser Art konnte ich selber machen, indem eine Struma maligna, welche teils das Bild der wuchernden Struma, teils das des Karzinoms mit stellenweise sarkomatösem Stroma darbot, nach $21\frac{1}{2}$ Monaten rein sarkomatös rezidierte. Ferner gehört hierher der Fall von TH. KOCHER jr., bei dem zwar in dem primären Tumor nur ein ganz kleiner Herd von karzinomatösem Gewebe eingelagert war, die Lungenmetastasen zum Teil jedoch rein sarkomatös waren, während andere Lungenmetastasen und die Lymphknoten sowohl epitheliales wie sarkomatöses Gewebe enthielten. Ähnliches sah WELLS bei einem Hund, hier waren die lymphogenen Metastasen rein sarkomatös, die hämatogenen hingegen zum Teil karzinomatös, zum Teil gemischt und zum Teil rein sarkomatös. Endlich gehören hierher die Fälle von

SCHMUZIGER, CHIFOLIAU und MASSON und die 6 Fälle von H. ALBRECHT. Bei einem von ALBRECHTS Fällen fanden sich Lungenmetastasen von gemischtem Typus. Vier weitere Fälle hat SCHUPPISSER beschrieben.

Die allgemeine Ansicht geht dahin, daß bei derartigen Tumoren von seiten des wuchernden Epithelgewebes ein Reiz auf das bindegewebige Stroma ausgeübt wird, bis dieses ebenfalls in Wucherung gerät und schließlich selbständig weiterwächst. In extremen Fällen (SCHMORL, LUBARSCH, eigene Beobachtung) kann dann der epitheliale Anteil ganz verschwinden, indem das Sarkom die Oberhand gewinnt und sich allein noch weiter ausbreitet. Ihr biologisches Vorbild haben solche Tumoren in jenen Mäusekrebsen, in welchen bei fortwährender Transplantation zuerst das Stroma sarkomatös wird, dann aber unter allmählicher Abnahme des epithelialen Gewebes der Tumor sich in ein reines

Sarkom umwandelt. Einen derartigen Tumor hat LOEB am Halse einer Ratte beobachtet, wobei sich der sarkomatöse Anteil weiter überimpfen ließ, doch war hier der Ausgang von der Schilddrüse unsicher.

Es ist eigentlich unlogisch, solche Tumoren als Mutationsgeschwülste zu bezeichnen, denn eine wahre Mutation ist eine sprunghafte erbliche Änderung des Zellcharakters und könnte somit nur dann zutreffen, wenn die Karzinomzellen sich plötzlich in Sarkomzellen umwandeln würden. Dies ist jedoch keineswegs der Fall, denn die Sarkombildung geht vom Stroma aus. Höchstens könnte man gewisse Formen der oben erwähnten pseudo-sarkomatösen Geschwülste Mutationsgeschwülste nennen.

Die dritte Möglichkeit, nämlich die Karzinombildung in einem primären

Abb. 94. Karzinosarkom der Schilddrüse. Vene mit gemischtem Tumorgewebe gefüllt (Fall I von SCHUPPISSER). (Leitz Obj. 3, Ok. I.)

Sarkom, ist von WÖFLER und EHRHARDT erwogen worden, jedoch beweisen krebsähnliche Zellnester oder Schläuche, welche im sarkomatösen Gewebe eingeschlossen sind, noch keineswegs eine epitheliale Wucherung, denn es kann sich hier um Reste eines Adenoms oder um atrophisches Schilddrüsengewebe handeln. Es ist auch von vornherein sehr unwahrscheinlich, daß solche Epithelnester, deren Ernährungsbedingungen die denkbar ungünstigsten sind, gegenüber dem rasch wachsenden Sarkomgewebe aufkommen können, denn letzteres steht in den innigsten Beziehungen zu den ernährenden Gefäßen.

Was den epithelialen Anteil der Karzinosarkome betrifft, so ist derselbe keineswegs auf den Typus des einfachen soliden Karzinoms festgelegt, sondern es finden sich auch Zylinderzellenkrebs (H. ALBRECHT), wuchernde Strumen oder großzellige maligne Adenome (SCHUPPISSER) und Parastrumen (TH. KOCHER jun.). Übrigens scheint mir die bösartige Natur des epithelialen Geschwulsteils nicht bei allen Fällen über allen Zweifel erhaben zu sein, z. B. scheinen in dem Falle von SALTJKOW eher mehrfache trabekuläre und kleinflöckuläre Adenome vorhanden gewesen zu sein, denn es heißt, das Karzinom sei an vielen Stellen in verschiedenen Adenomknoten entstanden. KUMMER bezeichnet seinen Tumor direkt als Adenosarkom und da wir wissen, daß Sarkome oft im Stroma von Adenomen entstehen, so ist bei der Annahme eines Karzino-

sarkoms jedenfalls eine gewisse Vorsicht am Platze und es müßte wenigstens infiltratives Wachstum des Epithels nachgewiesen sein.

Der sarkomatöse Anteil ist am häufigsten spindelzellig, doch kommen auch runde und polymorphe, sowie Riesenzellen vor. H. ALBRECHT legt besonderes Gewicht auf die Ausbildung von Synzytien mit dunklem Protoplasma, wodurch ein starker Gegensatz gegenüber den hellen Krebszellen entsteht. Mitosen sind beim echten Karzinosarkom meistens viel reichlicher im sarkomatösen als im karzinomatösen Gewebe zu finden.

In ihrem Verhalten zur Umgebung unterscheiden sich die Karzinosarkome nicht von den einfachen Krebsen und Sarkomen, es kommt auch Einwachsen in die Gefäße (Krebs und Sarkom zugleich, SCHUPPISSE) (Abb. 94), und Metastasenbildung auf dem Lymph- und Blutwege vor. Auch das Alter der Patienten ist das typische Krebs- und Sarkomalter, denn fast alle Fälle betrafen Personen zwischen 40 und 70 Jahren. Immerhin sah ich ein Karzinosarkom schon bei einer 33jährigen Frau.

Erwähnen möchte ich noch, daß von den 4 Fällen von WAECHTER wohl kein einziger ein wirkliches Karzinosarkom war. Der 1. Fall ist ein Teratom, der 2. ein Spindelzellensarkom und die beiden anderen Fälle sind nach der Beschreibung am ehesten als Endotheliome zu deuten.

IV. Statistisches über Struma maligna.

Ich gebe in folgendem noch eine tabellarische Übersicht über die im Berner pathologischen Institut beobachteten und untersuchten Fälle von Struma maligna. Die Zusammenstellung der seziierten Fälle schließt sich an die Statistiken von C. MÜLLER und LIMACHER an, in welchen das Material von 1872—1897 (bis Ende des Monats August) verarbeitet ist. Die folgende Tabelle umfaßt nun das Material vom September 1897 bis Dezember 1921.

Tabelle I.

Maligne Strumen des Berner pathologischen Instituts (seziierte Fälle von 1897—1921).

Alter	1—10		11—20		21—30		31—40		41—50		51—60		61—70		71—80		Total	Total	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀			
Epitheliale Formen (metastasierendes Adenom, wuchernde Struma, Karzinom, Papillom, Para- struma, Kankroid)	—	—	—	—	1	1	4	4	3	5	6	4	6	3	3	2	23	19	42
Sarkom	—	—	—	—	—	1	1	—	4	1	7	6	2	4	—	—	14	12	26
Endotheliom	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	1	3	—	—	—	3	3	6
Karzinosarkom	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	1	—	1	2	3
Total	—	—	1	—	1	2	5	4	8	7	13	11	11	8	4	2	41	36	77

Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß in dem genannten Zeitraum 77 Fälle von Struma maligna zur Sektion kamen. In dem gleichen Zeitraum wurden im ganzen 9024 Personen seziiert, so daß also die Zahl der malignen Strumen 0,85% ausmacht. Vergleicht man damit die Zahlen von Wien (HINTERSTOISSER), Prag (PICK), Berlin (STAEMLER) und den vereinigten Staaten Nordamerikas (WILSON), so ergibt sich folgendes:

Bern	1872—1897	6226	Sektionen ¹⁾	82	maligne Strumen	1,31%	= 1 : 76
„	1898—1921	9024	„	77	„	0,85%	= 1 : 117
„	1872—1921	15250	„	159	„	1,04%	= 1 : 96
Wien		18147	„	50	„	0,27%	= 1 : 363
Prag		7700	„	17	„	0,22%	= 1 : 453
Berlin		13426	„	13	„	0,09%	= 1 : 1033
U. S. A.		40847	„	44	„	0,107%	= 1 : 928

Tabelle II.

Gutartige und bösartige Kröpfe des Berner pathologischen Instituts
(operierte Fälle vom 1. I. 1911 bis 1. VII. 1922).

Alter	1—10		11—20		21—30		31—40		41—50		51—60		61—70		71—80		Total		Total		
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀			
Gutartige Kröpfe	7	12	180	206	83	264	72	187	48	117	50	73	16	27	2	1	458	887	1490		
																	ohne Alters- angabe	37	108	ohne Angabe des Ge- schlechts	54
Total	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	495	995	1544		
Bösartige epitheliale Kröpfe (metastasierendes Adenom, wuchern- de Struma, Kar- zinom, Papillom, Parastruma)	1	—	—	1	3	4	4	11	8	20	9	15	4	3	1	—	30	54	84		
Sarkom	—	—	1	—	—	1	2	2	3	2	7	4	2	5	1	1	16	15	32		
																	ohne Alters- angabe	1	—		
																	17	—			
Endotheliom	—	—	—	—	—	—	1	2	2	—	5	—	1	3	—	—	9	5	15		
																	ohne Alters- angabe	1	—		
																	10	—			
Karzinom	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	2	—	1	—	5	5		
Total der malignen Strumen	1	—	1	1	3	5	7	15	13	23	21	20	7	13	2	2	57	79	136		

Tabelle II umfaßt das zur Untersuchung eingesandte Material von operierten Strumen, Vom 1. Januar 1911 bis 1. Juli 1922 wurden also 136 bösartige Strumen untersucht, neben 1544 gutartigen Strumen. Das Verhältnis der beiden Gruppen ist also 1 : 11 oder die malignen Strumen machen 9% der benignen aus.

Aus den Tabellen I und II geht jedenfalls die große Häufigkeit der Struma maligna im Berner Material hervor. Jedoch möchte ich ausdrücklich betonen, daß nur die Statistik der seziierten Fälle das Verhältnis der malignen Strumen zur Morbidität des Berner Inselspitals einigermaßen richtig widerspiegelt, denn von den operierten benignen Strumen kamen viele nicht zur Untersuchung und andererseits stammten viele maligne Strumen aus der Privatpraxis von Herrn Prof. KOCHER, d. h. es handelte sich öfters nicht um ein-

¹⁾ LIMACHER gibt irrümlicherweise eine Zahl von 7461 Sektionen für 1872—1897 an.

heimische Patienten. WILSON hält deshalb die hohe Zahl der bösartigen Schilddrüsentumoren in Bern nicht allein für eine Folge der Kropfendemie, sondern auch für den Ausdruck des Zusammenströmens ausländischer Kropfpatienten in der KOCHERSchen Klinik. Das letztere trifft nun für das Sektionsmaterial des Berner pathologischen Instituts sicher nicht zu, denn in diesem ist fast ausschließlich die einheimische Bevölkerung vertreten. Ferner ist daran zu erinnern, daß die gesamte Schweiz jedenfalls eine recht hohe Mortalität an malignen Schilddrüsentumoren aufweist, denn in den Jahren 1901—1910 kamen auf 42640 Todesfälle an Krebs 680 an Schilddrüsenkrebs (ohne Sarkom!), so daß also die Schilddrüsenkrebs 1,5% aller Krebse ausmachen (JOSSEL). Dies zeigt den Zusammenhang mit der Kropfendemie jedenfalls sehr deutlich, wenn man bedenkt, daß im gleichen Zeitraum von 1903 bis 1910 in Hamburg auf 7727 Todesfälle an Krebs nur 11 Schilddrüsenkrebs = 0,14% kamen. Es ist also an der großen Häufigkeit bösartiger Schilddrüsentumoren im Gebiet der Kropfendemie gar nicht zu zweifeln und wenn H. BIRCHER schreibt, daß Karzinom und Sarkom sich sowohl in der strumösen wie in der normalen Schilddrüse entwickeln, so ist dazu zu sagen, daß letzteres eine seltene Ausnahme ist. Auch BÉRARD und DUNET kommen zu dem Schluß, daß die bösartigen Schilddrüsentumoren sich in 75 bis 85% in einem alten Kropf entwickeln.

Was nun die Verteilung auf die Geschlechter betrifft, so kommen in meiner Sektionsstatistik 41 Männer auf 36 Frauen, in der Statistik des Operationsmaterials hingegen 57 Männer auf 79 Frauen. Das erstere Verhältnis mag darauf beruhen, daß überhaupt im Leichenmaterial die Männer stark vorwiegen, auf 9224 Leichen der Jahre 1898—1921 inkl. September bis Dezember 1897 kamen nämlich 5263 männliche und 3761 weibliche. In Prozenten ausgedrückt kamen 0,78% maligne Strumen bei Männern und 0,96% bei Frauen vor, so daß sich also auch hier ein stärkeres Befallensein des weiblichen Geschlechts ergibt. Es stimmt dies mit den Statistiken von EHRHARDT, MÜLLER und SPEESE, BREITNER und WILSON überein (WILSON gibt allerdings das Verhältnis mit 2:1 an, also wesentlich mehr Frauen als in unserer Statistik) und bildet eine weitere Stütze für die Ansicht, daß die Entstehung der bösartigen Geschwülste durch die gutartigen Strumen vorbereitet wird, denn letztere sind ja beim weiblichen Geschlecht unzweifelhaft häufiger.

Die Verteilung auf die verschiedenen Altersstufen ergibt sich ebenfalls aus den beiden Tabellen. Mit aller Deutlichkeit läßt sich ersehen, daß die epithelialen Formen der malignen Struma und die stromatogenen Tumoren sich ungefähr in einer gleichartigen Kurve bewegen und daß der Höhepunkt auf das 5. und 6. Jahrzehnt fällt. Die gutartigen Strumen hingegen sind schon in den früheren Jahrzehnten außerordentlich häufig.

Tabelle III.

Metastasenbildung bei den malignen Strumen des Berner pathologischen Instituts (sezierte Fälle von 1897—1921).

	Maligne epitheliale Strumen	Sarkome	Endotheliome	Karzinom-sarkome
Lymphknoten	20	5	2	1
Lungen	19	21	1	1
Bronchien	—	1	—	—
Pleura	8	5	1	—
Herz	—	5	1	—
Milz	1	2	—	—
Leber	7	4	—	—
Pankreas	—	1	—	—
Magen	1	4	—	—
Darm	2	5	—	—
Peritoneum	—	2	—	—
Nieren	4	7	—	—
Nebennieren	2	4	1	—
Dura	2	—	—	—
Plexus chorioideus	1	—	1	—
Haut	—	1	—	—
Skelett	17	—	—	1
Schädel	5	—	—	—
Wirbelsäule	7	—	—	1
Sternum	10	—	—	—
Rippen	4	—	—	—
Extremitätenknochen	3	—	—	—

Diese Tabelle gibt eine Übersicht über die Metastasenbildung bei den vom September 1897 bis Ende 1921 seziierten Fällen von malignen Schilddrüsentumoren. Es sei ganz besonders auf die verschiedene Häufigkeit der Knochenmetastasen bei den wuchernden Strumen und Karzinomen einerseits und den Sarkomen und Endotheliomen andererseits hingewiesen. Die Knochenmetastasen sind bei 40,5% aller epithelialen Strumen vorhanden, also noch etwas zahlreicher, als von NISNJEWITSCH angegeben wird (34,4%).

V. Struma maligna bei Tieren.

Endlich ist noch zu erwähnen, daß auch unsere Haustiere von malignen Strumen betroffen werden, und zwar kommen sie weitaus am häufigsten beim Hund vor. Karzinome sind nach der Zusammenstellung von EWALD (Literatur) die Regel, Sarkome die Ausnahme (63 Karzinome, 6 Sarkome). Die Karzinome (EBERTH, SIEDAMGROTZKY, KEGEL, HUGUENIN, EWALD, FORMAN und REED u. a.) können gleichzeitig in beiden (beim Hunde getrennten) Schilddrüsenlappen auftreten, sie wachsen öfters in die Venen ein und bilden große Tumorthromben mit Papillen am freien Ende. Lymphknotenmetastasen sind selten, Lungenmetastasen hingegen ziemlich häufig. Letztere sind öfters kolloidhaltig trotz vollkommen solidem Bau des primären Tumors. HUGUENIN, EWALD, JOHNE, KEGEL beschrieben auch Fälle mit Milzmetastasen, während Knochenmetastasen auffallenderweise fehlen (KAMMER). Ferner gibt HUGUENIN an, daß das Schilddrüsenkarzinom beim Hunde sich fast immer auf dem Boden eines Kolloidkropfes entwickle und daß deshalb der Krebs der Hundeschilddrüse im Gebiet der Kropfendemie häufig sei.

GUERRINI beschreibt ein Rundzellensarkom, ZAHN ein Osteochondrosarkom, ferner sind die schon besprochenen Karzinosarkome von WELLS und SCHÖNE zu nennen.

Bei anderen Haustieren sind bösartige Schilddrüsentumoren wesentlich seltener, sicher beobachtet sind sie beim Pferd, Rind und Schwein (HAMMER, PETIT).

Bei der Ratte hat LOEB ein Karzinom mit transplantablem sarkomatösen Anteil biologisch eingehend studiert, doch ist der Ausgang von der Schilddrüse in diesem Falle unsicher. Hingegen habe ich selbst einen sicheren Fall von Schilddrüsen Sarkom bei der Ratte gesehen, mit Metastasen in Lungen und Perikard.

Interessant sind namentlich noch die Schilddrüsenkrebs der Salmoniden, welche zuerst von PLEHN und PICK beobachtet worden sind und gehäuft in Fischzüchtereien vorkommen. Ihre Vorstufe ist ein in den Fischbehältern auftretender endemischer Kropf, eine Hyperplasie der bei den Fischen nicht abgekapselten Schilddrüse (MARINE und LENHART). Von ihr führen fließende Übergänge zum echten Krebs hinüber, wie namentlich die sorgfältigen Untersuchungen von GAYLORD und MARSH ergeben haben. Diese Tumoren, die histologisch zum Teil die wuchernde Struma, zum Teil auch den gewöhnlichen Krebs oder das bösartige Papillom nachahmen, wachsen infiltrierend und zerstörend in Knorpel, Knochen, Gefäße, Muskulatur und Haut ein und erzeugen in seltenen Fällen auch echte Metastasen. Ich selbst sah in Forellentumoren, welche ich Herrn Dr. MARINE in Cleveland verdanke, hauptsächlich die Bilder eines tubulären Zylinderzellenkrebses, zum Teil mit Papillenbildung, oder eines kleinfollikulären, destruierend wachsenden Adenoms. Einmal sah ich wie GAYLORD und MARSH auch ein Karzinom Sarkom, mit einem aus Spindelzellen zusammengesetzten sarkomatösen Stroma zwischen Schläuchen und Bläschen.

Eigentümlich ist diesen Tumoren die Fähigkeit zur spontanen Rückbildung, sowie ihre Heilbarkeit durch äußerst geringe Dosen von Jod und Quecksilber (GAYLORD und MARSH). Es ergibt sich hieraus, daß diese Krebse doch den gutartigen Hyperplasien viel näher stehen und sich biologisch anders verhalten als die Schilddrüsenkrebs des Menschen.

VI. Mischgeschwülste und Teratome.

Die Bildungen, welche in diese Gruppen gehören, zeichnen sich alle durch die Vielheit selbständig wachsender, nicht bloß metaplastisch ineinander übergelagerter Gewebe aus. Die Osteochondrosarkome sind deshalb nicht hier einzureihen. Vielmehr müssen zum mindesten epitheliale Anteile mit verschiedenartigem Stützgewebe gemischt sein und an der Tumorbildung aktiv teilnehmen. Ein weiteres Merkmal dieser Gruppe ist die embryonale Entstehung aus einem selbständigen Keim, der früher oder später aus dem normalen Verband ausgeschaltet worden ist. Je nach dem Zeitpunkt der Ausschaltung wird der Tumor einfacher oder komplizierter ausfallen. Wir unterscheiden deshalb einfache Mischgeschwülste, welche nach WILMS in ihrem Bau

mit den normalen Differenzierungsprodukten der betreffenden Körperregion übereinstimmen und Teratome, welche die Abkömmlinge sämtlicher 3 Keimblätter enthalten. Immerhin kann die Grenze zwischen diesen beiden Gruppen nicht scharf sein, da es bekanntlich auch sehr einseitig entwickelte Teratome gibt. Zu bemerken ist noch, daß die Untersuchung einiger Fälle aus der älteren Literatur eine sichere Zuteilung zu der einen oder anderen Gruppe nicht erlaubt. Ferner ist bei manchen Fällen der Ausgang von der Schilddrüse zweifelhaft.

a) Einfache Mischgeschwülste.

In ihnen finden wir die Gewebe derjenigen Gegenden vertreten, von denen sich die Schilddrüse entwicklungsgeschichtlich ableitet oder mit denen sie während ihres Entwicklungsganges in engere räumliche Beziehungen tritt. Es sind dies die Regionen der Area mesobranchialis und des Kiemenapparates, und es ist somit anzunehmen, daß der verlagerte Keim, welcher den Tumor lieferte, aus Bestandteilen des Entoderms und des Mesoderms zusammengesetzt war.

Die Tumoren dieser Art sind stets angeboren und können schon bei der Geburt äußerst mächtig entwickelt sein, so daß sie die ganze Halsregion vom Unterkiefer und Ohr bis zum Sternum einnehmen und sogar sackförmig über die Brust herabhängen. Fast immer besteht ein Teil der Geschwulst aus Zysten mit fluktuierendem Inhalt und was in der älteren Literatur als angeborener Zystenpocock beschrieben wurde, gehört wohl zum allergrößten Teil in diese Gruppe von Tumoren. Neben den Zysten können manchmal auch härtere knorpelige Teile durch die Haut hindurch gefühlt werden.

Bei der Freilegung besitzen die meisten dieser Tumoren eine bindegewebige Kapsel, auf dem Durchschnitt bestehen sie aus mehreren Zysten, die mit gelblicher oder bräunlicher seröser Flüssigkeit oder fadenziehendem Kolloid gefüllt sind oder auch einen blutigen Inhalt entleeren. Die Zysten können sehr verschieden groß sein, in einzelnen Tumoren sind sie nur erbsengroß, in anderen erreichen sie einen Durchmesser von mehreren Zentimetern. Dazwischen findet sich ein weiches, schwammiges, graurotes oder weißliches Gewebe, in welchem oft schon mit bloßem Auge Knorpelinseln erkennbar sind. Doch gibt es auch Tumoren, welche in ganzer Ausdehnung solid gebaut sind und durchwegs eine knorpelharte Konsistenz besitzen (VONWILLER, FLESCHE und WINTERNITZ, Fall 2).

Von der Schilddrüse ist meistens makroskopisch nichts wahrzunehmen. Um so wichtiger ist es, daß die Geschwülste nach ihrer Lage genau der Schilddrüse entsprechen, sowohl in ihrem Verhältnis zu Larynx und Trachea als zur umgebenden Muskulatur. Ferner ist von BURGHAGEN, SCHNEIDER und DENTLER die Gefäßversorgung geprüft worden, wobei sich ergab, daß sich die Arteriae thyreoideae im Tumorgewebe verzweigen (in DENTLERS Fall waren nur die inferiores nachweisbar).

Die mikroskopische Untersuchung ergibt zunächst in den allermeisten Fällen deutliche epitheliale Bestandteile, unter denen jedoch typisches Schilddrüsengewebe nur selten vertreten ist (BURGHAGEN, SCHNEIDER, FLESCHE und WINTERNITZ). Die zystischen Hohlräume entsprechen nämlich, so viel aus den verschiedenen Beschreibungen ersichtlich ist, keineswegs bloß erweiterten Schilddrüsenbläschen, sondern sie sind mit einem ein- bis mehrschichtigen kubischen oder platten Epithel (SCHAYER, SCHNEIDER, HIEROKLES, BILLIG, DE JOSSELIN DE JONG) oder auch mit einem zylindrischen Epithel (SCHAYER, SCHNEIDER, HIEROKLES, BODENSTEIN, DENTLER, SCHIMMELBUSCH, DE JOSSELIN DE JONG) ausgekleidet. Auch Papillenbildung, sowie das Vorkommen von Schleimdrüsen ist beobachtet (DENTLER, DE JOSSELIN DE JONG). In seltenen Fällen treten auch solide Plattenepithelstränge in die Reihe der epithelialen

Bildungen (BODENSTEIN, SCHNEIDER), wobei sogar Verhornung nicht fehlt (BODENSTEIN).

Unter den Bestandteilen des Mesoderms ist der hyaline Knorpel in Form von Inseln und Spangen weitaus am häufigsten vertreten (HOUEL, BOUCHER, ADELMANN, VONWILLER, TANSINI, TANAHILL, SCHIMMELBUSCH, SCHAYER, BODENSTEIN, BURGHAGEN, HIEROKLES, SCHNEIDER, FLESCHE und WINTERNITZ, BILLIG, DENTLER, DE JOSSELIN DE JONG). VONWILLER nennt seinen Fall ein Chondroma mixtum, denn neben sehr zahlreichen Inseln von Hyalin- und Netzknorpel waren Rund- und Spindelzellen vorhanden, doch scheint es, daß auch epitheliale Elemente nicht fehlten. Viel seltener ist Knochengewebe (TANAHILL, BODENSTEIN, SCHNEIDER, HIEROKLES, BILLIG, DE JOSSELIN DE JONG), dasselbe kann metaplastisch aus Knorpelgewebe hervorgehen. Auch Schleimgewebe (TANSINI, TANAHILL, SCHNEIDER, DENTLER) und Fettgewebe (DENTLER, DE JOSSELIN DE JONG) sind gefunden worden und Stellen von sarkomatösem Bau (TANAHILL, DENTLER), in welchen man wohl noch undifferenziertes Keimgewebe zu erblicken hat. In TANAHILLS Fall war das schleimig-sarkomatöse Gewebe so reichlich, daß der Autor von einem Myxosarkom spricht.

Die Beziehungen zur Kopfdarmhöhle äußern sich in einzelnen Fällen auch in der Entwicklung von lymphatischem Gewebe (SCHAYER, DENTLER, DE JOSSELIN DE JONG), das ja in gleicher Weise in den Zysten des Ductus thyreoglossus öfters angetroffen wird. Von weiteren mesodermalen Teilen ist noch die Muskulatur zu nennen, von der sowohl die glatte (SCHNEIDER, DENTLER, DE JOSSELIN DE JONG) wie die quergestreifte Form (HIEROKLES, TANSINI) vertreten sein kann.

Die Zusammensetzung dieser Tumoren spricht also dafür, daß ein Entoderm-Mesodermkeim in die Schilddrüse verlagert wurde, wobei man sich vorstellen kann, daß dieser Keim mit der Schilddrüsenanlage eine illegale Zellverbindung (R. MEYER) einging und mit ihr nach unten verlagert wurde. Offenbar kommen durch solche illegale Verbindungen auch noch viel später Verlagerungen benachbarter Gewebe in die Schilddrüse vor, haben wir doch schon erwähnt, daß auch in sonst normalen Drüsen einzelne Knorpelstücke oder Bündel quergestreifter Muskulatur angetroffen werden können. BIRCH-HIRSCHFELD sah z. B. in einer mächtigen Struma congenita (50 g) zahlreiche Knorpelinseln im Bindegewebe zwischen den Drüsenläppchen. Doch blieb es hier bei der Fehlbildung, während die frühzeitige Ausschaltung des Entoderm-Mesodermkeimes in der Folge zur Tumorbildung führt.

Eine eigene Beobachtung macht es mir übrigens wahrscheinlich, daß in der Schilddrüse auch ähnliche Mischtumoren wie in den Speicheldrüsen und in der Wand der Mundhöhle vorkommen und daß hier aus einem indifferenten Keimgewebe sowohl epithelähnliche Zellen als auch Stützsubstanzen, wie Bindegewebe, Schleim- und Knorpelgewebe hervorgehen können. Es handelte sich hier um einen 12jährigen Knaben (1920, J.-Nr. 332), bei dem angeblich vor 2 Jahren ein Kropf aufgetreten war.

Status: Kräftiger Knabe. Tumor des rechten Schilddrüsenlappens, weit in den Brustkorb hinabreichend, fast knochenhart, sehr wenig verschieblich. Trachea nach links verschoben, bei Druck auf den Tumor starker Stridor.

Bei der Operation ist der Tumor zwischen Wirbelsäule, Sternum, rechter Klavikula und oberen Rippen fest eingemauert. Keilexzision an der Vorderfläche mit minimaler Blutung. Nachher Radiumbehandlung mit leichter Verkleinerung des Tumors.

Makroskopisch: Exzidierte Tumorstücke mit graugelber Schnittfläche, geringer Transparenz und ziemlich fester Konsistenz. Gewebe feinstreifig, stellenweise leicht höckerig, an die Bruchfläche eines Steines erinnernd.

Mikroskopisch: Der Tumor besteht an vielen Stellen aus ziemlich breiten, netzförmig verbundenen Strängen von sehr kleinen, rundlichen, locker gelagerten Zellen, mit chromatinreichem, lymphozytenähnlichem Kern und sehr spärlichem Protoplasma. Die Kerne sind

rundlich oder oval. Zwischen den Zellen liegt meistens keine Interzellulärsubstanz. Die Zellstränge werden getrennt durch mehr oder weniger breite Züge von hyalinem, sehr zellarmem Bindegewebe, welches ganz vereinzelt Verkalkungen enthält. Gegen dieses Bindegewebe sind die Zellstränge zum Teil sehr scharf abgegrenzt, an anderen Stellen hingegen gehen die Tumorzellstränge ganz allmählich in ein Gewebe über, welches eine feinfaserige oder auch mehr homogene Interzellulärsubstanz aufweist. Dabei werden die Tumorzellen größer, ihre Kerne sind viel heller und es tritt oft ziemlich reichlich mit Eosin färbbares Plasma auf. Hier und da sind größere, rundliche Tumorzellen in eine größtenteils homogene, mit Hämalun leicht bläulich gefärbte Grundsubstanz eingelagert, in welcher erst mit starker Vergrößerung hier und da feine Fasern sichtbar werden. Diese Stellen erinnern durchaus an Faserknorpel. An anderen Stellen nehmen die Geschwulstzellen spindelförmige Gestalt an und gehen in faseriges Bindegewebe über. Knochengewebe ist nicht nachweisbar. Der Tumor ist sehr gefäßarm. Vereinzelt sind Nervenzweigmägen im Tumorgewebe eingeschlossen.

Endlich sei noch erwähnt, daß in SCHNEIDERS Fall der 7 Monate alte Fötus mit einem deutlichen Myxödem zur Welt kam. Das Ödem besaß eine „ziemliche Härte“ und war auf dem Einschnitt schleimig, so daß wohl an der Richtigkeit der Beobachtung nicht zu zweifeln ist. Ein Beweis, daß die mütterliche Schilddrüse nicht immer den Ausfall der fötalen Schilddrüse auszugleichen vermag.

b) Teratome.

In ihnen finden wir die Abkömmlinge sämtlicher drei Keimblätter oder wenigstens, bei mehr einseitiger Entwicklung, Gewebe, welche normalerweise in der Gegend der Kopfdarmhöhle nicht vorkommen, so daß also der den Tumor liefernde Keim fast eiwertig sein muß.

Mit Ausnahme ganz weniger Fälle, auf die ich später eingehen werde, sind die Teratome schon bei der Geburt entwickelt und können, ähnlich wie die einfachen Mischgeschwülste, eine ganz gewaltige Ausdehnung zeigen, indem sie vom Mundboden bis zum Sternum reichen, dabei aber einerseits über die ganze Brust herabhängen, andererseits bis zum Ohr und evtl. (Fall HUNZIKER) bis zum Jochbogen reichen. Der Unterkiefer kann durch solche Tumoren nach vorne oder außen umgebogen sein. In anderen Fällen ist der Tumor mehr auf die Schilddrüsengegend beschränkt (EHLERS). Er ist aber selten symmetrisch gelagert, viel häufiger nimmt er ausschließlich oder vorwiegend eine Seite des Halses ein. Die Haut ist über der Geschwulst oft stark gespannt und verdünnt, doch ist sie vom Tumor selbst, der gewöhnlich gut abgekapselt ist, noch durch die stark atrophischen oberflächlichen Halsmuskeln (Sternohyoideus und Sternothyreoideus) getrennt, wobei die M. omohyoidei, wie im Falle von SCHÖNBERG, zwei seitliche Furchen in den Tumor einschneiden können, so daß der Tumor dreilappig wird. In anderen Fällen ist die Oberfläche der Geschwulst unregelmäßig höckerig. Der Sternocleidomastoideus ist nach außen verdrängt.

Auf der Schnittfläche wechseln meistens zystische und solide Teile miteinander ab, wobei sich aus den Zysten bald klarer, seröser, bald schleimiger, bald auch eiterähnlicher oder blutiger Inhalt entleert. In den soliden Teilen kann manchmal Knorpel oder Knochen schon makroskopisch wahrgenommen werden.

Der Tumor haftet hier und da fest an der Trachea, welche hochgradig zusammengedrückt sein kann, so daß die Kinder schon kurze Zeit nach der Geburt an Erstickung sterben. Der Ösophagus kann dasselbe Schicksal wie die Trachea erleiden. Was das Verhältnis zur Schilddrüse betrifft, so kann ein Lappen der Schilddrüse durch den Tumor substituiert oder wenigstens stark komprimiert und mit der Kapsel des Tumors verwachsen sein. Im Falle von EHLERS war der Tumor durch einen Stiel am Isthmus der Schilddrüse befestigt und erstreckte sich von hier auf die rechte Halsseite. Die Geschwulst wird durch die Arteriae thy. sup. und inf. mit Blut versorgt (KIMURA, DORNER). In HUNZIKERS Fall traten nur die Arteriae thy. superiores in den Tumor ein, die inferiores hingegen

in die Schilddrüse, ferner waren in diesem Falle die linke Carotis int. und mehrere Venen durch den Druck des Tumors thrombosiert.

Das mikroskopische Bild ist wesentlich abwechslungsreicher als bei den einfachen Mischgeschwülsten, denn oft sind die verschiedenartigsten Gewebe und Organanlagen bunt durcheinander gewürfelt. Von den Bestandteilen des Ektoderms treffen wir fast in allen Fällen zentrales Nervensystem (WETZEL, PUPOVAC, HERB, SWOBODA, POULT, HUNZIKER, FLESCH und WINTERNITZ I, KIMURA, SCHÖNBERG, EHLERS, VAN REY, DORNER, KOERNER), und zwar zum Teil als faserige Glia mit eingelagerten Zellen, meistens aber in noch undifferenzierter Form als Neuroepithel mit Rosetten und unregelmäßigen Hohlräumen. Von KOERNER sind auch Pfeilerzellen mit fadenförmigem Fortsatz beschrieben worden. Ganglienzellen sind selten (SWOBODA, PUPOVAC, WETZEL). WETZEL beschreibt ferner eine Stelle mit kleinhirnähnlichem Bau. Periphere Nerven können auch vorhanden sein und SCHÖNBERG fand sympathische Ganglienzellen.

In innigem Anschluß an das zentrale Nervensystem kommen auch Rudimente eines Augenbechers in Form von Pigmentepithel der Retina vor (POULT, HUNZIKER, SCHÖNBERG). In anderen Fällen scheinen freilich die pigmentierten Zellen mehr den Chromatophoren der Chorioidea oder der Pia zu entsprechen.

Vom Entoderm stammen wohl die Epithelauskleidungen der meisten zystischen Hohlräume ab, in denen bald ein einschichtiges kubisches oder zylindrisches Epithel, bald ein mehrzeiliges Zylinderepithel oder ein mehrschichtiges Plattenepithel angetroffen wird. Das Zylinderepithel kann Becherzellen enthalten oder Flimmerhaare tragen (WETZEL, PUPOVAC, POULT, HERB, SCHÖNBERG, EHLERS, VAN REY, KOERNER). Manchmal geht auch innerhalb derselben Zyste das Zylinderepithel in mehrschichtiges Plattenepithel über. Typische Schleimdrüsen (HUNZIKER, HERB, EHLERS, KOERNER) können an die Zysten angeschlossen sein, während in anderen Fällen die Natur der Drüsen wegen mangelhafter Differenzierung des Epithels unklar bleibt (POULT, WETZEL), jedoch eine deutliche Membrana propria ausgebildet ist.

In einzelnen Fällen kommt es zur Ausbildung deutlich erkennbarer Organanlagen, indem die epithelialen Hohlräume mit dem Bindegewebe, mit Muskulatur oder Knorpelgewebe in ganz bestimmte räumliche Beziehung treten. So fand KIMURA Kanäle vom Bau des embryonalen Ösophagus und des Respirationstraktus, und in den Fällen von EHLERS und VAN REY waren Teile des Darmes mit deutlichen Zotten vorhanden.

Schilddrüsengewebe wurde in den Fällen von SWOBODA, HERB, EHLERS, DORNER und KOERNER gefunden, und zwar zum Teil mitten im Tumor, sogar in Glia eingelagert (EHLERS). Eine einfache Umwachsung durch das Geschwulstgewebe ist hier kaum anzunehmen, sondern das Schilddrüsengewebe kann als Erzeugnis des Tumors selbst angesehen werden, entsprechend der Struma ovarii in den Teratomen des Eierstockes.

Öfters sind auch solide Stränge von Plattenepithel in das Gewebe eingestreut, wobei freilich unentschieden bleiben muß, ob dieselben vom Ektoderm oder Entoderm abstammen.

Unter den Abkömmlingen des Mesoderms ist neben dem Bindegewebe auch hier, ähnlich wie in den einfachen Mischtumoren, der Knorpel weitaus am häufigsten anzutreffen (ZAHN, WETZEL, PUPOVAC, HUNZIKER, FLESCH und WINTERNITZ, POULT, SCHÖNBERG, EHLERS, VAN REY, DORNER, KOERNER). Es handelt sich meistens um hyalinen Knorpel, doch ist in einzelnen Fällen auch von Netzkorpel die Rede. Dem Alter des Trägers entsprechend ist der Knorpel nicht vollkommen ausgereift, ferner kommen Übergänge des Bindegewebes in Knorpelgewebe vor. Knochen wurde von ZAHN, WETZEL, PUPOVAC, POULT,

HUNZIKER, SCHÖNBERG, VAN REY und DORNER gefunden, hier und da sogar mit blutbildendem Mark. Seltener ist Schleimgewebe (WETZEL, HUNZIKER) und Fettgewebe (HUNZIKER, FLESCHE und WINTERNITZ, SCHÖNBERG).

Endlich liefert das Mesoderm sowohl glatte Muskulatur (WETZEL, PUPOVAC, POULT, HUNZIKER, KIMURA, SCHÖNBERG, EHLERS, VAN REY, DORNER) als auch quergestreifte Muskulatur (ZAHN, WETZEL, POULT, HERB, KIMURA, HUNZIKER, PUPOVAC, SCHÖNBERG, FLESCHE und WINTERNITZ, VAN REY, DORNER, KOERNER). Letztere steht gewöhnlich auf der Stufe der embryonalen Muskulatur.

Der Fall von PUPOVAC verdient noch deshalb besonderes Interesse, weil hier die geschwellten Lymphknoten neben dem Tumor auch Teratomgewebe enthielten.

Von den bisher angeführten Fällen, welche sämtlich Neugeborene oder Kinder der ersten Lebensmonate betrafen, unterscheiden sich nun die von LURJE und FRITZSCHE beschriebenen Fälle von Teratom beim Erwachsenen (53- und 41jährige Frau). Von FRITZSCHE wird wohl mit Recht auch der 1. Fall von WAECHTER hierher gerechnet, der zwar als Karzinosarkom beschrieben ist, aber wegen seines vielgestaltigen Baus in die Gruppe der Teratome gehört. In den Fällen von LURJE und FRITZSCHE bestand zwar von jeher ein Kropf, doch zeigte dieser erst in der letzten Zeit starkes Wachstum nach Art einer Struma maligna. In LURJES Fall starb die Patientin in einem Erstickenfallsanfall, in FRITZSCHES Fall an einem Rezidiv. Der bösartige Charakter der Geschwulst äußerte sich in Verwachsung mit der Muskulatur, Rekurrenslähmung (FRITZSCHE), Einwachsen des Geschwulstgewebes in die Venen und Metastasenbildung in Lymphknoten, Lungen und 1. Brustwirbel (FRITZSCHE), im rechten Schilddrüsenlappen und der rechten Lunge (LURJE). Auch in WAECHTERS Fall waren Lungenmetastasen vorhanden.

Der histologische Bau dieser Tumoren hat viel Gemeinsames mit den oben angeführten Fällen, denn auch hier finden sich Glia und Neuroepithel, verschiedene epitheliale Bildungen, embryonaler Knorpel, Schleimgewebe und in LURJES Fall auch Osteoid und Knochen, der zum Teil metaplastisch aus Bindegewebe, zum Teil durch die Tätigkeit von Osteoblasten entstanden war, ferner glatte und embryonale quergestreifte Muskulatur. In WAECHTERS Fall fehlte allerdings das nervöse Gewebe. Als Grundgewebe fand sich in allen 3 Fällen ein sarkomatöses Gewebe mit runden, spindelförmigen und polymorphen Zellen, ferner war in WAECHTERS Fall noch Schilddrüsenngewebe nachweisbar und in den beiden anderen Fällen Adenomknoten. In den Venen war das Geschwulstgewebe größtenteils sarkomatös, doch enthielt es in FRITZSCHES Fall auch epitheliale Einschlüsse und Glia. Auch die Metastasen waren in FRITZSCHES, LURJES und WAECHTERS Fall ganz vorwiegend oder ausschließlich sarkomatös gebaut. In einer Lymphknotenmetastase fand FRITZSCHE freilich neben Sarkom auch Karzinomgewebe und in der Knochenmetastase ließ sich an einer Stelle ein epithelialer Schlauch nachweisen.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß hier Teratome vorlagen, die bis in das erwachsene Alter stationär blieben, dann aber plötzlich in Wucherung gerieten, wobei Gewebe von embryonalem Aussehen in Masse neugebildet wurden. Wenn LURJE seinen Tumor als *Teratoma adultum* bezeichnet, so kann dies nur in dem Sinne aufgefaßt werden, daß die Geschwulst auch ausgereifte Gewebe (z. B. Glia) enthielt, daneben aber mußte sie noch reichlich embryonales, wucherungsfähiges Gewebe beherbergen.

POULT ist der Ansicht, daß sein Fall von Schilddrüsenteratome eine bigeminale Bildung sei, indem er das Retinapigmentepithel und ein Knochenknorpelstückchen von humeruskopfählichem Bau auf eine besondere Embryonalanlage zurückführt. Doch hat schon KIMURA darauf hingewiesen, daß im Grunde

genommen auch solche Teratome, wie alle übrigen Teratome, monogerminal sind, d. h. aus nur einer Keimanlage hervorgehen (ASKANAZY). Einige Autoren haben die BONNETSche Blastomeren theorie auf die Schilddrüsen teratome angewandt und angenommen, daß der ausgeschaltete fast eiwertige Keim beim Deszensus des Ductus thyreoglossus in die Schilddrüse hineingelange. Dabei bleibt es immerhin auffallend, daß ein solcher schon bei den ersten Furchungen abgesprengter Keim nun gerade in die Kopfdarmhöhle gelangen und mit der Schilddrüsenanlage eine innigere Verbindung eingehen soll. Mir scheint deshalb die von BUDE aufgestellte Hypothese gerade bei den Schilddrüsen teratomen der Wirklichkeit viel näher zu kommen. BUDE leitet nämlich die Teratome von Material ab, welches bei der Bildung des Urmundes ausgeschaltet wird, indem auch dieses Material imstande ist, Abkömmlinge sämtlicher drei Keimblätter zu liefern. Die ventrale Lage der Schilddrüsen teratome im Verhältnis zur Körperachse und ihr oft reichlicher Gehalt an Neuroepithel würde sich auf diese Weise leicht erklären lassen und ebenso kann man sich die illegale Gewebsverbindung mit der Schilddrüsenanlage viel leichter vorstellen als bei einer ausgeschalteten Blastomere.

In mehreren Fällen war die Misch tumor- oder Teratombildung in der Schilddrüse mit Hydramnion kombiniert (DENTLER, HUNZIKER, DORNER). Da dies auch bei gewöhnlicher Struma congenita vorkommt, so ist DORNER geneigt, die abnorm große Fruchtwassermenge auf die Zusammenpressung des Ösophagus zurückzuführen, wodurch das Verschlucken des Fruchtwassers durch den Fötus behindert wird.

VII. Metastatische Tumoren in der Schilddrüse.

Nach den Angaben einzelner Autoren (EHRHARDT, E. KAUFMANN) sind metastatische Geschwülste in der Schilddrüse relativ selten. Immerhin sind da und dort bei der Beschreibung bösartiger Geschwülste anderer Organe Metastasen in der Schilddrüse erwähnt, so von WÖFLER, KAUFMANN, MORI bei Melanosarkom, von SCHILLER, GHON und ROMAN bei Lymphosarkom, von ULRICH, KODZUBOWSKI, BARJON und JAPITAT und KLOSE bei Hypernephrom, von MORI bei Beckensarkom und Mammakarzinom, von GIEGLER bei Bronchialkarzinom. Ferner wurde von TH. NAEGELI die Metastasierung eines Rektumkarzinoms in Schilddrüsenadenomen beobachtet und auch E. KAUFMANN erwähnt einen Fall, in dem ein Ovarialkarzinom kleinste Metastasen in einem gefäßreichen Adenomknoten bei sonst freigebliebener Schilddrüse hervorrief.

Nach meinen Erfahrungen sind nun freilich die in der Schilddrüse lokalisierten Metastasen maligner Tumoren keine sehr große Seltenheit, denn ich finde im Sektionsmaterial des Berner Instituts vom Jahre 1900—1922 34 Fälle angeführt. Hierunter befinden sich 5 Fälle von primärem Melanosarkom der Haut (Abb. 95), 2 Lymphosarkome, 3 gewöhnliche Sarkome (primär in Lunge, Axilla, Wirbelsäule), 3 Hypernephrome und 21 Karzinome mit primärem Tumor im Ösophagus (6mal), Magen (4), in der Lunge (5), Mamma (3), im Rektum (1), in der Harnblase (1), im Ovarium (1).

Dieses ziemlich häufige Vorkommen der Metastasen im Berner Material hat nun meines Erachtens seinen ganz bestimmten Grund, auf den ich schon 1917 hingewiesen habe. Die Metastasen haben nämlich ganz überwiegend ihren Sitz nicht im normalen Schilddrüsen gewebe, sondern in den Adenomknoten, und die Kropfendemie ist deshalb schuld an der Häufigkeit der Metastasen. Ich kann die Beobachtungen von KAUFMANN und NÄGELI bestätigen, wonach das übrige Schilddrüsen gewebe oft völlig verschont bleibt. In den Adenomknoten siedeln sich die mit dem Blutstrom an-

geschwemmten Tumorzellen mit Vorliebe in den mittleren Teilen an, wo sie die Interstitien infiltrieren und die Drüsenbläschen zur Atrophie bringen. Schließlich kann das Adenomgewebe zum großen Teil durch das ortsfremde Geschwulstgewebe ersetzt werden.

Schon NÄGELI hat hervorgehoben, daß die Metastasenbildung in den Adenomknoten jedenfalls nicht in der chemischen Beschaffenheit, sondern in der Rückbildung der Adenome (Nekrose, Blutungen, reichliches Stroma) begründet sei. Zum Vergleich zieht er die Metastasierung von Karzinomen in Uterusmyomen heran. Doch scheinen mir die Rückbildungsvorgänge nicht von großer Bedeutung zu sein, da man die Metastasen auch ohne sie auftreten sieht und Blutungen und Nekrosen erst die Folgen der Tumormetastasen sein können. Viel wichtiger

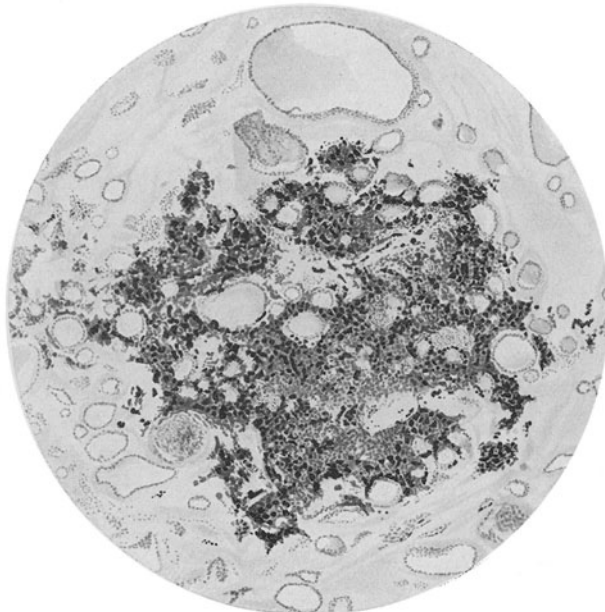


Abb. 95. Metastase eines Melanosarkoms der Haut in einer Struma nodosa colloides mit hyalinem Stroma. Die pigmentierten Tumorzellen infiltrieren das Interstitium zwischen den Bläschen. (Leitz Obj. 3, Ok. 1.)

sind wohl die Kreislaufverhältnisse in den Adenomen, besonders die langsame Blutströmung und die Lymphstauung, welche beide das Haften der Tumorzellen in den Kapillaren und im Gewebe begünstigen.

Bilden sich Metastasen im normalen Schilddrüsengewebe oder in einer diffusen Struma, so sieht man nicht selten Geschwulstthromben in den kleinen Arterien und Venen, ferner können die Lymphgefäße der interlobulären Septen mit Tumorgewebe ausgefüllt sein. Dann kann das Tumorgewebe das intralobuläre Bindegewebe infiltrieren, wobei die Schilddrüsenbläschen oft völlig umwuchert werden und allmählich zugrunde gehen. Doch können sich kleinere Gruppen manchmal noch einige Zeit innerhalb des Tumors erhalten.

Makroskopisch treten die Metastasen meistens in der Mehrzahl auf, in Form von verstreuten Knötchen und Knoten, welche selten scharf begrenzt sind. Manchmal kann fast ein ganzer Lappen vom Tumorgewebe durchsetzt sein. Farbe und Konsistenz richten sich hauptsächlich nach der Beschaffenheit des primären Tumors, doch können Blutungen und Nekrosen hinzutreten.

Interessant ist das Auftreten thyreotoxischer Symptome bei der Entwicklung der Metastasen (MORI). Da MORI in dem vom Tumor noch freien Schilddrüsengewebe keineswegs die Bilder einer Basedowstruma antraf und die Drüsenbläschen sich vielmehr passiv verhielten, so ist er der Ansicht, daß die thyreotoxischen Symptome durch den Druck der Geschwülste und des neugebildeten Bindegewebes zustande kommen, weil hier eine vermehrte Resorption des Bläscheninhaltes stattfindet. Bedingungen für die Entstehung der Hyperthyreose sind nach MORI: 1. Reichlicher Bläscheninhalt (Kolloidstruma), 2. reichliche Geschwulstmetastasen, 3. rasch wachsende Geschwülste und 4. starke Vaskularisation und dadurch Eröffnung neuer Abflußbahnen. KLOSE hingegen läßt die thyreotoxischen Symptome allein durch Basedowifikation einer schon vorher bestehenden Struma zustande kommen, wobei die Tumormetastasen einen toxischen Reiz auf das Schilddrüsengewebe ausüben sollen. Ich möchte jedoch hinzusetzen, daß die nervöse Disposition wohl noch viel wichtiger ist als alle die genannten Umstände. Ferner wird es bei Metastasen in Adenomknoten wahrscheinlich viel seltener zu Hyperthyreose kommen als bei Metastasen im Schilddrüsengewebe, denn bei ersteren ist ja sehr oft die Funktionstüchtigkeit des angegriffenen Drüsengewebes sehr gering.

Hier sei nur kurz darauf hingewiesen, daß sekundäre Tumoren in der Schilddrüse auch durch Einwuchern benachbarter Geschwülste entstehen können, z. B. bei Karzinomen des Larynx und des Ösophagus, sowie bei Lymphosarkomen des Mediastinums. Die Verwachsung mit der Schilddrüse kann in solchen Fällen äußerst innig sein und makroskopisch und sogar mikroskopisch kann manchmal die Entscheidung, ob der Tumor primär innerhalb oder außerhalb der Schilddrüse saß, recht schwierig sein.

29. Topographie der Kröpfe.

Die strumösen Vergrößerungen der Schilddrüse führen nicht bloß zu Formveränderungen und Verlagerungen benachbarter Organe, sondern auch zum Vordringen von Schilddrüsentteilen in Gegenden, denen sie in der Norm fremd sind. Diese durch den Kropf neugeschaffenen topographischen Verhältnisse sind natürlich von größtem Interesse für den Chirurgen, ihr genaueres Studium ist aber in der Regel erst an der Leiche möglich und so ist die pathologische Anatomie auch hier berufen, Aufklärung zu bringen.

a) Formveränderungen und Verlagerungen der Halsorgane durch Strumen.

a) Die der Schilddrüse zunächst gelegenen und mit ihr durch straffe Bindegewebszüge verbundenen Organe sind Larynx und Trachea. Infolgedessen werden gerade diese Organe bei der Entwicklung einer Struma in erster Linie in Mitleidenschaft gezogen, wobei Kompressionen, Verbiegungen und Verschiebungen und Drehungen um die Achse vorkommen.

Schon beim Neugeborenen kann die Struma congenita eine sehr erhebliche Trachealstenose verursachen. Die Verhältnisse lassen sich am besten an Querschnitten des Halses nach vorher ausgeführter Formolinjektion der Karotiden studieren (Abb. 96).

Das stark vergrößerte Organ, dessen Isthmus eine ganz beträchtliche Verdickung aufweist, umgreift wie eine Klammer den Larynx, den obersten Teil der Trachea und den Ösophagus. Nicht selten schieben sich die hinteren Kanten der Seitenlappen noch eine kurze Strecke weit zwischen Speiseröhre und Wirbelsäule ein, so daß die Karotis und Jugularis stark nach der Seite verdrängt werden.

In einzelnen Fällen stoßen sogar die Seitenlappen hinter dem Ösophagus zusammen, ferner sieht man manchmal Fortsätze der Struma zwischen Larynx und Ösophagus eindringen. Die Trachea erscheint stark verengt (FABRE et THÉVENOT), und zwar von vorne nach hinten abgeplattet (DIETHELM, PLAUCHU und RICHARD, v. GRAFF). Es besteht somit, wie wir sehen werden, gerade das umgekehrte Verhältnis wie bei der Struma der Erwachsenen, indem bei der letzteren eine säbelscheidenförmige Verengung von beiden Seiten her die Regel ist. Die Abplattung von vorne nach hinten, wie sie bei der Struma congenita angetroffen wird, hat wohl ihre Ursache in der schon erwähnten starken Verdickung des Isthmus, welche im Verhältnis zur Vergrößerung der Seitenlappen oft besonders stark ist. Die feste Anheftung des Isthmus an der Trachea und seine Lage zwischen der Luftröhre und den angespannten vorderen Halsmuskeln erlauben kein Ausweichen, während die Seitenlappen viel eher sich seitwärts etwas verschieben lassen.

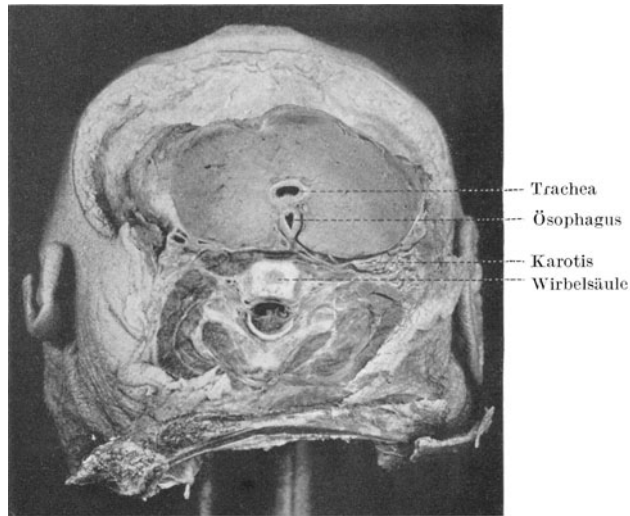


Abb. 96. Struma congenita. Querschnitt durch die Halsorgane nach Formolinjektion in die Karotiden. Abplattung der Trachea von vorne nach hinten.

Jedenfalls erklärt die Trachealstenose zur Genüge die starke, oft mit Stridor verbundene Dyspnoe der kropfigen Neugeborenen, welche sich bei Rückwärtsbeugung des Kopfes erheblich verstärkt. Die Kompression ist nicht selten so stark, daß die Atmung überhaupt nicht in Gang kommt und die Kinder schon bei der Geburt ersticken, oder es tritt der Tod erst nach einigen Stunden oder Tagen ein, wobei die Lungen mehr oder weniger atelektatisch gefunden werden und der rechte Ventrikel des Herzens infolge der inspiratorischen Überladung mit Blut hochgradig erweitert erscheint. Ferner disponiert die Hyperämie der Lungen zu Pneumonien, welche meist den hypostatisch-paravertebralen Typus zeigen. Kompression des Ösophagus kann zu Dysphagie und Pädatrophie führen (AIGNER).

Erwähnt sei noch, daß neben der Struma congenita auch eine gleichzeitig vorhandene Thymushyperplasie zur Stenose der Trachea beitragen kann. Erhält sich die Struma congenita längere Zeit bis ins spätere Kindesalter hinein, so soll sich nach KRÖNLEIN durch Anpassung, d. h. durch veränderte Haltung zur Entlastung der Trachea eine Kyphose der Halswirbelsäule und ein Pectus carinatum ausbilden können.

Bei der Struma des Pubertäts- und erwachsenen Alters sind die Einwirkungen auf die Trachea in der Regel wesentlich anders als bei der

Struma congenita. Zunächst ist hervorzuheben, daß die rein diffusen Strumen, welche ja meistens keine sehr beträchtliche Größe erreichen, die Trachea fast nie zusammendrücken oder verlagern. Da der Isthmus jetzt, verglichen mit der Struma congenita, meistens verhältnismäßig dünn ist, fehlt die Abplattung von vorne nach hinten, und für die vergrößerten Seitenlappen findet sich seitlich genügend Spielraum (Abb. 97).

Anders steht es bei der Struma nodosa, bei der erstens viel stärkere Vergrößerungen der Schilddrüse vorkommen und zweitens durch die ungleiche Verteilung der verschieden rasch wachsenden Knoten sehr ungleichmäßige Druckwirkungen auf die Trachea entstehen. Teils durch tracheoskopische Untersuchung (WILD, WODAK), teils durch die Radioskopie und durch anatomische Untersuchungen mittels Wachsparaffinausgüssen der Trachea (OPPIKOFER) ist festgestellt worden, daß die Luftröhre in sehr verschiedener Weise beeinflußt werden kann.

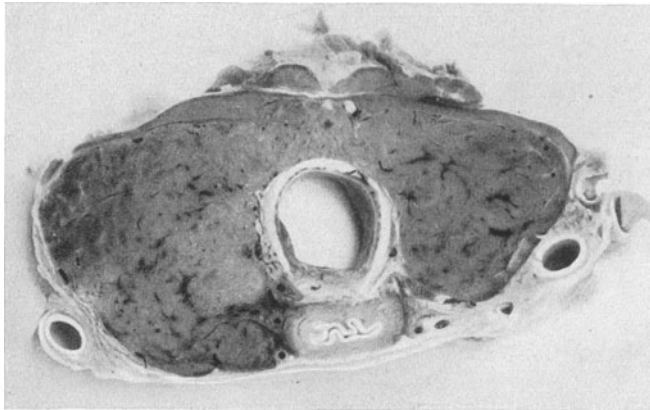


Abb. 97. Struma diffusa colloides. Querschnitt ohne Deformierung der Trachea. Rechts und links die Carotis communis. Präparat und Photographie von Prof. DE QUERVAIN, Chirurgische Klinik, Bern.

Verbiegung der Luftröhre. Sie ist die Folge eines ausschließlich oder, was häufiger ist, eines vorwiegend einseitig entwickelten Kropfes und kennzeichnet sich als ein Ausweichen der Trachea nach der Seite des geringeren Druckes (Abb. 98). Meistens erfolgt die Verdrängung rein seitlich, seltener seitwärts und zugleich nach vorne, was bei teilweise retrotrachealer Lage des Kropfes vorkommt. Die Trachea hat die Form eines einfachen flachen Bogens, doch kommen bei doppelseitigen, aber in ungleicher Höhe befindlichen Knotenkropfen auch S-förmige Krümmungen vor. WILD meint, daß auch einfache Verschiebungen der Trachea mit gerader Achse vorkommen, doch hätte dies eine gleich starke Verschiebung des Larynx und der Bifurkation der Trachea zur Voraussetzung, was ich mir bei Struma nicht vorstellen kann. Infolgedessen wird wohl stets eine mehr oder minder ausgesprochene Verkrümmung der Achse vorhanden sein.

Achsendrehung (Torquierung). Sie stellt sich ein, wenn gegen den vorderen oder hinteren Umfang der Trachea ein einseitiger seitlicher Druck ausgeübt wird, so daß die Trachea als Ganzes sich nicht verschiebt, sondern nur eine Drehung um die Längsachse nach rechts oder links eintritt. Es wird dies bei relativ kleinen, sehr umschrieben drückenden Knoten der Fall sein. An der Torsion nimmt oft auch der Kehlkopf teil (OPPIKOFER).

Verengerung. Sie erfolgt bei der Struma nodosa selten in der Richtung von vorne nach hinten, höchstens können genau median gelegene Knoten des Isthmus eine derartige Wirkung ausüben. Meistens macht sich der Druck von der Seite her geltend, wobei aber recht verschiedene Variationen im Querschnitt der Trachea beobachtet werden können. Vorausgeschickt sei, daß nach E. FRAENKEL die Trachea schon normalerweise an der Stelle der Schilddrüse eine leichte Verengerung aufweist.

Drückt ein Knoten nur auf einer Seite auf die Trachealwand, so wird letztere auf der betreffenden Seite eine Abplattung oder sogar eine Eindellung zeigen, wozu noch eine Verbiegung der gesamten Trachea kommen kann. Ist hingegen der Druck beidseitig und annähernd gleich stark, so entwickelt sich das bekannte Bild der Säbelscheidentrachea (Abb. 99) mit ihrem sagittal gestellten, oft nur noch spaltförmigen Lumen. Leichtere Grade der beidseitigen Kompression sind an der hinten aufgeschnittenen Trachea namentlich an dem Vorhandensein einer schmalen Längsrinne an der Vorderwand der Luftröhre erkennbar, wobei natürlich die Trachealknorpel vorne fast einen Spitzbogen bilden. Durch seitlichen Druck oder durch leichte Drehung läßt sich eine solche Trachea meistens sehr leicht völlig verschließen, auch knickt sie nach dieser oder jener Seite leicht ein. Hochgradige säbelscheidenförmige Kompressionen sind nach meinen Erfahrungen nicht häufig, die leichteren Grade hingegen kommen öfters vor.

Neben solchen rein seitlichen Kompressionen sind nun aber auch Druckwirkungen von vorne lateral oder hinten lateral möglich, wobei dann die Trachealwand an der Stelle des Druckes abgeplattet oder nach innen vorgewölbt wird. Es entstehen so ganz unregelmäßige dreieckige oder längliche Querschnittsbilder (Abb. 100), auf welche schon EWALD aufmerksam gemacht hat. Dabei kann die Form des Querschnittes in verschiedenen Höhen der Struma rasch wechseln. Natürlich ist auch hier recht häufig eine Verbiegung der Luftröhre mit der Verengerung verbunden.

Am seltensten sind wohl die von DEMME beschriebenen kreisförmigen Stenosen der Trachea, bei welchen die Luftröhre von allen Seiten eine gleichmäßige Einengung erfährt.

Der Grad der Stenose hängt nun keineswegs von der Größe der Struma ab, denn es gibt riesige Strumen ohne merkliche Stenose, während auf der anderen Seite schon kleine Knoten sehr erhebliche Druckwirkungen hervorrufen können. Rasch wachsende Knoten, welche in unmittelbarer Nachbarschaft der Trachea sitzen und durch bindegewebige Stränge am peritrachealen Bindegewebe angeheftet sind, werden am ehesten Kompressionen hervorrufen (EWALD). Ferner wird ein im Eingang des Brustkorbes liegender Kropfknoten rascher auf die Trachea drücken als ein weiter oben liegender Knoten, bei welchem das umliegende Gewebe eher ausweichen kann.



Abb. 98. Trachealstenose durch Struma. Oben Verbiegung nach rechts mit Verengerung von beiden Seiten, unten Abplattung mit Verengerung von vorne nach hinten.

Plötzliche Verengerungen der Trachea sollen nach KRÖNLEIN erstens bei tiefsitzenden Kröpfen durch Einkeilung oder Einklemmung in der oberen Brustkorböffnung entstehen, wobei die Trachea förmliche Einklemmungsringe oder Umschnürungsfurchen aufweisen kann, zweitens kann beim retrotrachealen und zirkulären Kropf eine plötzliche Massenzunahme (durch Blutungen, nekrotisch-hämorrhagischen Zerfall) den membranösen Teil der Trachealwand nach innen vorwölben und drittens soll bei den häufigsten, den einseitigen Strumen eine übermäßige reflektorische Kontraktion der auxiliären Inspirationsmuskeln am Hals den Kropfknoten wie eine Art Druckpelotte gegen die Trachea anpressen. EWALD bestreitet freilich das letztere, da in diesem Fall auch der Ösophagus zusammengedrückt sein müßte und die Luftröhrenspalte dann mehr frontal gestellt würde. Immerhin möchte ich doch dem Muskeldruck eine gewisse Rolle zuschreiben, denn nicht bloß die vorderen Halsmuskeln, sondern auch die seitlichen kommen hier in Betracht. KRÖNLEIN bemerkt dann noch, daß einseitige Strumen Skoliosen der Halswirbelsäule nach sich ziehen können, wobei die Luftröhre entlastet wird. (Näheres darüber bei HENSCHEN.)

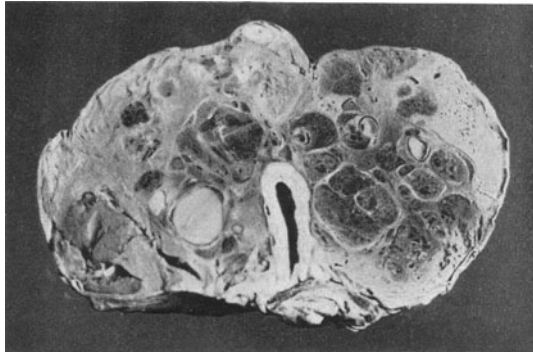


Abb. 99. Säbelscheiden-trachea bei Struma nodosa. Querschnitt.

Sehr umstritten ist die Frage, ob die Trachea an der Stelle der Stenose außer der Formveränderung auch noch eine Schädigung ihrer Wand erleidet, ob es zur Erweichung (Tracheomalazie) kommt. Der erste, welcher eine solche Erweichung beschrieb, war wohl DEMME, der als mikroskopisches Substrat derselben Schrumpfung, Rarefaktion und bindegewebige Umwandlung, sowie Atrophie des Knorpels beschrieb. EPPINGER meint den Grund der Erweichung in der Fettinfiltration der Knorpelzellen und in der Atrophie der peripheren Knorpelteile nebst gleichzeitiger Erweichung der Zwischenbänder gefunden zu haben. Ebenso betont ROSE die fettige Degeneration und die Atrophie des Knorpels, ja er geht soweit, die Erweichung allein für Knickungen der Trachea und damit für Erstickungsanfälle verantwortlich zu machen. Der Kropf soll bei der angewöhnten steifen Haltung des Kopfes der erweichten Luftröhre geradezu als Schiene dienen! Isoliert man die Luftröhre, so soll sie sich wie ein Band falten und aufwickeln lassen. WÖLFLE tritt ebenfalls für eine Druckatrophie der Knorpel ein, und auf Grund von Palpationsbefunden sind PONCET und neuerdings DENK und HOFER für das Vorkommen einer Tracheomalazie eingetreten.

Auf der anderen Seite vermißten E. MÜLLER und EWALD eine Erweichung der Luftröhre. Bei der säbelscheidenförmigen Verengung zeigen die Knorpel nach E. MÜLLER die normale Härte und keinerlei Atrophie. Beginnende fein-

körnige oder ausgedehnte plattenförmige Verkalkung, sowie faserige Umwandlung der Interzellulärsubstanz finden sich an verengten und normal weiten Stellen in gleicher Weise. E. MÜLLER meint, daß der Knorpelschwund und die Erweichung zum mindesten etwas sehr Seltenes sein müssen, wenn sie überhaupt vorkommen. Ich selbst habe bei Säbelscheidentracheen nie eine besondere Weichheit des Knorpels konstatieren können, und war auch nicht imstande, durch die mikroskopische Untersuchung eine besondere degenerative Veränderung aufzudecken, denn die Fettinfiltration der Knorpelzellen ist eine normale Erscheinung und die Verkalkung der Interzellulärsubstanz, welche bei älteren Personen ungemein häufig ist, wird ja zur Starre der Knorpel und nicht zur Erweichung führen. Die Verkalkung ist allerdings in den seitlichen Teilen der Knorpel stärker als vorne, doch ist dies an verengten und normalen Stellen in gleicher Weise zu finden. Interessant ist, daß an dem vorderen Spitzbogen

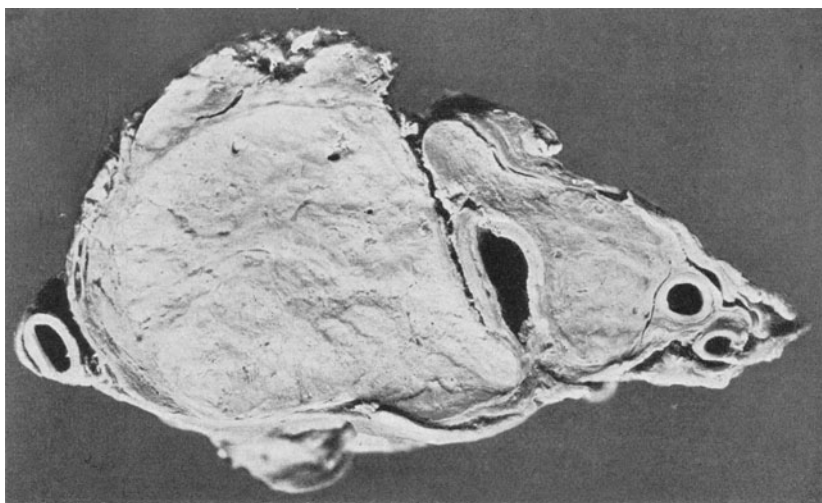


Abb. 100. Trachealstenose durch große Struma nodosa im linken Lappen. Schrägstellung der Trachea mit Verengerung von den Seiten her. Querschnitt. Rechts und links die Carotis communis.

der Säbelscheidentrachea der Knorpel auf der Innenseite verdickt ist und Wucherung seiner Zellen zeigt, was offenbar als ausgleichende Verstärkung des Bogens gegen seitlichen Druck zu deuten ist. Daß aber durch Verbiegungen der Trachea auch Verbreiterungen und Dehnungen der Zwischenbänder entstehen können, ist sehr leicht möglich. Wird dann durch die Strumektomie die Verbiegung beseitigt, so kann durch die Erschlaffung der vorher überspannten Bänder die Trachealwand weich und leicht eindrückbar erscheinen, ohne daß die Knorpel atrophisch sein müssen. So ließen sich die Beobachtungen von DENK und HOFER erklären.

Nach der Strumektomie gewinnt in der Regel die Trachea innerhalb 6 Monaten wieder die normale Form, doch gibt es Fälle, die unbeeinflusst bleiben, und zwar liegt der Grund hierfür nicht in der Art oder Dauer der Stenose oder im Alter der Patienten, sondern sehr wahrscheinlich in der Veränderung der Trachealwand (DENK und WINKELBAUER, MARTIN, KÄSTNER).

Jedenfalls ist die Tracheomalazie für die Erklärung der plötzlich auftretenden Stenosen und des Kropftodes keine notwendige Vorbedingung, denn schon KOCHER hat darauf hingewiesen, daß die Säbelscheidentrachea aus rein

mechanischen Gründen leichter umkippt als eine normale Luftröhre und E. MÜLLER sagt sehr richtig, daß die Knorpel einer Säbelscheidentrachea bei Druck von vorne und hinten ganz gleich Widerstand leisten wie normale Knorpel, daß aber infolge der Verlängerung der Hebelarme schon ein ganz leichter Druck von beiden Seiten her genügt, um das Lumen völlig zu verschließen. Eine Seitwärtsbiegung oder Drehung des Kopfes kann dies ebenfalls bewirken, besonders während des Schlafes, denn der Kropftod überfällt den Patienten „wie der Dieb in der Nacht“ (ROSE). Ferner sind die schon oben erwähnten Blutungen in Kropfknoten oder der Muskeldruck bei übermäßig starken Inspirationen (KRÖNLEIN) imstande, die deformierte Trachea plötzlich zu verschließen. Der von SEITZ angeschuldigte Glottisverschluß infolge Rekurrenslähmung durch Kropfdruck entspricht hingegen nicht den Tatsachen.

Wichtig sind die Angaben PFANNERS, wonach in der oberen Brustkorbböschung gelegene Kröpfe expiratorische Ventilatumung erzeugen, weil der Druck des Kropfes auf die Trachea beim Zusammensinken des Brustkorbes verstärkt wird. Ebenso können Strumen am Hals, wenn sie die vordere oder hintere Trachealwand einbuchten oder wenn sie die Luftröhre S-förmig verkrümmt haben, expiratorische Ventilatumung verursachen. Denn bei der Expiration wird die Trachea stärker gekrümmt, während sie inspiratorisch gestreckt wird. Die Folge ist ein starkes Lungenemphysem mit Anämie der Lungen und exzentrischer Hypertrophie des rechten Ventrikels. Andererseits kann sich bei Strumen am Hals eine inspiratorische Dyspnoe ausbilden, da die Luft aus der Trachea in die Bronchien angesaugt wird, und infolgedessen an der stenosierten Stelle der Druck von außen um so kräftiger wirken wird. In diesem Fall sind die Lungen hyperämisch.

Erwähnt sei noch, daß Trachealstenosen nicht nur durch Druck, sondern auch durch aktives Einwachsen der Struma in die Zwischenknorpelräume und in die Submukosa des Larynx und der Trachea entstehen können (intra-laryngo-tracheale Strumen, S. 331).

β) Auf den Ösophagus wirken gutartige Kröpfe, solange sie wenigstens die normale Lage der Schilddrüse innehalten, nur selten stenosierend. Die nachgiebige Wand der Speiseröhre weicht einem Drucke aus und Verlagerungen haben aus dem gleichen Grunde lange nicht dieselbe Bedeutung wie bei der Trachea. Nach von EISELSBERG führen namentlich verkalkte Kropfknoten, welche in der oberen Brustkorbböschung gelagert sind, zu Schlingbeschwerden, ferner sind letztere hauptsächlich bei linksseitiger Struma beobachtet worden. Eine Durchtrittsverzögerung der Ingesta ist zwar nach JATROU in 60% der Strumen vorhanden, sie hat aber ihre Ursache in einer Atonie, welche durch den Druck der Struma auf den Vagus entsteht.

Interessant ist, daß die Verwachsung eines Kropfknotens mit dem Ösophagus, welche wahrscheinlich die Folge einer abgelaufenen Strumitis ist, zur Bildung eines kleinen Traktionsdivertikels Anlaß geben kann (DE QUERVAIN, BOUVIER) und daß solche Divertikel evtl. in zystisch erweichte Knoten durchbrechen, worauf Vereiterung oder Verjauchung eintritt.

γ) Die großen Blutgefäße des Halses sind bei der Struma diffusa meistens normal gelagert (Abb. 97), können aber immerhin auch seitwärts verdrängt werden und eine gewisse Abplattung erfahren, die aber vielleicht nur an der Leiche deutlich wird, in gefülltem Zustande jedoch ausgeglichen wird.

Bei der Struma nodosa kann je nach der Lage der Knoten eine erhebliche Verschiebung der großen Gefäßstämme eintreten. So können die Carotis communis und die Vena jugularis int. sehr stark nach der Seite verschoben werden, so daß sie im Bogen unmittelbar an der Oberfläche des Kropfes verlaufen, während sie in anderen Fällen, namentlich bei nach vorne gerichtetem Wachstum

des Kropfes, ihre normale Lage beibehalten und dann hinter die Struma zu liegen kommen.

Tief gelegene Kröpfe können ferner zu einer Kompression des unteren Endes der Vena jugularis oder sogar der Vena anonyma führen, so daß dann venöse Stauung am Hals und Kopf eintritt. Eine mächtige Erweiterung der Vena jugularis und der Schilddrüsenvenen ist gewöhnlich die Folge eines solchen Druckes.

δ) Unter den dem Kropf benachbarten Nerven kann der Vagus zusammengepreßt werden, doch ist die Atrophie des Vagus jedenfalls äußerst selten. Ebenso wird der noch besser geschützte Grenzstrang des Sympathikus durch Druckwirkungen jedenfalls höchst selten beeinträchtigt (okulo-pupillare und vaskuläre Symptome) und dasselbe gilt vom Hypoglossus, der wohl nur von sehr hoch gelegenen Kröpfen erreicht wird.

Anders steht es mit dem Nervus recurrens, der durch den Druck eines Kropfes gereizt werden kann, was sich in Krampfhusten und Heiserkeit äußert (SEITZ). Viel häufiger ist jedoch die Parese oder Paralyse des Nervus recurrens, welche sogar beidseitig sein kann. Die totale Lähmung hat Kadaverstellung der Stimmbänder, die partielle Adduktionsstellung zur Folge. Der Nerv kann durch die Kropfknoten verdrängt und zusammengedrückt sein, was Atrophie zur Folge haben kann. Von DEMME wird auch Verwachsung mit der Kropfkapsel angegeben.

ε) Endlich sei noch die starke Dehnung und Verlagerung erwähnt, welche die vordere und seitliche Halsmuskulatur durch große Kröpfe erleiden kann. Namentlich sind die Sternohyoidei und Sternothyreoidi oft ganz auffallend dünn und atrophisch. Die Sternocleidomastoidei können stark nach der Seite ausgebogen sein, ebenso die Omohyoidei.

b) Die Struma retrovisceralis.

Erfolgt das Wachstum einer Struma hauptsächlich nach hinten, in der Richtung gegen die Wirbelsäule, so entsteht die Struma retrovisceralis (RUHLMANN, Lit. bei KAUFMANN, BRUNNER, SCHMERZ). Falls die Struma hoch gelegen ist, legt sie sich hinter den Pharynx (Struma retropharyngea), bei tieferer Lage schiebt sie sich zwischen den Ösophagus und die Wirbelsäule ein (Struma retrooesophagea). Am häufigsten ist übrigens die Struma retrovisceralis gerade in der Höhe des Überganges vom Pharynx in den Ösophagus anzutreffen. Nach SCHMERZ dringt sie hier in das lockere Bindegewebe zwischen die Fascia pharyngea ventralis und dorsalis ein.

Als besondere Form hat BUCHER von der retroviszeralen Struma den zirkulären Kropf abgetrennt, worunter er einen Kropf versteht, „der Trachea und Ösophagus völlig umschließt mittels der symmetrisch gelagerten Struma-seitenlappen“. Das Kennzeichnende dieser Kropfform ist jedoch das Vordringen der Seitenlappen hinter den Ösophagus (Abb. 101), also die retroviszerale Lage eines Teiles des Kropfes, weshalb ich den zirkulären Kropf nur als eine Unterform der retroviszeralen Struma bezeichnen kann. Die für ihn typische symmetrische Ausbildung ist dadurch gegeben, daß es sich bei ihm um eine mehr diffuse Struma handelt, während die nicht symmetrischen retroviszeralen Kröpfe, so viel ich sehe, ausnahmslos knotige Strumen sind.

Oben wurde erwähnt, daß schon bei der Struma congenita die Seitenlappen soweit nach hinten reichen können, daß sie hinter dem Ösophagus zusammenstoßen. WÖLFLENER und KAUFMANN geben derartige Beispiele, sie sind im Berner Material keineswegs eine Seltenheit. Es handelt sich hier wohl weniger um eine primäre zirkuläre Anlage der normalen Schilddrüse (WÖLFLENER), als um eine intrauterine strumöse Wucherung, welche auch den retroviszeralen

Raum ausnützt. Erhält sich eine solche Struma bis ins extrauterine Leben oder dehnt sich eine diffuse Struma erst später nach hinten aus, so finden wir ausnahmsweise auch beim Erwachsenen eine symmetrische retroviszerale Struma vom zirkulären Typus (1. Fall BUCHERS, 66jähr. Frau). Auf diese Weise entsteht der Röhrenkropf (WÖLFLE) oder Schlauchkropf (ROSE). Nach BUCHER ist diese Art Kropf klinisch vor allem durch Atembeschwerden ausgezeichnet.

Die knotigen retroviszeralen Strumen sind entweder völlig selbständige,

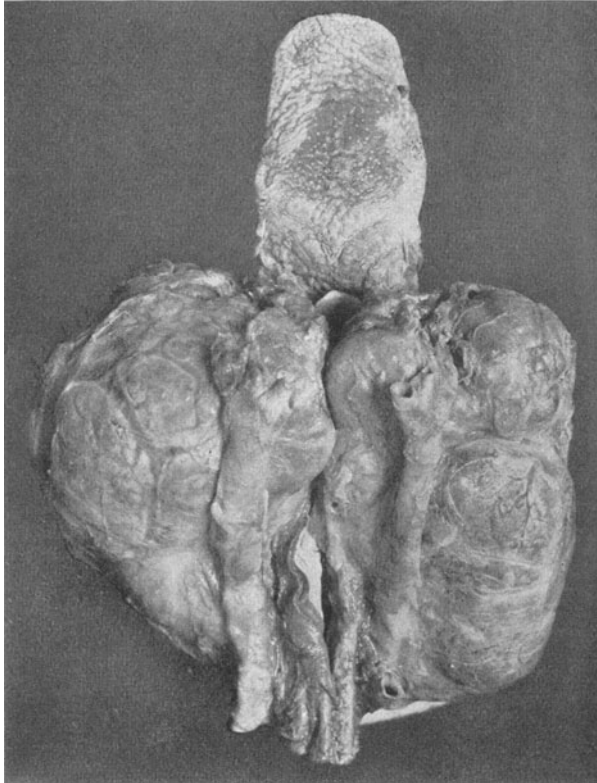


Abb. 101. Zirkulärer retroviszeraler Kropf mit Umwachsung des oberen Ösophagusabschnittes bei einer 53jährigen Frau. Keine Dysphagie.

aus hinteren akzessorischen Schilddrüsen hervorgegangene Nebenkröpfe oder sie stehen mit den Seitenlappen in Verbindung. Im letzteren Falle sollen sie ihre eigentümliche Lokalisation nach KOCHER einem besonderen vom oberen Pol der Seitenlappen ausgehenden Fortsatz, dem „hinteren Horn“, verdanken (Abb. 102). Dies scheint mir jedoch durchaus nicht für alle Fälle zuzutreffen, denn die retroviszeralen Strumen gehen nicht bloß vom oberen Pol, sondern manchmal auch von dem mittleren oder unteren Teil der Seitenlappen aus. Maßgebender ist wohl die Entwicklung eines Knotens an der hinteren Kante der Seitenlappen einer weit nach hinten reichenden diffusen Struma. Die von REICH vertretene Annahme, daß die retroviszeralen Kröpfe aus dem kranialen Teil der lateralen Schilddrüsenanlage hervorgehen, ist nicht haltbar.

Nur ausnahmsweise sind die retroviszeralen knotigen Strumen doppelseitig entwickelt (LOTZBECK, HUBER, KAUFMANN, BRÜNING, BUCHERS 2. Fall), meistens gehen sie nur von einem Schilddrüsenlappen, und zwar besonders häufig vom rechten aus. Ihre Verbindung mit dem Seitenlappen kann auf eine bindegewebige Brücke beschränkt sein, so daß das Bild des alliierten Nebenkropfes vorliegt (WÖLFLE). Zystenbildung ist in diesen Knoten öfters beobachtet worden.

Nach SCHMERZ sind die Knoten, welche die Pars oralis pharyngis erreichen, vom Mund aus sichtbar, indem sie die hintere Rachenwand, deren Schleimhaut

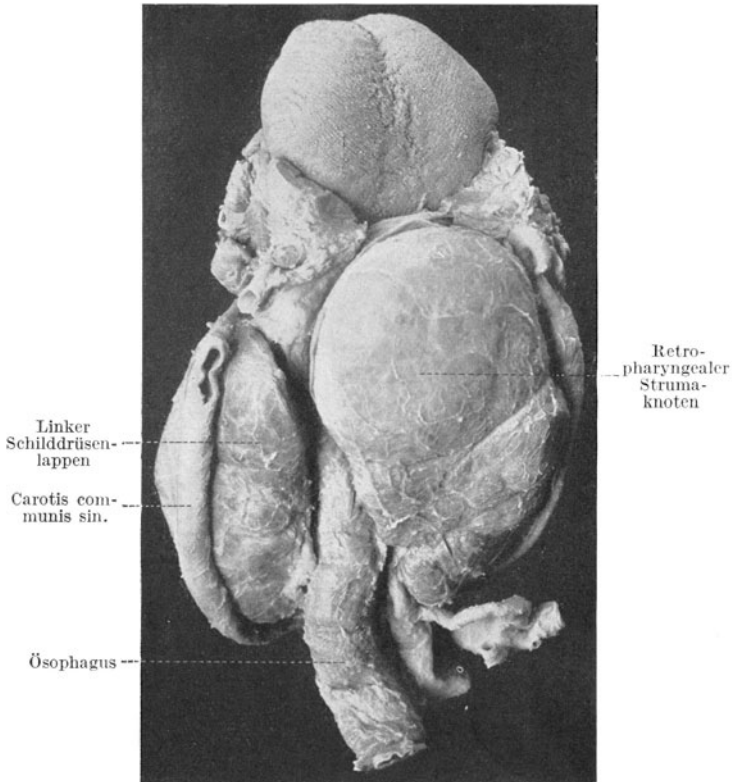


Abb. 102. Struma nodosa retropharyngea, ausgehend vom rechten Schilddrüsenlappen.

oft stark verdünnt ist, in den Isthmus faucium vorwölben. Die hinter der Pars laryngea pharyngis gelegenen Knoten hingegen springen in den Recessus piriformis vor und drücken auf den Kehlkopfeingang. Die noch weiter nach unten gelegenen Strumen werden natürlich den Ösophagus zusammendrücken. Aus den topographischen Verhältnissen ergibt sich ohne weiteres, daß die retroviszeralen Kröpfe vor allem Schlingbeschwerden verursachen, doch kann der Druck auf den Larynxeingang auch zu erheblichen Atembeschwerden führen. In einigen Fällen ist auch Rekurrenslähmung beobachtet worden (WÖLFLE).

Endlich sei noch erwähnt, daß die retroviszerale Lage von größeren Knotenkröpfen Kyphosen und Skoliosen der Wirbelsäule zur Folge haben kann (KRÖNLEIN, HENSCHEN, REICH). Doch kann sich eine solche Verbiegung nach der

Strumektomie wieder ausgleichen, vorausgesetzt, daß die Struma nicht zu lange bestanden hat. Andererseits kann eine primäre, durch Spondylitis entstandene Kyphose der Halswirbelsäule das Wachstum eines Kropfes in den retroviszeralen Raum begünstigen (MAIER).

c) Die Struma intrathoracica.

Die in der Brusthöhle gelegenen Kröpfe sind meistens Teile der vergrößerten Schilddrüse und gehen nur ganz ausnahmsweise von echten akzessorischen Schilddrüsen (ZENKER und ZIEMSEN, WIESMANN) aus. Im letzteren Fall handelt es sich um Vergrößerungen der Gl. accessoriae inferiores, deren Vorkommen bis zur Aorta herunter nachgewiesen ist. Sie fallen in das Kapitel der Nebenkröpfe.

Bei der ersteren Form hat man von klinischer Seite reine und partielle intrathorazische Strumen unterschieden (WUHRMANN), doch dürfte es

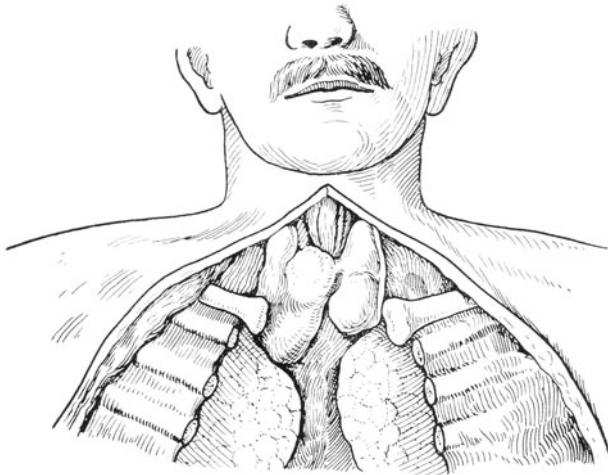


Abb. 103. Struma nodosa intrathoracica. Retrosternaler Knoten, ausgehend vom untern Pol des rechten Schilddrüsenlappens.

pathologisch-anatomisch reine intrathorazische Strumen höchst selten geben, wenn auch in manchen Fällen der Halsteil des Kropfes gegenüber dem intrathorazischen Teil palpatorisch verhältnismäßig klein ist und fast als normale Drüse gelten kann. Hierher gehören auch die nur temporär intrathorazischen Kröpfe, deren unterer Teil bei tiefer Inspiration unter dem Sternum verschwindet, bei der Expiration hingegen rein am Halse gelegen ist (Tauchkropf, Goitre plongeant, Struma mobilis Kocher). Der von WÖLFLEER beschriebene Wanderkropf ist nach der Auffassung von VON EISELSBERG nichts anderes als ein vorübergehend in der Thoraxapertur eingeklemmter Tauchkropf. Neuerdings haben KRECKE und MOLNAR einen „Springkropf“ beschrieben, d. h. einen intrathorazischen Kropf, der beim Husten durch die Steigerung des intrathorakalen Druckes an den Hals heraus gepreßt wird und wieder reponiert werden kann. Eine subkutane Luxation einer substernalen Struma mit peri- und intrastrumöser Blutung beschreibt SCHWÖRER.

Pathologisch-anatomisch gehören die meisten intrathorazischen Kröpfe zur Struma nodosa. Es handelt sich um Adenomknoten, die sich entweder im Isthmus oder in den unteren Polen der Seitenlappen entwickeln und dann

nach unten wachsen. Nach meinen Erfahrungen sind die von den Unterhörnern der Seitenlappen ausgehenden intrathorazischen Strumen (Abb. 103) entschieden häufiger als die vom Isthmus ausgehenden, denn letztere können viel eher nach vorne oder nach oben wachsen als die ersteren, deren Wachstumsrichtung schon von vornherein durch ihre Lage ziemlich bestimmt ist. Die Verbindung der Knoten mit den Seitenlappen der Schilddrüse kann anfangs noch recht breit sein, so daß nur der unterste Teil der Seitenlappen intrathorazisch gelegen ist. Hat aber das Wachstumszentrum des Knotens die obere Öffnung des Brustkorbes einmal überschritten, so wird sich der Knoten immer mehr von den Seitenlappen abschnüren. Denn das Wachstum innerhalb des Thorax selbst, im lockeren Bindegewebe des Mediastinums, wird viel widerstandsloser vor sich gehen können als in dem engen Raum der oberen Brustkorböffnung. Auf diese Weise entsteht zuerst eine Schnürfurche zwischen Seitenlappen und intrathorazischem Knoten (Abb. 104), später aber kann die Verbindung zwischen den beiden Teilen immer mehr band- oder strangförmig ausgezogen werden, so daß der intrathorazische Knoten auf den ersten Blick oft als echter Nebenkropf erscheint und erst eine genauere Präparation die Verbindung mit der Schilddrüse feststellt (falscher, alliierter Nebenkropf). Nach dem histologischen Typus sind gerade die zellreichen Adenome unter den intrathorazischen Kröpfen verhältnismäßig häufig vertreten und VEREBELY führt mit Recht die intrathorazische Lage dieser Knoten auf ihr starkes Wachstum zurück. Sehr oft sind auch zystische Erweichungen und hyaline Degeneration der Knoten anzutreffen.

Viel seltener als die knotigen Strumen liegen die diffusen Strumen teilweise intrathorakal. Es handelt sich hier meistens um diffuse Kolloidstrumen, in die auch multiple kleine Kolloidknoten eingestreut sein können. Hier werden die unteren Pole beider Seitenlappen und manchmal auch noch der Isthmus in den Brustraum hineinragen.

Begünstigt wird die Entstehung einer intrathorazischen Struma durch eine von vornherein tiefe Lagerung der Schilddrüse, die Thyreoptose (KOCHER). Hier genügen schon geringe Vergrößerungen, um die unteren Teile der Drüse zu einem Vorwachsen in den Brustraum zu zwingen. C. KAUFMANN mißt der intrauterinen Ausbildung eines Unterhornes der Seitenlappen oder des Isthmus große Bedeutung bei. Nach meinen eigenen Erfahrungen kann jedenfalls die Struma congenita bis in die obere Brustkorböffnung hineinreichen. Interessant

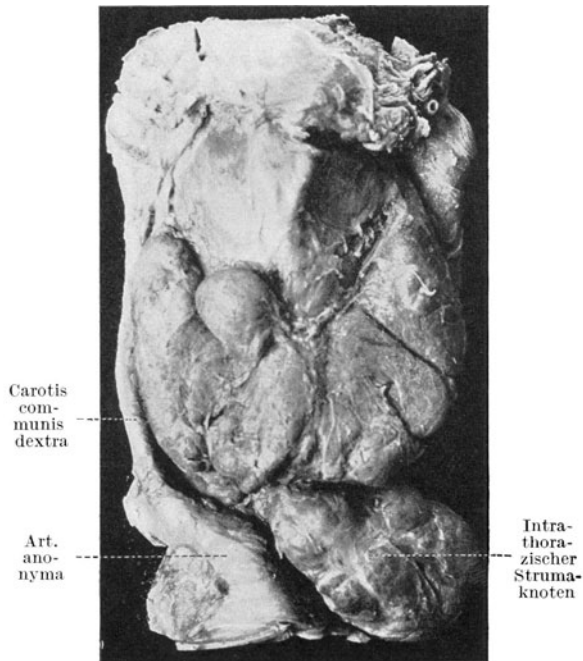


Abb. 104. Struma nodosa intrathoracica. Knoten vom rechten Lappen ausgehend, links neben der Arteria anonyma auf dem Aortenbogen aufsitzend.

ist der Fall WUHRMANNs, bei welchem bei Tiefstand des Kehlkopfs der rechte Schilddrüsenlappen an der normalen Stelle fehlte, dafür aber eine rechtsseitige intrathorazische Struma ausgebildet war. Hier ist die kongenitale Anlage offensichtlich.

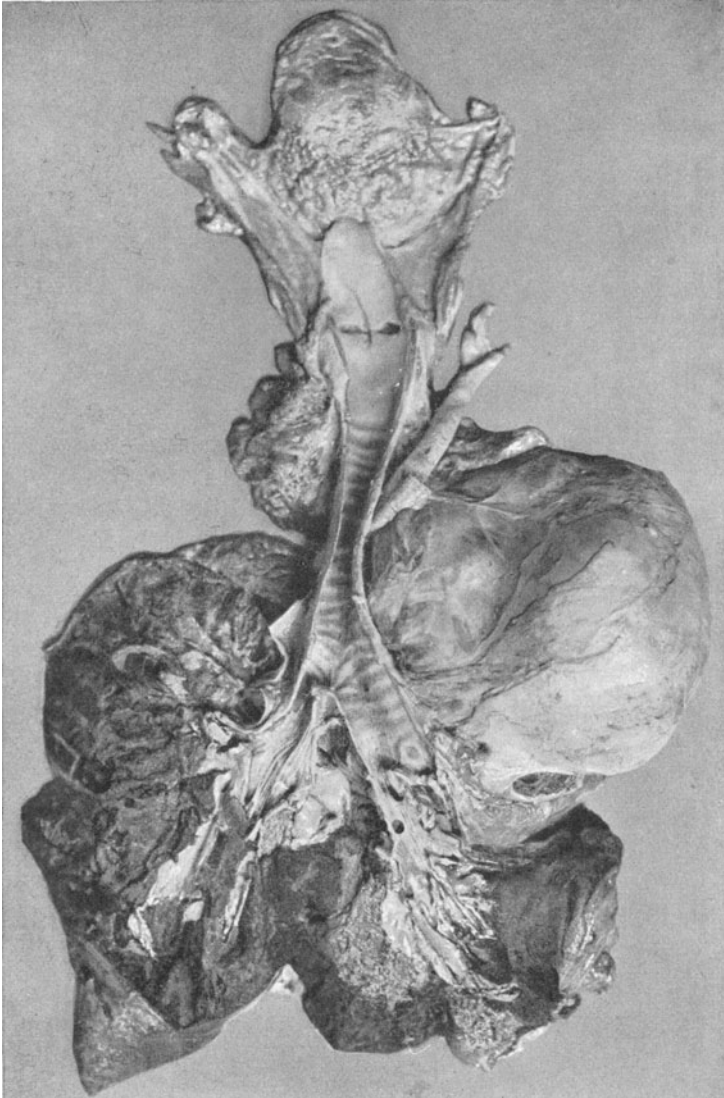


Abb. 105. Struma nodosa intrathoracica, vom rechten Schilddrüsenlappen ausgehend, mit Verdrängung der rechten Lunge. (38jährige Frau.)

Nach WUHRMANN geht die intrathorazische Struma in der Regel nur von einem Lappen der Schilddrüse aus, und zwar fand er unter 46 Fällen in 37% den rechten, in 30% den linken und in 33% den mittleren Lappen betroffen. Doch kommt es auch vor, daß zwei oder sogar alle drei Lappen der Schilddrüse den intrathorazischen Teil bilden helfen, wobei die einzelnen Lappen in isolierte

Knoten übergehen oder auch zusammen einen halbmondförmigen, in die Brusthöhle vorragenden Körper bilden (VEREBELY). Das letztere wird namentlich bei diffusen Strumen der Fall sein.

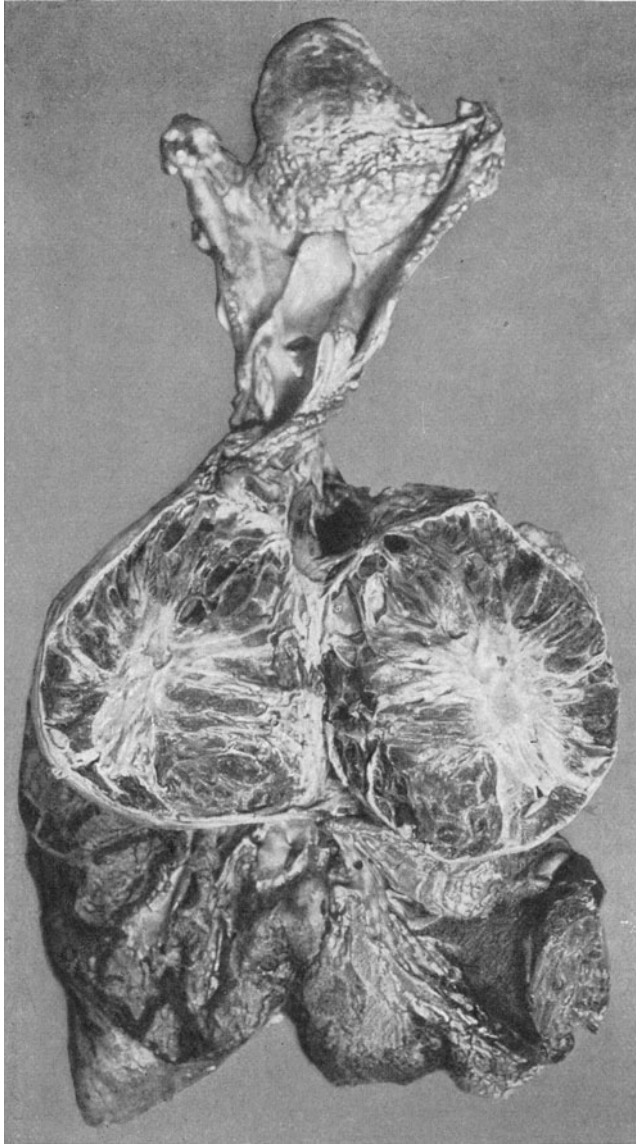


Abb. 106. Struma nodosa intrathoracica, vom rechten Schilddrüsenlappen ausgehend. Gleiches Präparat wie bei Abb. 105. Schnittfläche des Strumaknotens mit hyalinem Zentrum.

Über die topographischen Verhältnisse der intrathorazischen Strumen haben uns namentlich die genauen Untersuchungen von WÖLFLE, WUHRMANN und VEREBELY orientiert. WÖLFLE hatte retrosternale, retroklavikuläre und intrathorakale Kröpfe unterschieden, während WUHRMANN nur von einer medianen und lateralen Lage spricht. Die medianen Kröpfe gehen in der Regel vom Isthmus, manchmal aber auch von den

Seitenlappen aus (VIRCHOW) und sind über und vor den großen Gefäßen gelagert, seitlich von den Karotiden und hinten von der Trachea begrenzt. Die lateralen hingegen, welche fast immer von den Seitenlappen ausgehen, liegen hinter den großen Gefäßen und der Karotis, seitlich von der Trachea und vor Wirbelsäule und Ösophagus. Sie werden lateral von der Pleura parietalis überzogen und können sich bei weiterem Wachstum sehr stark in die Pleurakuppe vorwölben und mit der Lunge verwachsen. VEREBELY unterscheidet bei der medianen Struma eine höher gelegene retrosternale und eine tiefere mediastinale Form, bei der lateralen Struma eine retroklavikuläre und eine suprapleurale.

Die Größe der intrathorazischen Kröpfe kann ganz ungeheuer sein, die medianen reichen manchmal bis zum Perikard (VEREBELY) oder sogar bis zum Zwerchfell (GIEHRL, HOPMANN) hinunter, während die lateralen einen großen Teil einer Pleurahöhle einnehmen können (FÖRSTER, DITTRICH, K. MAYER), unter Verdrängung der betreffenden Lunge nach unten, wobei natürlich auch Kompressionsatelektase zustande kommt. Der auf S. 328 und 329 abgebildete Kropf (Abb. 105 und 106) hatte einen Durchmesser von 11 cm. Die Form ist meistens kugelig oder oval, doch kommen auch Sanduhrformen durch quere Einschnürungen oder Kröpfe mit zapfenförmigen Fortsätzen vor.

Je nach der Lage, Größe und Wachstumsrichtung des Kropfes werden natürlich die Nachbarorgane verdrängt oder zusammengedrückt (Symptomatologie bei Kreuzfuchs). Es betrifft dies in erster Linie die Trachea, die verkrümmt oder in sagittaler oder frontaler Richtung abgeplattet sein kann. Mehr indirekt können Trachealstenosen dadurch entstehen, daß der Kropf die Art. anonyma oder rechte Carotis communis an die Luftröhre anpreßt (VEREBELY). Auch die Hauptbronchien können zusammengedrückt werden und Bronchiektasie nebst Lungenemphysem kann die Folge sein. Ferner kann der intrathorazische Kropf zwischen Trachea und Ösophagus hindurchwachsen (KRÖNLEIN) oder hinter dem Ösophagus gelagert sein (STOERK). SCHULTZE sah bei einem substernalen Kropf durch Kompression der Mündungsstelle des Ductus thoracicus einen Chylothorax auftreten.

Sodann werden häufig die großen arteriellen und venösen Blutgefäße verlagert und sogar komprimiert, wobei aber nach VEREBELY fast für jeden Fall besondere Verhältnisse in Betracht kommen. Sogar die Aorta kann verschoben und zwischen Kropf und linkem Hauptbronchus eingezwängt sein. Die Anlage von an die Aorta kann den Kropf zum Pulsieren bringen, ferner kann die Kompression der großen Venen in der oberen Öffnung des Brustkorbes einen ausgedehnten Kollateralkreislauf durch die subkutanen Venen hervorrufen (FRANCHINI). Je nach dem Verhalten zu den Gefäßen und der Trachea resp. den Bronchien unterscheidet VEREBELY prävenöse, präarterielle, prätracheobronchiale und retrotracheobronchiale Kröpfe. Von den Nerven kann der Vagus komprimiert, der Phrenikus stark verlagert und gedehnt werden. Erwähnenswert ist noch, daß der Nervus recurrens bei tiefer Lage des Kropfes hauptsächlich rechts gefährdet ist, da er von unten außen den Kropfknoten umkreist, während die höher in der Thoraxapertur gelegenen Kröpfe mehr den linken Rekurrens zusammendrücken (VEREBELY). Druck auf den Plexus brachialis kann Schreibkrampf verursachen (v. SARBO). Sehr große Tumoren können natürlich nicht bloß die Lungen, sondern auch das Herz verdrängen (K. MAYER, FRANCHINI). Auch das Perikard erleidet Verschiebungen, indem es durch den Kropf vom Sternum abgedrängt oder auch nach unten eingebuchtet werden kann. Die unteren Epithelkörperchen werden meistens durch die herabwachsenden Kropfknoten nach unten verschoben, ausnahmsweise aber bleiben sie an ihrer normalen Stelle, indem der Kropf an ihnen vorbeiwächst.

Die Struma intrathoracica kommt am häufigsten jenseits des 40. Lebensjahres vor, selten ist sie angeboren (DEMME, DIETHELM). Sie ist bei Männern und Frauen ungefähr gleich häufig (WUHRMANN, KREUZFUCHS).

Relativ oft sind auch maligne Strumen intrathorakal gelagert, wobei sich die maligne Wucherung auf dem Boden eines früheren intrathorazischen Adenomenknotens ausbilden kann, während in anderen Fällen das Tumorgewebe vom Halse aus nach unten wächst.

d) Die Struma praethoracica.

So läßt sich der Fall bezeichnen, den HOFMEISTER als aberrierte Struma unter der Brusthaut beschrieben hat. Es handelte sich um eine mannskopfgroße subkutane Zyste, die von der linken Klavikula bis zur 6. Rippe hinunterreichte und mit einer kindskopfgroßen zystischen Struma links am Hals durch einen Stiel verbunden war. Der letztere Umstand und die Tatsache, daß es sich um einen 54-jährigen Mann handelte, lassen hier einen falschen Nebenkropf annehmen, der wohl ganz allmählich durch Senkung vom linken Seitenlappen aus entstanden war. Eine wirkliche Aberration ist an dieser Stelle wohl ausgeschlossen.

e) Die Struma intralaryngotrachealis.

Schon im Kapitel über die Nebenschilddrüsen wurde hervorgehoben, daß echte Nebenschilddrüsen innerhalb des Larynx und der Trachea jedenfalls äußerst selten sind und daß bis jetzt nur im unteren Teil der Trachea nahe der Bifurkation von v. HANSEMANN eine wahre akzessorische Schilddrüse nachgewiesen worden ist. Der Fall von RADESTOCK, bei dem eine Nebenschilddrüse am Eingang des rechten Hauptbronchus saß, ist wegen der nicht ganz klaren Beschreibung nicht genügend beweiskräftig.

Die Strumen, welche in der Höhe des Ringknorpels und der zwei ersten Trachealknorpel unter der Schleimhaut mit breiter Basis aufsitzend beobachtet wurden (Lit. bei CAPPON, WEGELIN, neue Fälle von SCHACHENMANN, BUNDSCHUH), ließen jedenfalls meist die Annahme zu, daß es sich dabei um ein direktes Einwachsen von strumös entartetem Schilddrüsenngewebe handelte. So konnte PALTAUF mikroskopisch eine Verbindung zwischen intratracheal und extratracheal gelegenen Schilddrüsenngewebe nachweisen. Das Verbindungsstück lag zwischen dem Ringknorpel und dem 1. Trachealring, sowie zwischen dem 1. und 2. Trachealring und ließ die Knorpel selbst völlig unversehrt, nur war der eine Schilddrüsenlappen mit dem Ringknorpel und der Trachea abnorm fest verwachsen. PALTAUF nimmt daher eine aus der Fötalzeit stammende abnorme Fixation der Schilddrüse an den Knorpeln an und glaubt, daß das Eindringen des Schilddrüsenngewebes in Larynx und Trachea erst postfötal zur Zeit des stärkeren Wachstums, d. h. zur Zeit der Pubertät stattfindet. Dafür scheint zu sprechen, daß intratracheale Strumen fast ausschließlich bei über 15 Jahre alten Individuen beobachtet worden sind.

Diese Anschauung hat jedoch nicht für alle Fälle Geltung. So berichtet E. MEYER über eine Struma intralaryngealis bei einem 5 Monate alten Kind, bei welchem er einen Kropfknoten an der vorderen Kommissur der Stimmbänder operativ entfernte. Ferner wurde eingewendet, daß sich die Strumen, welche in der Hinterwand der Trachea median sitzen (wie z. B. die Fälle von v. BRUNS, FREER, GRÜNENWALD) mittels der PALTAUFschen Hypothese nicht ausreichend erklären lassen, da hier keine äußere Struma beobachtet wurde, mit welcher die intratracheale Struma in Verbindung gestanden wäre.

Endlich machte es die Beobachtung von MEERWEIN, der in einer intratrachealen Struma echte Schleimdrüsen eingeschlossen fand, sehr wahrscheinlich, daß schon während des embryonalen Lebens Schilddrüsenngewebe in die Trachea verlagert werden kann.

Den Beweis hierfür liefert ein Fall, den ich selbst beobachtet habe. Bei einem 12 Stunden alten Neonatus (Sekt.-Nr. 195, 1910), der nach der Geburt starke Zyanose und Stridor

zeigte, fand sich auf der linken Seite des Larynx unter dem Stimmband eine fast halbkugelige, dunkelrote Vorwölbung von etwa 7 mm Höhe und Breite, von Schleimhaut bedeckt. Das Lumen des Larynx war durch diesen Höcker beträchtlich verengt. Die Schilddrüse war sehr stark vergrößert, die beiden Lappen umfaßten Larynx und Ösophagus und stießen hinter letzterem beinahe zusammen. Die Schnittfläche war sehr stark hyperämisch.

Bei der mikroskopischen Untersuchung stellte es sich nun heraus, daß der intratracheale Höcker aus Schilddrüsenngewebe bestand, das im übrigen mit der extratracheal gelegenen Schilddrüse histologisch vollkommen übereinstimmte. Letztere zeigte die Verhältnisse einer Struma congenita. Interessant war nun, daß an einer Stelle, zwischen dem Ringknorpel und I. Trachealring eine direkte Verbindung zwischen dem extra- und intratracheal gelegenen Schilddrüsenngewebe nachgewiesen werden konnte, indem sich Lappchen von Schilddrüsenngewebe gleichsam zwischen den Knorpeln hindurchzwängten und die straffen Bindegewebszüge zwischen den Knorpeln durchsetzten (Abb. 107). Der intratracheal

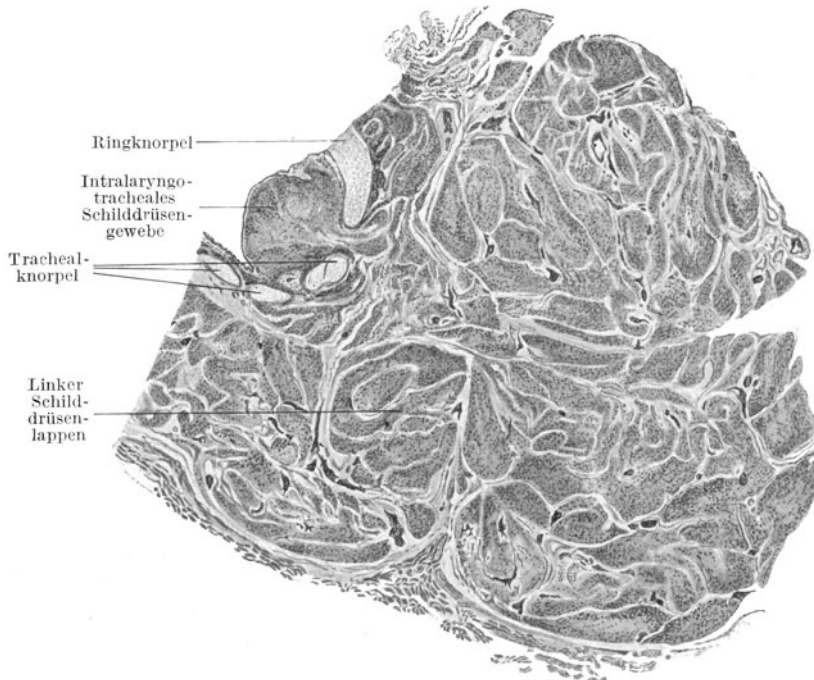


Abb. 107. Intralaryngotracheale Struma bei einem Neugeborenen. Schrägschnitt durch den linken Schilddrüsenlappen und durch die linke Hälfte des Kehlkopfes und den Anfangsteil der Trachea. (Lupenvergr.)

gelegene Teil hatte eine Dicke von 4 mm und war von sehr stark verdünnter Schleimhaut bedeckt. Schleimdrüsen innerhalb des Schilddrüsenngewebes, wie in dem Fall von MEERWEIN, ließen sich nur vereinzelt nachweisen, nur am Übergang in die normale Schleimhaut waren mehrere Schleimdrüsenazini von Schilddrüsenfollikeln umwachsen.

Ganz ähnliche Verhältnisse fand ich bei einem zweiten Neugeborenen (Sekt.-Nr. 320, 1919), der ebenfalls unter starker Dyspnoe und mit heftigem Stridor 6 Stunden nach der Geburt starb.

Diese Beobachtungen zeigen, daß entgegen der Annahme von PALTAUF das Eindringen von Schilddrüsenngewebe in die Trachea schon im embryonalen Leben stattfinden kann. Sie geben aber PALTAUF insofern Recht, als dieses Eindringen sehr wahrscheinlich in den meisten Fällen durch direktes Einwachsen von strumösem Schilddrüsenngewebe geschieht. Dabei ist es allerdings denkbar, daß später die Verbindung zwischen intratrachealem und extratrachealem Teil verloren geht und eine vollständige

Abschnürung des ersteren zustande kommt. Auch kann die Schilddrüse selbst später wieder zur normalen Größe zurückkehren. Auf diese Weise würden sich dann die Fälle ungezwungen erklären, bei welchen die intratracheale Struma an der Hinterwand der Trachea saß. Denn gerade die Struma congenita reicht sehr weit nach hinten und kann sehr wohl einmal die hintere Wand der Trachea durchbrechen. Eine derartige Beobachtung machte ich bei einem neugeborenen Knaben und einem 5jährigen an Diphtherie verstorbenen Mädchen. Hier war das Schilddrüsengewebe hinter dem ersten Trachealknorpel und durch den hinteren Teil der Membrana cricotrachealis infiltrierend in die Trachealwand eingewachsen und hatte sich weit zwischen die Schleimdrüsen der Submukosa vorgedrängt, ohne freilich makroskopisch eine Vorwölbung zu bewirken. Die intratrachealen Läppchen waren zum Teil nur durch ganz schmale Stränge von Schilddrüsengewebe mit den extratrachealen verbunden. Das Interessanteste an diesen Fällen ist, daß sie die Existenz eines latenten Vorstadiums der intralaryngotrachealen Struma beweisen.

Danach steht also fest, daß die intralaryngotracheale Struma schon in der Fötalzeit zur vollen Ausbildung gelangen kann, indem die fötale Schilddrüse durch die Zwischenknorpelräume in die Submukosa von Larynx und Trachea einwächst. Kennzeichnend für diese Fälle ist die innige Durchmischung von Schilddrüsengewebe und Schleimdrüsen. Andererseits kann jedoch das Einwachsen des Schilddrüsengewebes auch erst im extrauterinen Leben erfolgen (Fälle von ZIEMSSSEN, PALTAUF, BAUROWICZ, DORN, ODERMATT, GÖDEL, PUHR). Voraussetzung für das nachträgliche Einwachsen ist jedoch eine innige Verwachsung der Schilddrüse mit den Zwischenknorpelmembranen, wobei letztere mikroskopisch von Schilddrüsenfollikeln durchsetzt sind. Das Einwuchern des Schilddrüsengewebes erfolgt intra- und extrauterin unter dem Einfluß einer strumösen Hyperplasie der Schilddrüse.

Ob neben diesen Formen auch noch eine wirkliche Keimversprengung analog dem HANSEMANNSchen Falle durch Abschnürung eines Teils der Schilddrüsenanlage in frühester Embryonalzeit mit Einschluß in Larynx und Trachea vorkommt, ist bis jetzt für die typische Stelle der intralaryngotrachealen Strumen nicht festgestellt.

Der Sitz der intralaryngotrachealen Struma ist gewöhnlich an der hinteren und seitlichen Wand des subglottischen Raums, seltener nur hinten und am seltensten vorne (E. MEYER). Die Verbindung zwischen äußerer und innerer Struma liegt in der Regel in der Membran zwischen dem Ringknorpel und 1. Trachealknorpel, seltener in der Membrana cricothyreoidea oder auch zwischen dem 1. und 2. Trachealknorpel. Die größeren dieser Strumen verursachen natürlich sehr erhebliche Stenosen mit zunehmender Dyspnoe. Interessant ist das von HOFFMANN und WURSTER beobachtete Anschwellen des intralaryngotrachealen Kropfes während der Menstruation.

Die histologische Untersuchung hat natürlich Bösartigkeit des Kropfes auszuschließen, denn bei malignen Tumoren ist das Einwuchern in die Trachea etwas außerordentlich häufiges. Bei dem Fall von MAIER, welcher histologisch ein proliferierendes Adenopapillom darstellte, war Malignität jedenfalls nicht von der Hand zu weisen.

30. Die Nebenkröpfe.

Nebenkröpfe gehen aus akzessorischen Schilddrüsen hervor und sind deshalb in allen Gegenden beobachtet worden, in welchen letztere vorkommen. Ihre Topographie ist sogar eher besser studiert, als diejenige der Nebenschilddrüsen, da sie dem Chirurgen und Anatomen viel eher auffallen

als die oft ganz unscheinbaren und versteckten Nebenschilddrüsen. Es ist natürlich auch sehr schwer, eine Grenze zwischen Nebenschilddrüsen und Nebenkropfen zu ziehen, da es für erstere keine bestimmten Größenmaße gibt.

Pathologisch-anatomisch kann der Nebenkropf ganz die gleichen Bilder darbieten wie der Kropf der eigentlichen Schilddrüse. Er kann somit durch diffuse Hyperplasie einer Nebenschilddrüse (meistens Kolloidkropf) oder durch Knotenbildung in einer solchen entstehen. Letzteres scheint ziemlich häufig zu sein, denn wenn auch die histologische Beschreibung oft kein sicheres Urteil zuläßt, so deuten doch die sehr oft erwähnte Zystenbildung sowie Blutungen und Verkalkungen auf Adenomknoten hin. Die Zysten sind nämlich nach ihrem Inhalt (Blut oder Serum mit Cholesterinkristallen) sowie nach ihrer Größe wohl ausnahmslos Pseudozysten, wie sie in Adenomknoten sekundär auftreten. Erwähnt sei noch, daß der Ausbildung eines Nebenkropfes durchaus nicht immer eine kropfige Vergrößerung der Schilddrüse selbst parallel geht (MADELUNG). Immerhin scheinen Nebenschilddrüsen auf dieselben physiologischen Reize zu reagieren wie die gewöhnliche Schilddrüse, denn so erklärt es sich, daß z. B. häufig zur Zeit der Pubertät die ersten Symptome eines Nebenkropfes sich bemerkbar machen.

Wie bei den Nebenschilddrüsen, so sind auch bei den Nebenkropfen die wahren von den falschen zu scheiden. Die wahren Nebenschilddrüsen sind intrauterin während der Ausbildung der Schilddrüse entstanden und sind entweder völlig selbständig oder höchstens durch einen bindegewebigen Strang mit der Schilddrüse verbunden. Ebenso verhalten sich die wahren Nebenkropfe. Doch sind die durch einen Strang mit der Schilddrüse verbundenen sog. alliierten Nebenkropfe oft schwer von den falschen, erst sekundär entstandenen Nebenkropfen zu trennen, da namentlich bei Knotenbildung in Randteilen der Schilddrüse eine allmähliche Abschnürung mit Atrophie und fibröser Umwandlung der Brücke eintreten kann. Völlig beweisend für einen echten Nebenkropf ist also nur die absolute Unabhängigkeit von der Schilddrüse, die sich auch in der selbständigen Beweglichkeit äußert. Große, namentlich zystische Nebenkropfe können der Einwirkung der Schwerkraft folgend, allmählich ihre Lage verändern.

Nach ihrer Lage lassen sich die Nebenkropfe gleich einteilen wie die Nebenschilddrüsen. Besonders häufig sind die Nebenkropfe, welche sich entwicklungs-geschichtlich vom Ductus thyreoglossus ableiten lassen, sie sind auch nach der funktionellen Seite hin höchst interessant.

a) Kröpfe der *Gland. thyroideae accessoriae superiores*.

1. Die Zungenbasisstruma.

Die Zungenbasisstruma, deren erster Fall von HICKMAN beobachtet wurde und von der bis jetzt etwa 100 Fälle in der Literatur mitgeteilt sind (CHAMISSO, WALTHER, KÖHL, Lit.), nimmt meistens ihren Ursprung vom obersten Abschnitt des Ductus thyreoglossus und entwickelt sich demnach in der Umgebung des Foramen coecum und des Ductus lingualis. Sie kann — und das ist das häufigere — mit einem mangelhaften Deszensus der Schilddrüsenanlage verbunden sein, so daß die Schilddrüse am Halse fehlt und überhaupt nur in der Zungenbasis Schilddrüsengewebe ausgebildet ist. In diesem Fall bildet sich die Struma meistens auf dem Boden jener eigentümlichen tumorartigen Fehlbildungen, wie sie von ERDHEIM u. a. beschrieben worden sind (siehe Kapitel Mißbildungen). Streng genommen handelt es sich hier um eine Struma in einer heterotopen Schilddrüse, nicht um einen eigentlichen Nebenkropf.

In viel selteneren Fällen kommt eine Zungenbasisstruma neben einer normal entwickelten Schilddrüse vor. Hier ist dann die Bezeichnung Nebenkropf vollauf berechtigt. Das Muttergewebe solcher Kröpfe sind die von M. B. SCHMIDT nachgewiesenen, allerdings seltenen Inselchen von akzessorischem Schilddrüsengewebe am Ende des Ductus lingualis.

Die tumorförmigen Wucherungen des Zungenschilddrüsengewebes, welche als Struma bezeichnet werden können, sitzen in der Regel genau median und reichen, wenn sie größer werden, vom Foramen coecum oft bis zur Epiglottis (Abb. 108). Sie wölben sich dann in den Pharynxraum vor und verursachen namentlich bei horizontaler Lage, z. B. im Schlaf, beträchtliche Atembeschwerden, wozu bei weiterem Wachstum noch Schluckbeschwerden und Sprachstörungen kommen. Die Schleimhaut ist über dem Tumor oft sehr stark gespannt und verdünnt, die oberflächlichen Venen sind manchmal durch Stauung stark erweitert, ja es kann sogar zu erheblichen Blutungen kommen. Die Größe solcher Tumoren ist oft bedeutend, es sind bis hühnereigroße Zungenbasisstrumen beschrieben worden. Die Schnittfläche verrät durch ihre starke Durchsichtigkeit und ihre graurote Farbe ihre Zusammensetzung aus Schilddrüsengewebe.

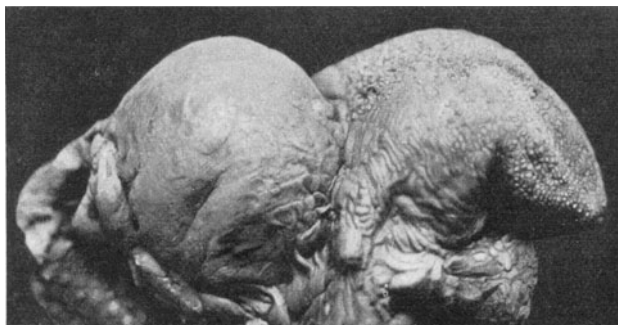


Abb. 108. Struma nodosa der Zungenbasis.

Mikroskopisch handelt es sich bei den Strumen, welche angeboren sind (z. B. dem 2. Fall von MEIXNER) und bei den kleineren Strumen des Kindes- und erwachsenen Alters wohl hauptsächlich um diffuse Hyperplasien der in der Zungenbasis vorhandenen Schilddrüsenläppchen, wobei die Lläppchen ein normales Bild (ILRAITH, WOLF, BERNAYS) oder dasjenige der Struma colloidosa darbieten (LYMPIUS, SELDOWITSCH). Charakteristisch ist für diese Form, daß eine scharfe Begrenzung des Schilddrüsengewebes fehlt und letzteres infiltrierend in die übrigen Gewebe des Zungengrundes (Muskulatur, Bindegewebe und Schleimdrüsen) einwächst. Dabei bestehen ganz ähnlich wie bei den ERDHEIMschen Tumoren direkte Verbindungen des Schilddrüsengewebes mit Plattenepithelsträngen und -schläuchen, die ihrerseits entweder in den Hauptgängen des Ductus lingualis am Foramen coecum ausmünden oder auch in Plattenepithelzysten dieser Gegend. Dicht neben diesen Plattenepithelschläuchen münden auch die Ausführungsgänge der benachbarten Schleimdrüsen in die erwähnten Hauptgänge oder Zysten (MEIXNER).

Bei den größeren Strumen liegt wohl meistens nicht eine einfache Hyperplasie, sondern eine Adenombildung wie bei der Struma nodosa vor. So erwähnt ASCH, daß in seinem Falle der Tumor, den er eine Struma colloidosa cystica nennt, hier und da umschriebene knotenförmige Komplexe mit dichtliegenden, kolloidarmen Schläuchen und Papillen enthielt und daß das Zentrum von

reichlichem Bindegewebe mit Verkalkung eingenommen war. In GETZOWAS Fall fand sich ein zystisch erweichter Adenomknoten und auch da, wo Knoten nicht besonders erwähnt sind, läßt sich aus der hyalinen Beschaffenheit des Stromas, aus Verkalkungen, Blutungen, evtl. sogar Verknöcherungen (WALTHER, KÖHL) auf eine Knotenbildung schließen, ferner wird öfters hervorgehoben, daß das Schilddrüsengewebe embryonalen Charakter gehabt habe, was auf tubuläre oder kleinfollikuläre Adenome hindeutet. Zystenbildung ist häufig und endlich sind die Tumoren manchmal gut abgekapselt, wobei in der Kapsel zusammengepreßte Schilddrüsenläppchen liegen können (STÄELIN). Bei dem Fall von LINDT, den ich selbst untersuchte, lag eine typische Struma nodosa mit mehreren Knoten von $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ cm Durchmesser vor, die sich histologisch ganz verschieden verhielten und teils dem trabekulären, teils dem klein- oder großfollikulären Typus entsprachen. In den letzteren Knoten zeigte das Epithel stellenweise starke Wucherung. Das Stroma der Knoten war teilweise hyalin oder ödematös, die Gefäße oft verkalkt. Zwischen den Knoten und am Rande der Struma lagen komprimierte Schilddrüsenläppchen. Andere nicht zusammengedrückte Lämpchen bestanden aus kleinen Bläschen und Schläuchen mit kubischem oder zylindrischem Epithel und eosinophilem Kolloid.

Die Zungenbasisstrumen, welche sich bei Thyreoaplasie am Hals ausbilden, lassen sich, wie schon ASCH hervorgehoben hat, nach ihrer funktionellen Wertigkeit in 2 Gruppen einteilen. In der einen Gruppe ist das heterotope Schilddrüsengewebe in der Zungenbasis von vornherein ungenügend, so daß von Jugend auf eine Hypothyreose vorhanden ist, die zum Teil in ihren Symptomen dem kongenitalen Myxödem (JAQUES, LEULIER, AUSTONI, REBATTU), zum Teil mehr dem endemischen Kretinismus entspricht (v. CHAMISSO, MEURERS, WALTHER). Die Fälle, welche das Bild des kongenitalen Myxödems darbieten, zeigen, daß das Drüsengewebe in der Zunge zu spärlich entwickelt ist oder kein vollwertiges Sekret liefert, hier läßt sich natürlich nicht bloß morphologisch, sondern auch nach den funktionellen Störungen keine scharfe Abtrennung von den Fällen von Thyreoaplasie mit heterotopem Schilddrüsengewebe vornehmen. Daß aber bei Fällen, welche mehr das Bild des endemischen Kretinismus darbieten, die Schilddrüse noch in gewissem Grade funktioniert, zeigt der Fall von v. CHAMISSO, bei dem sich nach Exstirpation der Zungenstruma ein akutes Myxödem entwickelte.

Die andere Gruppe umfaßt die Fälle, bei denen die Zungenstruma als vollwertiges Drüsengewebe vikariierend die Funktion der fehlenden Schilddrüse übernommen hat (UNGERMANN, GETZOWA (Sektionsfälle), ferner GORIS, BENJAMINS, BERGER, RIETHUS, LENZI, SELDOWITSCH, ASCH, LINDT, URBAN). Hier besteht die große Gefahr, daß die Exstirpation der Zungenstruma die Erscheinungen der Kachexia thyreopriva nach sich zieht, wie dies tatsächlich bei mehreren der genannten Fälle auch eintrat. Daraus leitet sich die Forderung ab, bei der Operation einer Zungenstruma ohne fühlbare Thyreoidea am Hals womöglich etwas Schilddrüsengewebe zurückzulassen (MATTI). Falls es sich um eine Struma nodosa handelt, wird eine bloße Enukleation ein Myxödem verhindern können, vorausgesetzt, daß neben dem Knoten noch genügend Schilddrüsengewebe in der Zungenbasis steckt.

Bei denjenigen Fällen, welche neben der Zungenstruma eine normal ausgebildete Schilddrüse am Hals aufweisen, bei denen also die Zungenstruma ein echter Nebenkropf ist, wird natürlich die Entfernung der Zungenstruma keine Ausfallserscheinungen zur Folge haben. Anatomisch sichergestellt sind hier die Fälle von GALISCH und STÄELIN, und bei den Fällen von ILRAITH, ONODI und MEIXNER (I) wurde die Schilddrüse am Halse wenigstens deutlich gefühlt

Bei dem Fall von STRAUSS waren leichte Basedowerscheinungen vorhanden, die nach Operation des Zungenbasistumors zurückgingen.

Ein besonderes Interesse beansprucht der Fall von ASCH, bei dem einige Wochen nach der Entfernung einer Zungenstruma nicht bloß ein Myxödem sich entwickelte, sondern auch eine Tetanie ausbrach. Die Erklärung hierfür brachte das Vorhandensein von einem großen und fünf kleinen Epithelkörperchen an der exstirpierten Struma. Diese Epithelkörperchen leitet ASCH von einer dorsalen oralen Epithelkörperanlage der 2. Kiementasche ab, da die ersten beiden Kiementaschen nach GROSSER vielleicht auch parathyreoidales Gewebe liefern können. Auch WOOD glaubt in 2 Fällen von Zungenstruma Epithelkörperchengewebe gesehen zu haben.

Maligne Entartung einer Zungenstruma mit Metastasen in den Zervikaldrüsen beschreibt BRENTANO, doch ist der Fall etwas zweifelhaft, da der Autor selbst einen primären Tumor einer lateralen Nebenschilddrüse nicht ausschließen kann. Ebenso kann der Fall von GORIS mit Schilddrüsengewebe in der Zungenspitze als Strumametastase nach Trauma gedeutet werden (KÖHL). Einen bohngroßen Tumor mit Metastasen in beiden Lungen beschreibt TYLER.

Im höchsten Grade ausgesprochen ist die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, die uns schon bei der Thyreoaplasie begegnet ist. KÖHL fand in seiner Statistik von 93 Fällen 83 weibliche. Die Neigung zum mangelhaften Deszensus der Thyreoidea muß also offenbar an bestimmte geschlechtsbestimmende Faktoren gekoppelt sein. Dabei wirken die weiblichen sexuellen Vorgänge auch in typischer Weise auf die Struma ein, indem während der Menstruation und namentlich während der Schwangerschaft die Zungenstruma stark anschwellen und sogar das Leben bedrohen kann (RUBELI).

2. Nebenkröpfe der Zungenbeingegend.

Von den Nebenschilddrüsen der Zungenbeingegend, deren genauere Topographie namentlich von STRECKEISEN studiert worden ist, können ebenfalls völlig selbständige Kropfbildungen ausgehen. Die erste Geschwulst dieser Art wurde von LÜCKE beschrieben, sie erreichte die Größe einer Mannsfaust und entsprach einer Kolloidstruma. Kröpfe, welche von den STRECKEISEN'schen Gland. supra- und epihyoideae ausgehen, liegen zwischen den Zungenmuskeln und werden von KÖHL als Zungenwurzelkropf bezeichnet. Sie können die Zunge emporheben und bis zur Mundbodenschleimhaut reichen, so daß Verwechslungen mit einer Ranula vorkommen (WÖFLER). Interessant ist namentlich, daß in einer Reihe von Fällen (BERNAYS, GALISCH, LENZI, LINDT, MAYO, ROTGANS, SCHWARZ, WALTHER, KÖHL) ein solcher Zungenwurzelkropf neben einem Kropf der Zungenbasis gefunden wurde, ein Beweis, daß hier der Deszensus des Ductus thyroglossus doch fast bis zum Zungenbein fortgeschritten war. WEST beschreibt eine zwischen den M. mylohyoidei gelegene, von der Art-lingualis versorgte Struma bei einem fettleibigen Zwerg.

Andere Nebenkröpfe können von der Glandula praehyoidea (STRECKEISEN) ausgehen und liegen dann ganz oberflächlich median vor dem Zungenbein (Abb. 13). Die von BEERHOLDT beschriebene Struma hatte diese Lage und enthielt einen Adenomknoten mit großer Zyste.

b) Kröpfe der Glandulae accessoriae inferiores.

Diese Nebenkröpfe gehören ihrer Lage nach zur Struma intrathoracica, sie sind hinter dem Sternum oder der Klavikula oder auch tiefer im Mediastinum gelagert. Sichere Fälle dieser Art sind von ZENKER und ZIEMSEN, sowie von WIESMANN mitgeteilt worden, während der Fall von BRUNNER zweifelhaft ist, da zwar im Mediastinum eine mannskopfgroße, von der Schilddrüse unabhängige Zyste gefunden wurde, Schilddrüsengewebe jedoch in der Zystenwand nicht

nachgewiesen werden konnte. Ein schönes Beispiel von alliierterem intrathorazischem Nebenkropf stellt der Fall von D'AJUTOLO dar, bei dem ein herzförmiger, retrosternaler Kolloidkropf mit einem zweiten unter dem Isthmus gelegenen Nebenkropf durch ein bindegewebiges Band zusammenhing. Ein dritter Nebenkropf war in diesem Fall am oberen Pol des rechten Schilddrüsenlappens zu finden.

Einen vereiterten retroklavikulären Nebenkropf beobachtete LÜCKE.

c) Kröpfe der *Glandulae accessoriae laterales*.

Sie sind meistens im vorderen Halsdreieck, viel seltener im seitlichen Halsdreieck lateral von der Karotis und V. jugularis gelagert (SCHRAGER). Nach MAC GLANNAN ist ihre gewöhnliche Lage die der Lymphknoten am Hals und in der Axilla. Von WÖFLER und den meisten anderen Autoren werden diese Nebenkropfe von der lateralen Schilddrüsenanlage, also vom ultimobranchialen Körper abgeleitet, was aber, wie wir bei den Nebenschilddrüsen gesehen haben, bis jetzt nicht sicher bewiesen ist. Die hohe submaxillare Lage mancher lateraler Nebenkropfe läßt sich auch viel besser erklären, wenn man eine Aberration von den oberen Polen der Seitenlappen, d. h. vom Gewebe der medianen Anlage, annimmt, als wenn man Abkömmlinge der 5. rudimentären Kiementasche hier hinaufwandern läßt. Die von SCHRAGER vertretene Ansicht, daß laterale Nebenkropfe auch von den Epithelkörperchen ausgehen könnten, muß in dieser Form abgelehnt werden, denn die von abgeirrten Epithelkörperchen abzuleitenden Parastrumen haben einen ganz anderen Bau.

Laterale Nebenkropfe sind von SCHLÜTER, RENDU, DEMME, MADELUNG, STANLEY, SOCIN, HINTERSTOISSER, STERN, HAFTER, SALITSCHEW, v. EISELSBERG, SCHRAGER, MAC GLANNAN, BEERHOLDT, CROWTHER beschrieben worden. Die meisten waren zystisch oder kolloid, wobei auch Verkalkungen, Blutungen und Entzündungen beobachtet worden sind. In einem Fall von MAC GLANNAN, bei welchem klinisch ein Morbus Basedowii bestand, hatte der Nebenkropf auch den histologischen Bau einer Basedowstruma. In den Fällen von RENDU, STERN und BEERHOLDT fanden sich bindegewebige Stränge zwischen dem Nebenkropf und dem betreffenden Schilddrüsenlappen. Die rechte Seite scheint bevorzugt zu sein.

Die meisten lateralen Nebenkropfe sind bei Frauen beobachtet worden. Sie dürfen nicht mit Lymphknotenmetastasen eines Schilddrüsentumors verwechselt werden. Für letztere ist der Nachweis von Lymphknotengewebe ausschlaggebend.

d) Kröpfe der *Glandulae accessoriae anteriores*.

Vordere Nebenschilddrüsen sind jedenfalls sehr selten und dementsprechend auch die vorderen Nebenkropfe, die vor den Seitenlappen der Schilddrüse liegen. Der einzige mir bekannte Fall dieser Art ist der von MADELUNG zitierte Fall von POLAND, bei welchem eine große, zum Teil verknöcherte Geschwulst mit Blutzysten und Schilddrüsenngewebe vorne oben vom rechten Seitenlappen saß und nur bindegewebig mit dem Rand der Schilddrüse zusammenhing.

e) Kröpfe der *Glandulae accessoriae posteriores*.

Ihre Lage ist gleich wie die der retroviszeralen Kröpfe, sie finden sich also hinter dem Pharynx oder dem Ösophagus, unterscheiden sich aber von den gewöhnlichen retroviszeralen Kröpfen durch ihre vollkommen selbständige Verschieblichkeit. Ferner können solche echte Nebenkropfe in der obersten

Rachengegend, der Pars nasalis, auftreten (SCHMERZ), während die falschen nie soweit hinaufreichen.

Von völlig isolierten retroviszeralen Nebenkropfen sind die Fälle von WEINLECHNER, ZENKER, BRAUN, REINBACH (3 Fälle), MADELUNG, KLAUS und FEINMANN zu nennen. Zu den alliierten Nebenkropfen gehören die Fälle von SCHNITZLER und WÖFLER, doch möchte ich WÖFLERS Fall eher zu den falschen erworbenen Nebenkropfen rechnen, da hier 4 Jahre vor dem Auftreten der retropharyngealen Geschwulst schon mehrere Kropfknoten entfernt werden mußten. Die meisten retroviszeralen Nebenkropfe erwiesen sich als kolloidreiche Knoten mit sekundärer Zystenbildung, Blutungen oder hyaliner Degeneration des Stromas.

f) Karzinom in Nebenschilddrüsen.

Ausnahmsweise kann sich ein Krebs in akzessorischen Schilddrüsen entwickeln, doch muß man mit der Diagnose „krebiger Nebenkropf“ jedenfalls sehr vorsichtig sein, da eine Metastasierung eines primären Schilddrüsenkrebses in benachbarte Lymphknoten ausgeschlossen werden muß. Die Krebsentwicklung kommt wohl meistens auf dem Boden eines gutartigen Nebenkropfes zustande, da sich manchmal neben dem Krebsgewebe noch gewöhnliches Schilddrüsengewebe vorfindet.

Krebse der Nebenschilddrüsen haben HINTERSTOISSER, BERGER, BARNABO, POOL, BRENTANO, RAY, NORDMANN, WOHL, GREENSFELDER und BETTMAN, VENOT, PARCELIER und BONNIN, KAMSLER beschrieben. Ihre Lokalisation ist natürlich verschieden, je nach dem Ausgangspunkt. So betrafen die Fälle von BRENTANO und RAY bösartig gewordene Zungenstrumen, zum Teil mit Metastasen in den Halslymphknoten. Ein Fall von HINTERSTOISSER war ein mit der Klavikula verwachsener Zylinderzellenkrebs, während ein anderer Fall desselben Autors, als „Cystadenoma papilliferum malignum seu carcinomatodes“ bezeichnet, der ganzen Beschreibung nach zu den Papillomen gehört, wofür auch die Multiplizität der betreffenden Tumoren spricht. Die Fälle von HINTERSTOISSER (2), POOL, WOHL, NORDMANN, GREENSFELDER und BETTMAN, VENOT, PARCELIER und BONNIN, KAMSLER gingen von lateralen Nebenschilddrüsen aus. Der KAMSLERSche Fall, der ein 18jähriges Mädchen betraf, scheint mir aber nach dem histologischen Bild eher ein Adenom gewesen zu sein.

Störungen der Schilddrüsenfunktion.

31. Athyreose und Hypothyreose.

Bei den mannigfaltigen Beziehungen, welche die Schilddrüse besitzt, muß ihr Wegfall eine ganze Reihe anderer Organe und Organsysteme in Mitleidenschaft ziehen. Die Störungen, welche hierdurch hervorgerufen werden, sind freilich zunächst rein funktioneller Natur, gewinnen aber nach einiger Zeit an den verschiedensten Organen auch einen deutlichen morphologischen Ausdruck, so daß pathologisch-anatomisch ein charakteristisches Gesamtbild entsteht.

Der Ausfall der Schilddrüsenfunktion kann beim Menschen sehr verschiedene Ursachen haben. Am klarsten liegen die Verhältnisse bei der oben besprochenen vollständigen Athyreosis oder Thyreoaplasie, bei welcher das Schilddrüsengewebe überhaupt nicht angelegt wird. Ebenso kann sich bei hochgradiger Hypoplasie der Schilddrüse, wobei das Drüsengewebe meistens nur heterotopisch in der Zungenbasis gebildet wird, das Symptomenbild des Schild-

drüsenausfalls entwickeln. Anatomisch liegen hier also reine Mißbildungen vor, welche als totale Thyreoaplasie und als dystopische Hypoplasie bezeichnet werden können (THOMAS). Vom klinischen Standpunkte aus werden diese Fälle als kongenitales Myxödem oder als sporadischer Kretinismus bezeichnet, sie sind von PINELES zuerst genau umgrenzt worden. Der gesamte Habitus ist hier äußerst charakteristisch: Hochgradige Wachstumshemmung, breite, eingesunkene Nasenwurzel, starke myxödematöse Schwellung der Haut, Makroglossie, geringer Haarwuchs, unterentwickelte Genitalorgane, die stets auf der infantilen Stufe stehen bleiben, großer Bauch mit Nabelhernie. Dazu kommt die Hemmung der geistigen Entwicklung, die oft über den Zustand vollkommener Idiotie nicht hinausgeht.

Ich lasse hier einen Auszug aus der Krankengeschichte und dem Sektionsprotokoll von 2 Fällen von kongenitalem Myxödem, beruhend auf Thyreoaplasie mit etwas Schilddrüsengewebe in der Zungenbasis folgen, welche im Jahre 1918 in meinem Institut zur Sektion kamen. Die beiden Fälle habe ich gemeinsam mit meiner Assistentin Dr. OLGA VON FISCHER genauer untersucht.

Fall I. E., Ida, 19jährig. Eltern und 9 Geschwister normal. Erst vom 2.—3. Monat an deutliches Zurückbleiben im Wachstum, vom Schlusse des ersten Lebensjahres an starke körperliche und geistige Hemmung. Beschleunigung des Wachstums auf Schilddrüsen-therapie, welche jedoch seit dem dritten Jahre nicht mehr vorgenommen wurde. Dentition verspätet. Zahnwechsel ganz unvollkommen. Konnte nur einzelne Worte und ganz kurze Sätze sprechen, meistens nur lallen. Sehr reizbares Wesen. Lernte nie gehen. Gehör gut. Rektumprolaps seit 2 Jahren. Tod im Anschluß an die Operation des Prolapses. Blutbefund: Hämoglobin 56—60%, Erythrozyten 2870000, Leukozyten 6600, polymorphkernige Neutrophile 43%, Eosinophile 2%, Basophile 0,3%, Lymphozyten 47,7%, große Mononukleäre 7%.

Sektionsbefund (S.-Nr. 49, 1918): 93,5 cm langer Körper, mit kurzen Extremitäten. Kopf im Verhältnis zum Rumpf sehr groß. Nasenwurzel sehr breit und eingesunken. Augenlider und Lippen geschwollen. Haut sonst fast überall dünn, schlaff und leicht faltbar, sehr blaß. In den Achselhöhlen und an den Genitalien gar keine Behaarung. Große und kleine Schamlippen infantil. In den Mammae keine makroskopisch nachweisbare Drüsensubstanz. Am Kopf spärliche lockere Behaarung. Fettpolster spärlich. Muskulatur kräftig, sehr blaß.

Thymus sehr klein. Gewicht 4 g. Herz stark verbreitert, 160 g. Beide Ventrikel und Vorhöfe erweitert. Am langen Mitralsegel gelbliche, trübe Flecken, übrige Klappen zart. Zunge groß, zwischen den Zähnen hervorragend. Auf einem Querschnitt durch das For. coecum ein rundlicher Knoten von 7—8 mm Durchmesser. Balgdrüsen und Tonsillen und Larynx sehr klein. Schilddrüse fehlt, ebenso die Arteriae thyreoideae. Beiderseits im Fettgewebe ein Epithelkörperchen. In der Aorta mehrere große, trübe gelbweißliche Platten. Lungen ödematös, nicht brüchig, im linken Oberlappen Gruppen von miliaren und submiliaren, grauweißlichen Tuberkeln. Bronchialdrüsen links zum Teil verkäst. Milz normal groß, derb. Follikel undeutlich, Trabekel etwas verdickt. Nebennieren 4 g. Rinde gelb, trüb, bis 1 mm dick. Mark ziemlich reichlich. Nieren normal groß, an der Oberfläche fötale Furchen und einzelne kleine Zysten. In den Papillen einiger Pyramiden trübe, weiße Streifen (Kalkinfarkte). Magen dilatiert, mit einigen hämorrhagischen Erosionen. Leber normal groß. Peripherie der Lappchen leicht getrübt. Brüchigkeit leicht vermindert. Kleines Adenom von 5 mm Durchmesser unter der Serosa. Gallenblase, Pankreas ohne Besonderheiten. Retroperitoneal- und Mesenterialdrüsen klein. Harnblase ohne Besonderheiten. Uterus sehr klein und dünn, 4½ cm lang und 1½ cm breit. Plicae palmatae sehr reichlich. Ovarien ziemlich groß, 3½ : 1½ : 1½ cm. Oberfläche ganz glatt, weißlich. Auf der Schnittfläche ziemlich viele GRAAFsche Follikel. Tuben dünn, geschlängelt. Im Ileum ziemlich stark prominente Follikel und PEYERSche Platten. Dickdarmfollikel nicht vergrößert. Processus vermiformis 5 cm lang.

Schädel 2—9 mm dick. Frontalnaht erhalten. Große Fontanelle noch offen. Meningen ohne Besonderheiten. Gehirn klein, 1060 g. Windungen gut ausgebildet. Sulci schmal. Ventrikel normal weit. Epiphyse 10 : 7 : 3 mm, normal groß. Hypophyse leicht vergrößert, 11 : 8 : 8 mm, 0,7 g. Sella turcica breit und tief.

Synchondrosis speno-occipitalis vollständig erhalten. Knorpelknochengrenze der Rippen scharf. In den Rippen rotes Mark. Corpus sterni zum Teil noch knorpelig. Wirbelkörper sehr niedrig. Lendenwirbel nur 1—1½ cm hoch. Zwischenwirbelscheiben etwa 1 cm dick und stark prominent. Knorpelsaum an der Crista ilei vollständig erhalten. Am Femur sind Kopf und Trochanter noch fast ganz knorpelig, enthalten nur einige weite Knorpelmarkkanäle. Femurhals zum Schaft fast senkrecht gestellt.

In der untern Epiphyse kleine Knocheninseln im Knorpel. In der Diaphyse größtenteils Fettmark, nur oben etwas graurotes Mark. Im Humerus völlig knorpelige Epiphysen, in der Diaphyse teils Fettmark oder Gallertmark, teils graurotes Mark.

Fall II. Van der H., Anna, 27jährige Tochter eines Holländers und einer Engländerin. Kein Kropf in der Aszendenz. Wachstumshemmung im 3. Jahr bemerkt. Geistige Trägheit, konnte gut sprechen, aber weder lesen noch schreiben. Reizbares Wesen. Zeitweise Rektumprolaps. Lernte im 4. Jahre gehen. Ekzem der Kopfhaut seit vielen Jahren. Blutbefund: Hämoglobin 62%, Erythrozyten 3416000, Leukozyten 7178, Neutrophile 50%, Lymphozyten 47%, Übergangszellen 2%, Eosinophile 1%, Mastzellen 0. In der KOCHERSchen Klinik sehr lange fortgeführte Schilddrüsen-therapie mit verschiedenen Präparaten und Schilddrüsenimplantation, mit deutlichem Einfluß auf Wachstum und Blutbefund. Psychisch keine erhebliche Besserung.

Sektionsbefund (S.-Nr. 64, 1918): Körperlänge 137,5 cm. Auffallend kurze Extremitäten und kurzer Hals. Rumpf und Extremitäten sehr plump gebaut. Kopf groß. Gesichtsausdruck typisch kretinisch. Nasenwurzel breit und eingesunken. Lippen dick und wulstig. Haut der Augenlider und Wangen geschwellt. Haut des Rumpfes größtenteils dünn und leicht faltbar, sehr blaß. An Händen und Füßen leicht verdickte Haut. In den Axillae keine Haare, am Mons veneris nur ganz spärliche. Kopfhaare spärlich, Kopfhaut schuppig. Mammae klein. Fettpolster reichlich, hellgelb. In der rechten Pleurahöhle 300 cm serofibrinöses Exsudat.

Thymuslappchen stark von Fettgewebe durchwachsen. Herz, 270 g, Klappen zart. Myokard an der Spitze des rechten Ventrikels fast ganz von Fettgewebe durchwachsen. Rechter Ventrikel leicht erweitert. In der Aorta thoracica zahlreiche gelbe, trübe Streifen und Platten, spärlichere in der Aorta abdominalis. Zunge: Auf einem Querschnitt 1 cm hinter dem Foramen coecum ein rundes Knötchen von 7 mm Durchmesser, mit transparenten, feinen Bläschen. Balgdrüsen klein. Tonsillen mäßig groß. Submaxillarspeicheldrüsen vergrößert. Gewicht einer Drüse 12 g. Pharynx- und Larynx-eingang ödematös. Schilddrüse fehlt, ebenso die Arteriae thyreoideae. Beiderseits 2 Epithelkörperchen und je eine dünnwandige Zyste am unteren Rande des Ringknorpels. Lungen hyperämisch und ödematös. Im rechten Mittel- und Unterlappen bronchopneumonische Herde. Bronchialdrüsen hyperämisch, leicht geschwellt. Bronchien injiziert, mit zähem Schleim gefüllt. Milz etwas klein, derb. Follikel nicht deutlich, Trabekel zahlreich und dick. Nebennieren ziemlich groß, 10 g, Rinde gelb, trüb, etwa 1 mm dick. Mark reichlich. Linke Niere sehr stark verkleinert, 35 g, Rinde 1—2 mm dick. Markpyramiden sehr klein, fibrös. Im Nierenbecken ein bräunlicher Stein, welcher das Becken vollkommen ausfüllt. Linker Ureter eng. Rechte Niere stark vergrößert, 200 g, mit fötalen Furchen. Schnittfläche o. B. In der Leber leichte Trübung der Peripherie der Lappchen, im rechten Lappen ein kleines Adenom von 6 mm Durchmesser. Im Darm einige Askariden und Trichocephalen. Follikel und PEYERSche Platten nicht vergrößert. Processus vermiformis 10 cm lang. Flexura sigmoidea und Rektum stark erweitert. Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen klein. Übrige Bauchorgane und Harnblase ohne Besonderheiten. Uterus normal groß, 7 cm lang, oben 4 cm breit. Plicae palmatae sehr deutlich. Ovarien ziemlich groß, 4 : 1½ : 1½ cm, an der Oberfläche einige Narben, auf der Schnittfläche mehrere GRAAFsche Follikel.

Schädel 2—5 mm dick. Frontalnaht noch erhalten. Meningen ohne Besonderheiten. Hypophyse etwas vergrößert, 17 : 12 : 7 mm, 0,95 g. Epiphyse normal groß, 10 : 8 : 6 mm. Gehirn normal groß, 1325 g. Windungen ziemlich breit. Sulci tief. Ventrikel normal weit. Ependym fein granuliert.

Synchondrosis-spheno-occipitalis vollständig erhalten. Im Sternum sind die Knorpelscheiben zwischen Manubrium und Corpus und zwischen dem Ansatz der 2. und 3. Rippe noch erhalten. Lendenwirbel durchschnittlich 2—2½ cm hoch, Zwischenwirbelscheiben 1 cm. Knorpel der Crista ilei noch erhalten. Mark der Wirbel dunkelrot. Im oberen Humerusende findet sich auf der lateralen Seite noch eine 2 cm lange und ½ mm dicke Knorpelfuge. Im Radius sind oben und unten noch die Knorpelscheiben erhalten, ½—1 mm dick, in der Ulna die untere Knorpelscheibe. Im Femur eine Knorpelscheibe zwischen Trochanter und Diaphyse, am Femurkopf ist die Knorpelscheibe nur in Spuren erhalten. Im unteren Femurende hingegen findet sie sich in ganzer Ausdehnung in einer Dicke von 1 mm. In der Tibia ist die obere Knorpelfuge nur medial etwa 1½ cm weit erhalten, die untere hingegen vollständig, allerdings sehr dünn. In der Fibula vollständige untere Knorpelscheibe. Knochenmark im oberen Teil der Femurdiaphyse rot, im oberen Teil der Humerusdiaphyse blaßrot, sonst überall gelbes Fettmark in den langen Röhrenknochen, ebenso im Sternum. Zähne der 2. Dentition entsprechend. Schneidezähne kurz, breit und dick. Prämolaren und Molaren meistens kariös.

Eine zweite Gruppe von ebenfalls schleichend auftretenden Ausfallserscheinungen bilden die Fälle des erworbenen Myxödems, bei welchem die

ursprünglich normale Schilddrüse so stark geschädigt wird, daß sie ihrer Funktion nicht mehr genügen kann. Je nach dem Zeitpunkt der Schilddrüenschädigung wird sich das Krankheitsbild früher oder später entwickeln. Es sind Fälle bekannt, wo sich infolge intrauterinerluetischer Infektion das Myxödem schon im frühesten Kindesalter einstellte (HEYN); bei anderen bricht die Krankheit im ersten oder zweiten Lebensjahrzehnt aus (MARFAN und GUINON). Eine ganze Anzahl solcher Fälle, leider ohne Obduktionsbefund, ist von PINELES gesammelt worden. Diese Fälle bezeichnet PINELES als infantiles Myxödem und stellt sie den Fällen von kongenitalem Myxödem gegenüber. Doch wird sich ohne Obduktionsbefund und genaueste Untersuchung auf Serienschnitten in manchen Fällen eine Unterscheidung dieser beiden Formen kaum durchführen lassen, zumal auch bei totaler Thyreoaplasie die Krankheitserscheinungen sich erst einige Monate nach der Geburt zu entwickeln pflegen. Häufiger als die kindliche Form ist jedenfalls das Myxoedema adultorum, das sich zur Zeit der Pubertät und später entwickelt und auffallend oft in England beobachtet worden ist. Die erste Beschreibung dieses Krankheitsbildes verdanken wir GULL (1873), die Bezeichnung „Myxödem“ stammt von ORD (1877). Auffallend ist, daß hier, wie auch beim kongenitalen Myxödem, das weibliche Geschlecht bei weitem häufiger betroffen ist als das männliche. Es wird dies von FALTA darauf zurückgeführt, daß bei der Frau schon die normalen Geschlechtsvorgänge eine bedeutende Belastung der Schilddrüsenfunktion darstellen und auf diese Weise den Grund zur Erschöpfung derselben legen. In neuerer Zeit hat CURSCHMANN auch auf das Klimakterium als auslösenden Faktor des Myxödems hingewiesen.

Anatomisch liegen dem Funktionsausfall der Schilddrüse bei Erwachsenen die verschiedensten Vorgänge zugrunde. Weitaus am häufigsten sind es entzündlich-degenerative Veränderungen, welche zu schwerer Atrophie und Sklerose des Schilddrüsenorgans führen (Englische Myxödemkommission, HARLEY, BUCHANAN, ORD, v. EISELSBERG, PONFICK, VASSALE und BERNARDINI, FAHR, BORBERG, KAMO, CELEN, SIMMONDS, MERLAND). In einzelnen Fällen war das Epithel total zugrunde gegangen und Fettgewebe an seine Stelle getreten, das aber durch seine Anordnung noch die ursprüngliche Läppchenstruktur der Drüse verriet (ABRIKOSOFF). Akute Infektionskrankheiten, wie Typhus (REMLINGER) und Gelenkrheumatismus (MARFAN) scheinen derartige Wirkungen zu können, aber auch die Lues spielt ätiologisch eine nicht zu vernachlässigende Rolle (KÖHLER, WAGNER v. JAUREGG), indem sie teils diffuse entzündliche Infiltration und Degeneration, teils gummöse Herde hervorruft. Sehr viel seltener scheinen die Aktinomykose (KÖHLER) und Tuberkulose (CLAIRMONT, RENDLEMAN und MARKER) zum Myxödem zu führen.

Auch reine Atrophien können das sezernierende Parenchym so stark vermindern, daß sich Ausfallssymptome einstellen. Denn nur so erklären sich die gehäuften Fälle von Myxödem, die CURSCHMANN und HINZ infolge der mangelhaften Ernährung während des Krieges auftreten sahen. Gelegentlich kann auch die Atrophie der Schilddrüse infolge Entwicklung sehr großer Adenomenknoten sekundär ein Myxödem im Gefolge haben, was in Gegenden mit endemischem Kropf hier und da, aber nur selten beobachtet wird (siehe bei endemischen Kretinismus). Und endlich sind noch die Fälle zu nennen, bei denen sich das Myxödem an eine Basedowsche Krankheit anschließt, bei welcher ja ebenfalls eine schwere Degeneration des Drüsengewebes Platz greifen kann.

Neben äußeren Einflüssen tragen aber sicher auch innere Faktoren in manchen Fällen zur Entstehung des Myxödems bei. Sehr eigentümlich ist in dieser Hinsicht das familiär-hereditäre Vorkommen des erworbenen Myxödems

(ORD, PRUDDEN, HERTOGHE, CURSCHMANN, ZOEPFFEL), sowie das Ausmünden einer rein funktionellen „Instabilité thyroïdienne“ (LÉVI und ROTHSCILD) in ein typisches Myxödem. CURSCHMANN hat neulich derartige Fälle beschrieben und zugleich auf das Zusammentreffen des Myxödems mit reinen Dysplasien, z. B. mit Syringomyelie, und der progressiven Muskelatrophie aufmerksam gemacht. Dies spricht entschieden für eine konstitutionelle Minderwertigkeit der Schilddrüse, eine hypothyreotische Konstitution (WIELAND), wobei vielleicht auch andere endokrine Drüsen beteiligt sind. Schon der Umstand, daß äußere Einwirkungen, welche die Schilddrüse zum Schwund bringen könnten, oft gar nicht faßbar oder von sehr geringer Stärke sind, läßt die im Genotypus gegebene Schilddrüsenbeschaffenheit von größter Wichtigkeit erscheinen, und es würde also die Kluft, welche in bezug auf die Entstehung zwischen dem kongenitalen und erworbenen Myxödem besteht, durch diese Auffassung überbrückt.

Ob Fälle, wie sie GOLDSTEIN beschreibt (Myxödem mit wenig verkleinerter, histologisch normaler Schilddrüse, verkleinerter Hypophyse und stark hypoplastischen Hoden bei zwei Geschwistern) streng genommen noch hierher zu rechnen sind, erscheint zweifelhaft, da die Schilddrüseninsuffizienz vom anatomischen Standpunkte aus nicht feststeht und die übrigen endokrinen Drüsen viel stärkere Veränderungen zeigten. Immerhin ist es interessant, daß pluriglanduläre Erkrankungen mit kaum veränderter Schilddrüse das klinische Bild des Myxödems erzeugen können und man wird deshalb der Hypothese GOLDSTEINS, wonach das Schilddrüsensekret zu seiner vollen Wirksamkeit der Hormone der übrigen Drüsen bedarf, nicht jede Berechtigung abstreiten. Den Fall von BERNHEIM-KARRER mit vorhandener, aber verkleinerter Schilddrüse möchte ich mit SIEGERT zum endemischen Kretinismus rechnen.

Das Symptomenbild des Schilddrüsenausfalls ist aber öfters auch die Folge von operativen Eingriffen gewesen, bei welchen die Schilddrüse völlig oder bis auf ungenügende Reste entfernt wurde. Die von REVERDIN und KOCHER beschriebenen Ausfallserscheinungen, welche als *Kachexia thyreopriva* bezeichnet werden und für unsere physiologischen Kenntnisse von so großer Bedeutung geworden sind, haben freilich dazu geführt, daß beim Menschen heutzutage die Totalexstirpation streng vermieden wird — nach KOCHER soll mindestens ein Viertel der Schilddrüse zurückbleiben. Doch kann diesem Grundsatz bei der Operation maligner Strumen nicht immer nachgelebt werden, so daß auch heute noch vereinzelt Fälle von *Kachexia thyreopriva* beobachtet werden können. Auch bei anderen Notoperationen kann zu viel Schilddrüsenewebe entfernt werden (Fall von MAU). Ebenso hat die operative Entfernung von Zungenstrumen hier und da zur *Kachexia thyreopriva* geführt (SELDOWITSCH, CHAMISSO, LINDT u. a.), weil hier die Schilddrüse am Hals völlig zu fehlen pfllegt.

Ich teile hier in Kürze noch einen Fall eigener Beobachtung mit, auf den ich im folgenden mehrmals verweisen werde:

Adolf R., 47jährig. Im 13. Lebensjahre (1881) Kropfexstirpation durch Herrn Prof. KOCHER. Bis dahin geistig und körperlich normal entwickelt. Nach der Operation völliger Stillstand des Längenwachstums, geistige Schwerfälligkeit mit leichter Beeinträchtigung der Bildungsfähigkeit in den letzten Schulklassen. Patient verlor jedoch das Lesen und Schreiben nicht. In den letzten Jahren Fettleibigkeit, Herzdilatation mit erhöhtem Blutdruck, Pyelitis.

Bei der ersten Verabreichung von Thyreoidintabletten im Oktober 1915 ging Patient nach wenigen Tagen an Herzinsuffizienz zugrunde.

Sektionsbefund (S.-Nr. 299. 1915): Exzentrische Herzhypertrophie, Myokardschwielen, Klappensklerose. Hochgradige Arteriosklerose. Arteriosklerotische Schrumpfnieren mit Zysten und Verkalkung der Markpapillen. Pyelitis. Stauung in den Abdominalorganen. Hydrops der serösen Höhlen. Lungenödem. Hydrocephalus externus. Blutungen in Epikard, Pleura, Magen, Darm, Nierenbecken. Verfettung von Myokard, Leber, Nieren. Status nach Strumektomie. Hypertrophie der Hypophyse.

Von der Schilddrüse war links noch ein kleinwalnußgroßes Stück vorhanden, ferner in der Mittellinie ein dünner Strang, der vom Zungenbein bis zum Ringknorpel reichte. Mikroskopisch enthielt dieser Schilddrüsenrest Lappchen mit teilweise stark atrophischen

Bläschen, deren Epithel Degenerationserscheinungen darbot, sowie einige kleine Adenomenknoten. Das Bindegewebe war stellenweise ziemlich stark vermehrt¹⁾.

In Parallele mit den Erfahrungen beim Menschen sind die äußerst zahlreichen Tierversuche zu setzen, welche nach dem Vorgang von SCHIFF zu dem Zwecke unternommen wurden, den Einfluß der Schilddrüse auf den übrigen Körper durch ihre Entfernung zu ergründen. Ihre Resultate stimmen im großen und ganzen mit den Ausfallserscheinungen des Menschen überein.

Ich muß mich hier darauf beschränken, die anatomisch greifbaren Veränderungen näher zu besprechen und kann nur kurz auf ein Hauptsymptom, nämlich die allgemeine Herabsetzung des Stoffwechsels mit ihren Folgen (Hypothermie, Bradykardie) hinweisen. Diese und andere funktionelle Störungen sind in den Werken von BIEDL und FALTA ausführlich beschrieben.

1. Haut und Schleimhäute.

Wie schon die Bezeichnung Myxödem sagt, ist eines der regelmäßigsten und auffallendsten Symptome die Veränderung der Haut. Sie erscheint verdickt, prall gespannt und derbelastisch und gewinnt dadurch Ähnlichkeit mit einem chronischen Ödem, doch bleiben Fingereindrücke nicht stehen. Außerdem ist die Haut blaß und fühlt sich sehr kühl und trocken an, zeichnet sich auch durch starke Schuppung aus. Meistens ist die Gesichtshaut am stärksten verändert, auf der Stirne erscheinen dicke Wülste und die Augenlider, Nasenflügel und Lippen springen infolge der Verdickung stark vor. Nächste dem Gesicht sind namentlich noch der Nacken, die Supraklavikulargruben und die Hand- und Fußbrücken von der Schwellung betroffen.

Wodurch die Verdickung der Haut verursacht wird, ist bis jetzt nicht mit voller Sicherheit festgestellt. Sowohl die chemischen als auch die histologischen Untersuchungen der Haut haben bis jetzt kein einheitliches Resultat ergeben. Während z. B. SHAW und HALLIBURTON auf chemischem Wege in der Haut Muzin nachgewiesen haben wollen, konnte BOURNEVILLE bei einem Fall von Athyreosis mit typischem Myxödem bei genauer chemischer Untersuchung kein Muzin auffinden. Dasselbe berichtet CEELEN. Ebenso ist es noch fraglich, ob die von HALLIBURTON im Blut und in der Parotis thyreopriver Affen gefundene Substanz, welche durch Essigsäure fällbar ist, echtes Muzin darstellt.

Bei thyreopriven Tieren ist übrigens das Myxödem der Haut durchaus keine regelmäßige Erscheinung. Während HORSLEY beim Affen öfters ein Myxödem fand, konnten HALPENNY und GUNN ein solches niemals finden. Auch bei jungen Ziegen tritt nur selten Myxödem auf (ZIETZSCHMANN), manchmal trifft man es bei der Katze (v. WAGNER, BIEDL).

Im histologischen Verhalten der Myxödemhaut scheint ebenfalls bis jetzt kein bestimmter Typus festgelegt zu sein. In dem Falle von MOSLER war nur leichtes Ödem und in dem Fall von KAMO nur Atrophie zu finden. HIRSCH beschreibt erweiterte Lymphspalten mit feinkörnigem Inhalt und kolloidartige Schollen im Korium, CEELEN Verdickung und Aufquellung der Koriumfasern sowie perivaskuläre Rundzelleninfiltrate. Während von der englischen Myxödem-Kommission und VIRCHOW Kernwucherungen in der Umgebung der Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsen, sowie manchmal Lockerungen wie bei gewöhnlichem Ödem beschrieben worden sind und auch von BECK an Stelle des erwarteten Muzins nur eine Vermehrung des kollagenen Gewebes und der glatten Muskelfasern festgestellt werden konnte, haben andere Autoren (UNNA, SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER) Einlagerungen einer teils amorphen, teils faserförmig ausgefallenen Substanz gefunden, die sich hauptsächlich im Papillarkörper und um die Talgdrüsen herum angesammelt hatte. Färberisch verhielt sich diese Substanz zum Teil ähnlich wie Muzin (z. B. Metachromasie mit polychromem Methylenblau, Affinität zu Hämatoxylin), zum Teil aber recht verschieden (keine Färbbarkeit mit Muzikarmin, keine Metachromasie mit Thionin). SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER konnten derartige Befunde in der Haut thyreopriver Ziegen und kretinischer Hunde erheben,

¹⁾ Seither habe ich einen 2. Fall von Kachexia thyreopriva untersucht und veröffentlicht (Virchows Arch. Bd. 254, 1925). Hier handelte es sich um eine vollständige, von TH. KOCHER im Jahre 1882 ausgeführte Schilddrüsenexstirpation. Eine langjährige Schilddrüsen-therapie hatte hier freilich die Veränderungen der Kachexia thyreopriva größtenteils beseitigt, so z. B. das Myxödem, ferner waren die knorpligen Epiphysenscheiben bis auf geringe, nur mikroskopisch nachweisbare Reste verschwunden. Die Hypophyse aber war deutlich vergrößert und zeigte mikroskopisch eine bedeutende Vermehrung der Hauptzellen und KRAUSSEN Übergangszellen mit einem adenomähnlichen, aus Übergangszellen bestehenden Knötchen. Die Hoden waren teilweise atrophisch (56jähriger Mann). In der Muskulatur fanden sich an einer Stelle schollige, basophile Massen.

während bei einem Fall von menschlichem kongenitalem Myxödem in der Subkutis Zellanhäufungen gefunden wurden, welche in eine mit Hämatoxylin färbare Substanz eingebettet waren. Endlich ist zu erwähnen, daß verschiedene Autoren (SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER, ZUCKERMANN, PEUCKER, SCHULTZ) in einigen Fällen von kongenitalem Myxödem (sporadischem Kretinismus) jegliche Hautveränderung vermißten und MARESCH nur eine Lockerung des Bindegewebes in der Subkutis ohne jegliche Veränderung der Färbbarkeit fand.

In meinen Fällen von Athyreosis war neben einer Vermehrung der Bindegewebszellen im Papillarkörper noch eine Vakuolisierung der Schweißdrüsen und eine leichte Wucherung der Haarfollikel-epithelien vorhanden, worauf mich Herr Kollege JADASSOHN aufmerksam machte. Außerdem fand sich in einem Fall in 2 kleinen Venen an der Grenze zwischen Korium und Subkutis eine höchst eigentümliche feinkörnige, mit Hämalaun blau gefärbte Substanz, die ich aber nicht sicher als Schleim identifizieren konnte.

Danach müssen also unsere Kenntnisse über die feineren Veränderungen der Myxödemiaut als recht lückenhaft bezeichnet werden. Wichtig ist immerhin, daß wenigstens in einigen Fällen eine schleimartige, wenn auch manchmal nicht mit Muzin ganz identische Substanz im Korium oder in der Subkutis gefunden wurde. In letzter Zeit ist sogar bei einem atypischen, aber auf Schilddrüsen-Transplantation sicher reagierenden Fall von Myxoedema tuberosum echtes Muzin in enormen Mengen und tumorförmigen Ansammlungen nachgewiesen worden (DÖSSEKKER). Ebenso hat HOFFMANN bei einem Fall von zirkumskriptem Myxödem am Vorderarm und Rücken Muzin im Papillarkörper und in den Fettläppchen um die Schweißdrüsen gefunden. Diese Substanz ist als eine ortsfremde Ablagerung aufzufassen, die wahrscheinlich aus dem Blute oder der Lymphe stammt. Die oben erwähnten Befunde von HALLIBURTON, welcher im Blute thyreopraver Affen eine muzinähnliche Substanz entdeckte, weisen auf diese Quelle hin. Daß manche Autoren die muzinähnliche Substanz in der Haut vollkommen vermißten, mag teils daran liegen, daß sie die am ehesten veränderte Gesichtshaut nicht untersuchen konnten, teils auch daran, daß die Myxödemiaut öfters in späteren Stadien schlaff und runzelig wird, wobei wahrscheinlich die fremde Einlagerung verschwindet.

Worauf die in einzelnen Fällen gefundene abnorm starke Pigmentierung der Haut (v. SIEBENTHAL u. a.) beruht, ist bis jetzt nicht aufgeklärt. Die an den Nebennieren gefundenen Veränderungen sind jedenfalls zu gering, als daß die Pigmentation mit dem Morbus Addisonii in eine Linie gesetzt werden dürfte.

Von den Adnexen der Haut scheinen namentlich die Haare hier und da betroffen zu werden. Bei myxödematösen Menschen fallen oft Kopf-, Achsel- und Schamhaare zum Teil aus und thyreoprave Tiere bekommen ein struppiges, zum Teil durch Haarausfall gelockertes Fell. Die Regeneration der Haare ist stark verzögert (FURUYA). Auch die Nägel werden manchmal spröde und rissig.

Oft nehmen übrigens auch die Schleimhäute an der myxödematösen Schwellung teil. Lippen- und Mundschleimhaut erscheinen verdickt und ganz besonders ist die Zunge vergrößert. Die aus dem Munde hervorragende Zunge ist sogar eines der konstantesten Symptome beim kongenitalen, durch Athyreosis verursachten Myxödem. Eine Vermehrung, des Bindegewebes scheint dieser Art von Makroglossa zugrunde zu liegen (MACCONE), manchmal auch eine Schleimeinlagerung (SCHULTZ). Ferner scheinen auch die Schleimhäute des Respirationstraktus geschwellt zu sein, wenigstens wird die schnarchende Atmung, die ganz besonders beim kongenitalen Myxödem beobachtet wird, mit derartigen Veränderungen in Zusammenhang gebracht.

Als weitere Folge der Stoffwechselstörung darf die Fettleibigkeit angeführt werden, die in manchen Fällen von Schilddrüsenmangel sehr ausgeprägt ist (RÖSSLE, eigene Beobachtung). Die starke Vermehrung des subkutanen Fettes mag zur Verstärkung des myxödematösen Habitus wesentlich beitragen, sie ist aber auch an den inneren Fettdepots deutlich erkennbar. Im allgemeinen hat sie einen gleichmäßigen Charakter, doch scheint hier und da bei Athyreosis nur eine symmetrische diffuse, lipomatöse Schwellung des Halses vorzukommen: Lipomatosis cervicalis thyreoaplastica (GÜNTHER). Bemerkt sei noch, daß der thyreogene Ursprung der Adipositas dolorosa (DERCUM) völlig in der Luft steht, da die Schilddrüsenbefunde bei dieser Krankheit viel zu variabel sind.

Hier sei auch noch der von EPPINGER gefundenen Tatsache gedacht, daß kardiale und gewisse renale Ödeme manchmal durch Schilddrüsenzufuhr sehr rasch beseitigt werden können. EPPINGER läßt es allerdings unentschieden, ob bei solchen Patienten eine Hypothyreose vorliegt. Immerhin meint er, daß durch venöse Stauung vom Herzen her die Schilddrüsenfunktion verschlechtert werden könne. Zufuhr von Schilddrüsen-substanz regt dann die Zellen zu vermehrter Arbeit an, Eiweiß wird schneller abgebaut und damit werden auch Salze und Wasser aus den Geweben entfernt. Stern weist auf ödematöse Schwellung der Harnblase und Urethra bei Hypothyreose hin und hält sie sogar für diagnostisch wichtig. Höchst wahrscheinlich besteht also bei Hypothyreotischen eine gewisse Ödemereitschaft.

2. Skelett.

Tritt der Ausfall der Schilddrüsenfunktion nach Abschluß des Körperwachstums ein, so erfährt in der Regel auch das Skelettsystem keine Änderungen. Es sind deshalb in der Literatur bis in die letzte Zeit beim Myxödem der Erwachsenen, mit Ausnahme der mit Akromegalie kombinierten Fälle, keine Angaben über Knochenveränderungen zu finden. Einzig VON STUBENRAUCH hat neulich bei einem 34jährigen Manne, der nach dem 15. Jahre myxödematös wurde, eigentümliche Knochenveränderungen am Fußskelett beschrieben, welche in einer Zerstörung der alten Knochenbälkchen mit reichlicher Neubildung von Fasermark mit Osteoid zum Ausdruck kam. An der großen Zehe hatte dieser Prozeß zum Ersatz des Interphalangealgelenkes durch eine kallusähnliche Knochenmasse geführt, während in den Metatarsen der Beginn des Prozesses sich an der Diaphysengrenze lokalisieren ließ, mit Fortschreiten gegen die Epiphyse hin.

Ob diese Veränderungen aber tatsächlich mit dem Schilddrüsenausfall direkt zusammenhängen, erscheint sehr unsicher. Die ausschließliche Lokalisation an den Füßen fordert zur Skepsis heraus und auch der übrige Befund ist derart, daß er eher an Ostitis fibrosa erinnert. Jedenfalls müssen in dieser Beziehung noch weitere Erfahrungen gesammelt werden.

In stärkstem Maße macht sich der Schilddrüsenmangel während der Wachstumsperiode bemerkbar. Er führt zu einer Wachstumshemmung, welche bei vollständiger Thyreoaplasie und dystopischer Hypoplasie die höchsten Grade erreicht, aber auch bei hochgradiger Hypoplasie der normal gelegenen Schilddrüse sehr ausgeprägt sein kann (MARCHAND, DOLEGA, STERNBERG). Die Folge ist in ersterem Falle der athyreotische Zwergwuchs (Nannosomia athyreotica), der sich gewöhnlich erst einige Monate nach der Geburt bemerkbar macht. Bei der Geburt selbst und kurz nachher scheint in den meisten Fällen die Störung noch nicht erkennbar zu sein, was nach LANGHANS durch die ausgleichende Funktion der mütterlichen Schilddrüse zu erklären ist. Durch den Plazentarkreislauf und später durch die Milch können die Wuchsstoffe der mütterlichen Schilddrüse in das Kind übergehen. Doch spricht ein Fall von ERDHEIM, bei welchem das athyreotische Kind im Alter von 3 Monaten noch nicht einmal die Größe eines normalen Neugeborenen erreicht hatte, dafür, daß die Kompensation von seiten der mütterlichen Schilddrüse nicht immer ausreichend ist. Ähnliche Fälle wurden von UNGER und von mir (20 Tage altes Kind von nur 49 cm Länge) beobachtet. Ist die Schilddrüse normal gelegen, aber hochgradig hypoplastisch, so spricht man von Nannosomia thyreogenes oder hypothyreotica (STERNBERG).

Die Wachstumshemmung ist bei der Athyreosis hier und da so bedeutend, daß von einem gewissen Zeitpunkt an ein vollständiger Stillstand eintritt (MARESCH). Die Körperlänge bleibt auch bei längerer Lebensdauer sehr gering. So betrug sie bei einem 11jährigen Mädchen (MARESCH) nur 77 cm, bei einem 13jährigen Mädchen (MAC CALLUM und FABYAN) 96 cm, bei einem 19jährigen Mädchen (eigene Beobachtung) 93,5 cm, bei der 28jährigen von RÖSSLE beschriebenen Zwergin 99 cm, bei einem 35jährigen Weibe (MARCHAND) 103 cm und bei einem 37jährigen Manne (BOURNEVILLE) 100,5 cm. Doch ist bei den zwei letzten Fällen ein Teil des Wachstums auf die zeitweise durchgeführte Schilddrüsentherapie zurückzuführen.

Über den Bau der Knochen liegen leider nur wenige anatomische Untersuchungen vor. Nach den Schilderungen von LANGHANS und DIETERLE, die sich auf Athyreotische der ersten zwei Lebensjahre beziehen, entsprechen die Form- und Größenverhältnisse des Skeletts ungefähr denen eines gleich langen normalen Kindes. DIETERLE spricht sich sogar in bestimmter Weise dahin aus, daß die Wachstumshemmung auf einer gleichmäßigen Verzögerung der endochondralen und periostalen Ossifikation beruhe und zu proportioniertem Zwergwuchs führe. Auch in dem Fall von MAC CALLUM und MARSHAL FABYAN (13jähriges athyreotisches Mädchen) und bei meinen Fällen waren die Knochen schlank und wohl proportioniert, während bei dem Fall von MARESCH (11jährig) und bei dem bedeutend älteren Fall von BOURNEVILLE (37jährig) die Röhrenknochen im Verhältnis zu ihrer geringen Länge auffallend plump und dick erschienen. Danach scheint also bei gewissen Fällen von Athyreosis hauptsächlich das endochondrale Längenwachstum der Röhrenknochen gehemmt zu sein, während das periostale Dickenwachstum wenig oder gar nicht betroffen ist. Ein Mißverhältnis in den Größenverhältnissen der einzelnen Knochen ist die Folge davon.

Bei der Betrachtung der von BOURNEVILLE, sowie MAC CALLUM und MARSHAL FABYAN abgebildeten Skelette fallen aber noch andere Eigentümlichkeiten auf. Es ist dies einerseits die Kürze der Arme und Beine im Verhältnis zum Rumpf und andererseits die auffallende Größe des Kopfes. Dies sind Proportionen, wie wir sie im Kindesalter vorfinden. Auch RÖSSLE gibt an, daß die Proportionen des Skeletts bei seinem Fall einer 28jährigen Athyreotischen einem 4jährigen Kinde entsprachen. Es darf deshalb behauptet werden, daß bei Athyreotischen, welche das Pubertätsalter erreichen, die kindlichen Proportionen gewahrt bleiben. Auch bei Fällen von infantilem Myxödem, bei denen der

Mangel der Schilddrüse anatomisch nicht erhärtet ist, ist diese Art der Proportionalität nach dem Pubertätsalter aus den Körperformen deutlich ersichtlich. FINKBEINER spricht von einer echten athyreotischen Mikromelie, er findet jedoch in einzelnen Fällen ein eher normales Verhalten mit kurzen Armen und etwas langen Beinen und kleinen Händen und Füßen.

Ein besonderes Merkmal des Kopfskelettes ist der tiefe Sitz und die Breite der Nasenwurzel, welche dem Gesichtsausdruck der Athyreotischen ein ganz besonderes Gepräge verleihen. Gerade dieses Merkmal dürfte neben dem Zwergwuchs den Ausschlag dafür gegeben haben, vom klinischen Standpunkte aus die Athyreosis als sporadischen Kretinismus zu bezeichnen. Tatsächlich ist die große Ähnlichkeit mit der Gesichtsform des endemischen Kretinismus nicht zu verkennen. Die Entstehung der Nasenwurzeleinsenkung ist auf ein Mißverhältnis im Wachstum der Schädelbasis und der Schädelkalotte zurück-

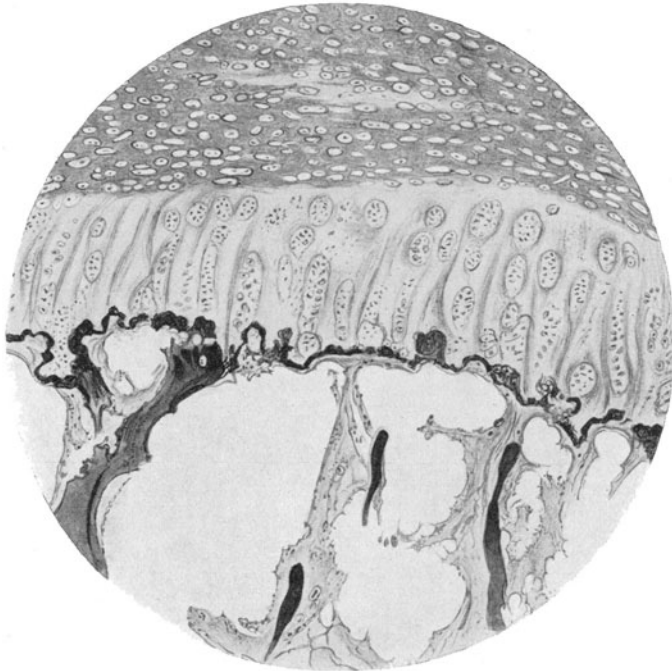


Abb. 109. Thyreoaplasie. Obere Humerusepiphyse eines 19jährigen Mädchens. Die primitiven Markräume sind gegen die Knorpelwucherungszone durch eine quer verlaufende Knochenlamelle abgeschlossen. (Leitz-Obj. 3, Ok. 1.)

zuführen. Während letztere sich meistens in normaler Weise entwickelt, unterliegt das Längenwachstum der ursprünglich knorpeligen Schädelbasis einer Hemmung, welche sich schon sehr frühzeitig bemerkbar macht und schon nach wenigen Monaten dem athyreotischen Kinde ihren Stempel aufdrückt. Übrigens kann auch das Wachstum der bindegewebig vorgebildeten Knochen eine Verzögerung erleiden, denn bei einem meiner Fälle und dem Fall von BOURNEVILLE war im Alter von 19 und 20 Jahren die große Fontanelle noch offen, ebenso bei dem Fall von MARCHAND im Alter von 35 Jahren, bei den Fällen von MARESCHE und RÖSSLE im Alter von 11 und 28 Jahren. Am Gesichtsskelett kommt starker Prognathismus vor.

Haben wir schon oben festgestellt, daß bei der Athyreosis vor allem das Längenwachstum der Knochen leidet, so ist es auch nicht verwunderlich, daß die Stellen, wo dieses Längenwachstum stattfindet, von der Norm abweichen. Die Epiphysenscheiben der Röhrenknochen und die übrigen Knorpelfugen des Skeletts werden nur in sehr geringem Maße in Knochen übergeführt und erhalten sich deshalb über die normale Wachstumsperiode hinaus. Bei den 35-, 37- und 28jährigen Athyreotischen von MARCHAND, BOURNEVILLE und RÖSSLE waren noch sämtliche Knorpelfugen erhalten, unter ihnen auch die Synchondrosis sphenooipitalis, in welcher das Längenwachstum der Schädelbasis vor sich

geht. Die histologischen Untersuchungen, welche von LANGHANS, MARESCH, DIETERLE, STOCADA und mir an den Knorpelfugen athyreotischer Individuen vorgenommen worden sind, haben ergeben, daß vor allem die primitiven Markräume verändert erscheinen. Sie sind spärlich und kurz, oft mehr rundlich und häufig gegen den Knorpel durch eine quere Knochenlamelle abgeschlossen (Abb. 109). Knorpelveränderungen können ebenfalls auftreten, doch sind sie weniger regelmäßig vorhanden und bestehen hauptsächlich in einer geringeren Wucherung der Knorpelzellen, so daß die Wucherungszone verschmälert erscheint. Die Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz ist jedoch nicht im mindesten gestört. Jedenfalls muß der Grund für die mangelhafte Ossifikation in der ungenügenden Knorpelresorption von seiten des Markes gesucht werden. Die Knochenveränderungen bedürfen zu ihrer Ausbildung einer gewissen Zeit, bei meinem Fall von Athyreosis (3 Wochen altes Kind) konnte ich noch keine Abweichung von der Norm feststellen. Die von KASSOWITZ beschriebene Vermehrung der Knorpelmarkkanäle und Zerklüftung der Knorpelgrundsubstanz scheint mir keineswegs charakteristisch zu sein.

Mit dem ungenügenden Wachstum der Diaphysen geht in den langen Röhrenknochen ein verspätetes Auftreten der epiphysären Knochenkerne Hand in Hand und ebenso bilden sich auch in den kurzen Knochen die endochondralen Knochenkerne später als normal aus. Der fast immer bei der Geburt vorhandene Knochenkern in der unteren Femurepiphyse kann auch bei älteren Kindern fehlen (LANGHANS, DIETERLE, WEGELIN). Ferner waren z. B. die Epiphysen von Femur, Tibia und Fibula bei dem 13jährigen Mädchen von MAC CALLUM und FABYAN noch zu einem großen Teil knorpelig, ebenso bei dem 19jährigen Mädchen meiner eigenen Beobachtung. Es sei nur kurz darauf hingewiesen, daß bei einer großen Zahl von Myxödemfällen das verspätete Auftreten der Knochenkerne und die Persistenz der Epiphysenscheiben auch röntgenologisch nachgewiesen worden ist. Die Verzögerung war mitunter ganz außerordentlich, sie betrug öfters 10—20 Jahre und erstreckte sich fast ausnahmslos gleichmäßig über alle untersuchten Skeletteile (Lit. bei BUSCHAN, E. BIRCHER). KÖHLER beschrieb bei einem Fall von infantilem Myxödem gut ausgebildete proximale Epiphysen in sämtlichen 5 Metakarpi, während normalerweise nur der 1. Metakarpus eine proximale Epiphyse besitzt und höchstens ganz vereinzelt noch solche Epiphyskerne am 2. und 5. Metakarpus vorkommen. Interessant ist, daß solche proximale Metakarpalepiphysen regelmäßig bei Wassersäugetieren vorkommen (Atavismus beim Myxödem?).

Daß bei dem autoptisch untersuchten Fall von SCHULTZE (26jährige Athyreotische) die Epiphysen des Femur völlig knöchern und auch die Knorpelfugen ganz verschwunden waren, läßt sich wohl daraus erklären, daß hier noch etwas funktionsfähiges Schilddrüsengewebe in der Zungenbasis erhalten war und zudem eine Organotherapie das Knochenwachstum gefördert hatte.

Endlich sei noch erwähnt, daß bei den Fällen von BOURNEVILLE, SCHULTZE und mir auch noch gewisse Deformitäten des Skeletts beobachtet wurden. Bei diesen Fällen war am Femur der kurze Hals fast rechtwinklig zum Schaft gestellt, wie wir es bei der Coxa vara finden. Bei dem Fall von BOURNEVILLE waren auch im Bereiche der Kniegelenks Verbiegungen der Femur- und Tibiaepiphyse vorhanden, so daß O-Beine entstanden waren, und am Humerus stand der Kopf auffallend tief, also eine der Coxa vara vergleichbare Erscheinung. Auch HEYN erwähnt Verkrümmung der Extremitätenknochen, der Wirbelsäule und des Brustkorbes. Bei dem Fall von MAC CALLUM und FABYAN, welcher überhaupt nie gehen lernte, sind jedoch solche Deformitäten nicht wahrnehmbar und es erscheint mir deshalb wahrscheinlich, daß sie erst bei längerer Lebensdauer infolge der Belastung der betreffenden Knochen zustande kommen. Daß ganz besonders der Femurhals davon betroffen wird, erklärt sich wohl daraus, daß ein großer Teil des Halses im Zusammenhang mit dem Kopf knorpelig bleibt und daß bei eintretender Belastung eine Verschiebung des Knorpels nach unten zustande kommt. Begünstigt wird eine solche Verschiebung durch schleimige Erweichung im Knorpel, welche herdförmig in der Nähe der Knorpelknochen-grenze auftreten kann (eigene Beobachtung).

Es ist mir auch wahrscheinlich, daß gewisse Deformitäten nicht unmittelbar mit dem Schilddrüsenmangel zusammenhängen, sondern sich auf der Basis rhachitischer Knochenveränderungen sekundär ausbilden. Da bei reinen Fällen von Athyreosis eine Herabsetzung der Knochenfestigkeit infolge mangelhafter Verkalkung während des Wachstums nicht nachgewiesen ist — ich konnte weder in dem LANGHANSschen, noch in meinem Falle rhachitische Veränderungen oder eine mangelhafte Verkalkung nachweisen und nach DIETERLE kann sogar Sklerose vorhanden sein — so bleibt bei stärkeren Verkrümmungen, namentlich im Bereich der Diaphysen, kaum etwas anderes übrig, als eine Kombination mit Rhachitis anzunehmen. Auch die auffallende Dicke der Knochen bei einzelnen Fällen von Athyreosis ließe sich so erklären. Die Athyreosis würde dann eine gewisse Disposition für Rhachitis schaffen, wie dies nach einzelnen Versuchen sogar wahrscheinlich ist. CLAUDE und ROUILLARD beobachteten nämlich bei den Nachkommen thyreoidektomierter Kaninchen neben Wachstumshemmung und Muskelatrophie Skelettveränderungen, welche bei einem

Wurf an Rhachitis, bei einem anderen an Chondrodystrophie erinnerten. Die Autoren halten sich sogar für berechtigt, als eine Ursache der menschlichen Rhachitis eine Schilddrüseninsuffizienz anzunehmen, da bei künstlicher Ernährung die Schilddrüsenstoffe in der Milch fehlen, welche bei Erwärmen auf 80° zerstört werden sollen. Dies ist wohl zu weit gegangen, daß aber die Athyreosis sich sekundär mit einer typischen Rhachitis verbinden kann, beweisen die Fälle von BERNHEIM-KARRER. Auch WIELAND tritt für das Vorkommen einer Kombination von Hypothyreosis und Rhachitis ein.

Daß die obengenannten Verknöcherungshemmungen tatsächlich auf dem Mangel der Schilddrüsenfunktion beruhen, wird durch die Erfahrungen bei der Kachexia thyreopriva bewiesen. Gleichsam die Probe aufs Exempel liefert die Beobachtung von GRUNDLER-NAUWERCK. Bei einem 28jährigen, im Wachstum zurückgebliebenen Individuum, dem im 10. Jahre die Schilddrüse völlig entfernt worden war, fanden sich die Epiphysenscheiben in Humerus und Femur noch erhalten. MAU fand bei einem 8¾ Jahre alten Knaben, der im Alter von 3 Wochen thyreoidektomiert worden war, das Handskelett noch auf der Stufe eines 3jährigen Kindes und bei meinem eigenen oben angeführten Fall von Kachexia thyreopriva waren trotz der nur partiellen Thyreoidektomie im 47. Jahre noch zahlreiche Knorpelfugen erhalten, so die Synchronosis sphenooccipitalis, die Knorpelfugen des Hüftbeins, die Epiphysenscheibe im oberen Femurende und Teile der Knorpelscheibe im oberen Ende des Humerus. Dasselbe Ergebnis hatten auch die zahlreichen von HORMEISTER, v. EISELSBERG und BIEDL angestellten Tierversuche. Bei Kaninchen, Schafen, Ziegen und Hunden erscheint nach der Thyreoidektomie das Längenwachstum gehemmt, die Knorpelfugen bleiben länger erhalten und die Knochenkerne bleiben in ihrer Entwicklung zurück. v. EISELSBERG macht noch besonders auf die Veränderung der Schädelbasis aufmerksam, welche durch das verminderte Längenwachstum der Schädelbasis hervorgerufen wird. Histologisch findet sich nach HORMEISTER in den verdickten Epiphysenscheiben eine Herabsetzung der Knorpelzellwucherung mit Quellung und Zerklüftung der Grundsubstanz, nebst Schrumpfung und teilweisem Untergang der Zellen. Die jungen Markräume sind kürzer und rundlicher und weniger gleichmäßig in der Einbruchlinie verteilt.

HORMEISTER ist geneigt, in erster Linie die Knorpelveränderungen für die Ossifikationshemmung verantwortlich zu machen, doch haben neuere Untersuchungen von DIETERLE, HAGENBACH und STOCCADA gezeigt, daß die zuerst auftretenden Veränderungen die primitiven Markräume betreffen, welche ihr Vordringen in den Knorpel einstellen und sich allseitig mit einer dünnen Knochenschicht umgeben, welche dem Knorpel entlang sogar einen Querbalken bilden kann (HAGENBACH). Die Ähnlichkeit mit den bei der menschlichen Athyreosis auftretenden Störungen ist jedenfalls unverkennbar.

Daß bei der Kachexia thyreopriva vor allem die Knochenneubildung leidet, geht auch aus dem nachteiligen Einfluß hervor, welchen die Thyreoidektomie auf die Heilung von Knochenbrüchen ausübt (STEINLIN, VEILLON, BAYON). Die Thyreoidektomie verzögert die Entwicklung und Rückbildung des Kallus. Knorpeliger Kallus wird zwar reichlich gebildet, aber die Überführung in Knochen und die Rückbildung des knorpeligen Kallus ist stark gehemmt, so daß die Verfestigung der Fraktur gegenüber normalen Kontrolltieren sehr verspätet erfolgt. Durch Darreichung von Schilddrüsenpräparaten kann die Frakturheilung bei thyreoidektomierten und normalen Tieren beschleunigt werden, doch kann sie beim thyreoidektomierten Tier die Schilddrüsenfunktion nicht ganz ersetzen.

Nur ganz kurz sei der Beziehungen des Mongolismus zur Hypothyreose gedacht. Nachdem STÖLTZNER auf die Insuffizienz der Schilddrüse bei Müttern von mongolischen Kindern hingewiesen hatte, mußte der ätiologische Zusammenhang dieser Anomalie mit der Schilddrüse genauer untersucht werden. Aber wenn auch in einzelnen Fällen das Längenwachstum des Körpers hinter dem Durchschnitt zurückbleibt, die Knochenkerne verspätet auftreten (VOGT, STETTNER, BERNHEIM-KARRER) und nach LAUCHE sogar die mikroskopischen Veränderungen an der Knorpelknochengrenze (Bildung eines Querbalkens) denjenigen der Athyreosis entsprechen, so kann doch von einer Hypothyreose auf der ganzen Linie keine Rede sein. Ich selbst habe die Schilddrüse in einem Fall normal gefunden, in einem anderen Fall (4 Monate altes Kind) war sie allerdings atrophisch und sklerotisch und zeigte sehr starke Kerndegenerationen, aber hier war die Wassermannsche Reaktion positiv. Auch KAUFMANN, RÖSSLE, THOMAS und DELHOUGNE u. a. fanden die Schilddrüse normal. Ich stimme RÖSSLE durchaus bei, wenn er sagt, daß wir über die mongoloide Wachstumsstörung ätiologisch nichts Rechtes wissen, doch ist natürlich zuzugeben, daß ausnahmsweise der Mongolismus sich mit Hypothyreose verbinden kann.

Auch die Chondrodystrophia foetalis gab wegen gewisser äußerlicher Ähnlichkeiten mit dem kongenitalen Myxödem (Gesichtsausdruck, tiefe Einziehung der Nasenwurzel) ehemals Anlaß zur Erörterung der Frage, ob nicht ein ätiologischer Zusammenhang zwischen der Schilddrüse und der Wachstumsstörung bestehen könne. Ihre thyreogene Ätiologie wurde namentlich von MORO zur Erörterung gestellt, nachdem schon VIRCHOW irrtümlicherweise

einen Fall von Chondrodystrophie als angeborenen Kretinismus gedeutet hatte. Aber die meisten Forscher (KAUFMANN, SCHWENDENER, SUMITA) fanden die Schilddrüse bei der Chondrodystrophie normal, nur SYMMERS und WALLACE sahen in 5 Fällen, wovon 3 mit Myxödem der Haut- und Schleimhäute kombiniert waren, eine meist verkleinerte, sklerotische Schilddrüse. Sie nehmen für solche Fälle eine kretinische Varietät der Chondrodystrophia foetalis an und erwähnen auch einen Fall von HEKTOEN, der zugleich Chondrodystrophia foetalis und Osteogenesis imperfecta (?) aufwies bei jodfreier und fast völlig bindegewebig entarteter Schilddrüse, ohne daß sonst irgendwelche Zeichen des Schilddrüsenausfalles vorhanden gewesen wären. Aber jedenfalls sind dies seltene Ausnahmen und beweisen für die thyreogene Natur der Chondrodystrophie meines Erachtens nichts, denn letztere setzt schon sehr frühzeitig im fötalen Leben ein, lange vor der Sklerosierung der Schilddrüse. Auch daß in Kropfgegenden und Kropffamilien hier und da Fälle von Chondrodystrophie auftreten (FINKBEINER), ist gewiß nichts wunderbares und andererseits ist es sicher, daß die Wachstumsstörung bei Chondrodystrophie von derjenigen der A- und Hypothyreose total verschieden ist, wie schon DIETERLE hervorgehoben hat und ich vollkommen bestätigen kann.

Was von der Chondrodystrophie gesagt wurde, das gilt auch von der Osteogenesis imperfecta, bei welcher bis jetzt auch keine charakteristischen Schilddrüsenveränderungen nachgewiesen werden konnten.

3. Zähne.

An die Skelettveränderungen reihen sich Störungen an, welche beim kongenitalen Myxödem die Entwicklung der Zähne betreffen. Vor allem sind die erste Dentition und der Zahnwechsel hochgradig verzögert, ferner besteht Neigung zu Stellungsanomalien (SIEGERT, BOURNEVILLE, SCHIFFMACHER, MAC CALLUM, NELLE). Manchmal bleibt das Milchgebiß überhaupt bestehen und die zweiten Zähne bleiben rudimentär. Auch die Form der HUTCHINSONSchen Zähne ist beim Myxödem beobachtet worden (JOSEFSON). Doch kann unter dem Einfluß der Schilddrüsen-therapie noch in späteren Jahren das zweite Gebiß zum vollkommenen Durchbruch gelangen (BOURNEVILLE, JOSEFSON u. a.). Die von einigen Forschern aufgestellte Behauptung, daß bei Myxödematösen die Karies besonders häufig sei, trifft nicht für alle Fälle zu (NELLE).

Bei thyreoidektomierten Kaninchen und Schweinen zeigen die Zähne Riffelung und Brüchigkeit und außerdem ist die Regeneration der Zähne erheblich verzögert (KRANZ). Die regenerierten Zähne sind auch kleiner als die normalen und weisen Abweichungen in der Anlage des Schmelzes und Dentins auf.

4. Muskulatur.

Die Muskulatur der Athyreotischen ist fast allen Autoren, welche auf ihre Beschaffenheit achteten, durch ihre große Blässe aufgefallen, welche wohl ihren Grund in der mangelhaften Bildung von Muskelhämoglobin hat. Im übrigen aber scheint die Muskulatur in ihrer Entwicklung nicht gehemmt zu sein, LANGHANS fand sogar die Wulstung der Muskelbäuche außerordentlich stark, so daß „die kleine Leiche einem stämmigen Athleten glich“.

Von großem Interesse sind die von LANGHANS, MARESCH und MARCHAND erhobenen, histologischen Befunde der Muskulatur. LANGHANS fand auf Querschnitten der Muskelfasern die Cohnheimschen Felder durch schmale Spalten voneinander getrennt und hielt dies für die Folge einer ödematösen Durchtränkung. MARESCH und MARCHAND aber stellten noch fest, daß innerhalb des Sarkolems, zwischen ihm und den kontraktilen Fibrillen, eine homogene, mit Hämatoxylin färbare Substanz auftritt, welche sich nach MARCHAND besonders im Sarkoplasma ansammelt. Sehr reichlich fanden sich diese scholligen, basophilen Massen in den Fällen von SCHULTZ und meinen 2 Fällen. Hier hatten jedoch sämtliche Schleimfärbemethoden ein negatives Ergebnis und nur mit der Weigertschen Fibrinfärbung, abgesehen von der Hämatoxylinfärbung, ließen sich die Schollen elektiv darstellen, wobei sie zum Teil fädig-wabigen Bau erkennen ließen. SCHULTZ ist deshalb der Ansicht, daß sich die durch Giftwirkung degenerierten Muskelfasern mit dem Chromatin zerfallender Kerne durchtränken. Die Ähnlichkeit mit der muzinähnlichen Substanz, welche bei Myxödemfällen auch in der Haut sich öfters ablagert, ist also nur eine oberflächliche.

Höchst interessant ist noch der Umstand, daß bei der Athyreose unter dem Sarkolemm der Muskelfasern quergestreifte Ringfasern auftreten können (SLAUCK). Dieser Befund, der zuerst von HEIDENHAIN bei der Myotonia atrophica erhoben wurde, ist wohl als Anpassungserscheinung, das heißt gleichsam als Antagonismus gegen die trägen tonischen Muskelkontraktionen der Myxödematösen aufzufassen.

Die Verfettung, welche von LANGHANS in der Muskulatur seines Athyreosisfalles gefunden wurde, konnte von MARESCH und SCHULTZ nicht bestätigt werden und ist wohl nicht auf den Schilddrüsenmangel, sondern auf die zum Tode führende Erkrankung zu beziehen. Verfettung der Körpermuskulatur ist übrigens nach neueren Untersuchungen eine so häufige

Begleiterscheinung der verschiedensten Krankheiten, daß ihr Auftreten bei Athyreotischen, welche meistens an Infektionskrankheiten oder Kreislaufstörungen sterben, keine besondere Bedeutung haben kann. Auch ist der allgemeine Ernährungszustand zu berücksichtigen, da das Fett der Muskelfasern zum Teil alimentären Ursprungs ist (SURBER).

5. Nervensystem.

Daß beim Ausfall der Schilddrüsenfunktion auch das Nervensystem in den Kreis der sekundären Störungen einbezogen wird, geht schon aus der schweren psychischen Veränderung hervor, welche beim kongenitalen und erworbenen Myxödem, sowie bei der Kachexia thyreopriva sich als regelmäßige Folgeerscheinung einstellt. v. WAGNER bezeichnet diese Veränderung beim Erwachsenen als geistigen Torpor mit Verlangsamung aller psychischen und psychomotorischen Funktionen und Abnahme des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit. Bei Kindern sind die Störungen manchmal schwerer und steigern sich bis zu völliger Idiotie, doch finden sich andererseits Abstufungen bis zu einer normalen Psyche.

Die anatomischen Grundlagen dieser geistigen Veränderung sind bis jetzt noch fast gar nicht erforscht. Das zentrale Nervensystem ist nach den Angaben mehrerer Autoren (HUN und PRUDDEN, WEST, HARLEY) beim erworbenen Myxödem völlig normal gefunden worden. WHITWELL sah in den leicht verschmälerten Hirnwindungen zwar degenerative Veränderungen (unscharfe Begrenzung der Ganglienzellen, Verminderung ihrer Fortsätze, Vakuolisierung der Kerne), gibt aber selbst zu, daß dieselben Veränderungen auch bei zahlreichen anderen psychischen Degenerationszuständen (Epilepsie, Alkoholismus usw.) vorkommen. Auch die Untersuchungen von BRUN und MOTT ergaben nicht spezifische degenerative Veränderungen in Form einer allgemeinen subakuten Chromatolyse der Ganglienzellen, welche besonders stark in den nekrotischen Kernen des Glossopharyngeus und Vagus sowie im Sympathikus ausgeprägt war. Von WEYGANDT wird ein Aneinanderreihen der Zellgruppen bei normaler Architektur, ähnlich wie bei Jugendlichen, sowie eine besonders starke Färbbarkeit der Spitzenfortsätze der Ganglienzellen hervorgehoben, von CEELEN eine Gliawucherung in der äußersten Rindenschicht nebst Fett- und Pigmentablagerungen in Pia- und Gliazellen und kleinen Rundzelleninfiltraten im Kleinhirn.

Beim kongenitalen Myxödem fand MARESCH makroskopisch nur eine leichte Erweiterung der Seitenventrikel mit Obliteration des hinteren Endes der Hinterhörner, SCHULTZE ebenfalls eine leichte Erweiterung der Hirnventrikel. Doch sind dies Befunde, welche vielleicht nicht von der Athyreose, sondern von begleitenden Krankheiten abhängig sind. Bei BOURNEVILLES 37 jährigem Athyreotischen wog das Gehirn 1245 g, also beinahe soviel wie normal. Die Windungen des Großhirns zeigten allerdings nur wenige Querverbindungen und in dem Falle von SCHULTZ waren sie breit und plump, im übrigen aber werden sie von den meisten Autoren als normal geschildert.

Die mikroskopische Untersuchung von Rückenmark und Medulla oblongata ergab im Falle von MARESCH völlig normale Verhältnisse. Bei dem eingehend untersuchten Fall von MURATOW war das Protoplasma der Ganglienzellen in der Hirnrinde teils homogen gefärbt, teils enthielt es noch Reste von Tigroid. Die Kerne waren zum Teil vergrößert, die Fasern der Rinde, besonders die Tangential- und Bogenfasern stark degeneriert, während andererseits die Glia dicht und kernreich erschien. MURATOW deutet diese Veränderungen als Entwicklungshemmung der Assoziationsbahnen. In BOURNEVILLES Fall erwies sich die Architektur der Hirnrinde verändert, besonders in den Stirnwindungen und im Lobulus paracentralis. Die Ganglienzellen waren vermindert, in kleinen Haufen und kurzen Ketten gestellt und wenig differenziert, so daß sie oft an Neuroblasten erinnerten. Die Fortsätze der Zellen waren kurz und spärlich, die Tigroidschollen ebenfalls spärlich. Die Nervenfasern waren überall vermindert, die Glia an der Oberfläche verdickt, sonst normal. Besonders wichtig erscheint der Hinweis, daß sich die einzelnen Rindenschichten nicht gut abgrenzen ließen. Dies läßt vermuten, daß Entwicklungshemmungen zu einer mangelhaften Differenzierung der Hirnrinde führen und es wäre wohl ein dankbares Unternehmen, mit den modernen Methoden der Zytoarchitektur derartige Fälle zu untersuchen. Entwicklungsstörungen im Gehirn (Störung in der Lagerung der Ganglienzellen, lokalisierter Ausfall oder Anhäufung von Ganglienzellen und Verlagerung von solchen in die weiße Substanz) waren auch in dem Falle von GOLDSTEIN vorhanden, doch ist, wie erwähnt, dieser Fall nicht einfach thyreogener Natur, sondern als pluriglanduläre Erkrankung aufzufassen.

Während bei frühzeitig einsetzender Schilddrüsenbehandlung die geistige Entwicklung wieder nachgeholt werden kann, scheinen sich ohne eine solche Behandlung irreparable Veränderungen auszubilden. Wenigstens ist die Organotherapie in späteren Jahren nicht mehr imstande, die Psyche zu normaler Tätigkeit zu bringen (BOURNEVILLE, MURATOW). Auch wenn sie schon im Kindesalter einsetzt, vermag sie keinen vollkommenen Ausgleich zu schaffen (eigene Beobachtung).

Bei der Kachexia thyreopriva, bzw. nach operativer Entfernung der Schilddrüse, ist zwar das zentrale Nervensystem schon öfters durchforscht worden, doch läßt sich auch hier bei den

erhobenen Befunden kein einheitliches Bild erkennen. Bei dem Fall von GRUNDLER-NAUWERCK war eine Verdickung der weichen Hirnhäute mit Hydrocephalus internus und Atrophie der Hirnrinde vorhanden. Die zahlreichen Tierversuche, welche von ROGOWITSCH, LÖWENTHAL, ALBERTONI und TIZZONI, KOPP, DE QUERVAIN, BLUM, TRAINA im Hinblick auf die Veränderungen des zentralen Nervensystems ausgeführt wurden, sind schon deshalb nicht eindeutig, weil die betreffenden Tiere (meistens Hunde, Katzen und Affen) an postoperativer Tetanie zugrunde gingen und deshalb die beschriebenen Veränderungen ebenso gut durch den Funktionsausfall der Epithelkörperchen verursacht sein können. Übrigens sind auch hier nach DE QUERVAIN'S Ausspruch die Befunde, welche als pathologisch aufgefaßt werden könnten, inkonstant und oft auch bei normalen Tieren anzutreffen (z. B. kleine Blutungen). Auch bei der von MAAS angewendeten Methode (Unterbindung sämtlicher Schilddrüsengefäße) ist eine Schädigung der Epithelkörperchen nicht ausgeschlossen. MAAS fand hiernach Markscheidendegeneration im Rückenmark, besonders in den Hintersträngen, ferner im Gehirn einige degenerierte Fasern im hinteren Längsbündel, in der inneren Kapsel, im Tractus opticus und im Balken, besonders aber im Corpus trapezoides, in den Striae acusticae und im Nervus vestibularis. Bei thyreidektomierten Kaninchen, bei welchen sich eine echte Kachexie, ohne Tetanie, entwickelt, fand HOFMEISTER das zentrale Nervensystem normal.

BALLIS neuere Untersuchungen, welche sich im besonderen auf die Neurofibrillen richteten, sind leider auch an Tieren angestellt, welchen mit der Schilddrüse auch die Epithelkörperchen entfernt wurden. Außerdem wurden diese Tiere abnorm niedrigen Temperaturen ausgesetzt. Es fanden sich Verklumpung, variköse Anschwellungen und teilweiser Schwund der Fibrillen in manchen Zellen des Gehirns und Rückenmarks. Was auf Rechnung der Thyreidektomie zu setzen ist, läßt sich bei so komplizierten Versuchsbedingungen natürlich nicht entscheiden. Bei Untersuchungen von EDMUNDS an thyreo-parathyreidektomierten Hunden und Katzen zeigten die Ganglienzellen des Rückenmarks, sowie die mittelgroßen und großen Pyramidenzellen der Großhirnrinde Chromatolyse und ihre Trabanzellen waren vermehrt. Ferner waren die Purkinjeschen Zellen des Kleinhirns zerstört.

Mit völlig einwandfreier Methodik wurden erst in neuester Zeit von ISENSCHMID die Folgen der reinen Thyreidektomie erforscht. Er fand bei Katzen, bei denen die Epithelkörperchen sorgfältig geschont worden waren, nach 2—4 Monaten deutliche Veränderungen in den motorischen Zellen des Rückenmarks, nämlich einen Zerfall der NISSL'schen Schollen in feinste, staubartige Körnchen und diffuse Färbung des Kernes mit Auftreten basophiler Körner in der Nähe des Nukleolus. In den Riesenpyramidenzellen der motorischen Großhirnregion ist der körnige Zerfall der Tigroidschollen weniger deutlich, letztere sind zum Teil unscharf begrenzt, das besondere Hervortreten der Spitzenfortsätze (WEYGANDT) bildet jedoch nach ISENSCHMID keine Besonderheit der schilddrüsenlosen Tiere. An den Markscheiden des Rückenmarks fällt im Hinter- und Vorderstrang die abnorme Weite auf, was mit DE QUERVAIN'S Befunden von blasen- und spindelförmigen Auftreibungen wohl in Einklang zu bringen wäre. Spezifischer Natur sind diese Veränderungen natürlich keineswegs.

Daß die Schilddrüse einen gewissen Einfluß auf das periphere Nervensystem besitzt, ist hingegen nicht zu bestreiten. Freilich hat die Thyreidektomie für die peripheren Nerven keine direkten Folgen und die endoneuralen Wucherungen und die blasigen Zellen, welche LANGHANS zuerst in den Lymphräumen der peripheren Nerven von thyreidektomierten Menschen und Tieren fand, sind später von ihm und seinen Schülern als ein normaler Bestandteil der Nerven erkannt worden. Hingegen hat SCHULTZ bei Thyreoaplasi, ähnlich wie schon LANGHANS bei Kachexia thyreopriva in den perineuralen Lymphscheiden kleiner, peripherer Nerven Schleimanhäufungen gefunden, welche wohl denen in der Haut und in den Schleimhäuten an die Seite zu stellen sind. Den gleichen Befund konnte ich bei zwei Fällen von kongenitaler Athyreosis erheben.

Ferner macht sich der Wegfall der Schilddrüsenfunktion bei der Degeneration und Regeneration der Nervenfasern bemerkbar. Nach MARINESCO und MINEA ist bei thyreidektomierten Hunden und Katzen die Degeneration und Regeneration des Nervus ischiadicus nach der Durchschneidung sehr stark verzögert. Weitere sehr eingehende Untersuchungen von WALTER, der den Nervus auricularis des Kaninchens durchschnitt oder quetschte, haben die Verlangsamung der Degeneration und Regeneration bestätigt.

Was erstere betrifft, so tritt der Zerfall der Achsenzylinder und Markscheiden erst sehr spät nach der Verletzung ein, noch nach 35 Tagen können im peripheren Stück markhaltige Fasern gefunden werden. Ebenso bleibt auch die Wucherung der Schwannschen Zellen stark hinter der Norm zurück. Am zentralen Stumpf überschreitet die Degeneration das normale Maß um das Doppelte, wahrscheinlich weil die Regeneration hier äußerst spät eintritt. Bei thyreidektomierten Tieren kommt nämlich das Auswachsen junger Fasern aus dem zentralen Stumpf erst nach 50—60 Tagen in Gang, während normalerweise schon nach 1—2 Tagen die ersten Achsenzylinder aus den alten Fasern aussprossen. Durch das Zurückbleiben kleiner Drüsenreste, sowie durch Verabreichung von Thyreoidin kann jedoch die Regeneration mit Leichtigkeit zur Norm zurückgebracht werden.

Für die Erklärung der Hemmung ist es sehr wichtig, daß sie der Kachexia thyreopriva nicht parallel geht und auch ohne sie auftritt. WALTER glaubt sich deshalb zur Annahme berechtigt, daß nicht die allgemeine Verlangsamung des Stoffwechsels die Degeneration und Regeneration verzögert, sondern der Wegfall einer spezifischen Wirkung der Schilddrüse auf die zentralen Ganglienzellen und die Zellen der Schwannschen Scheiden.

6. Sinnesorgane.

Bei dem häufigen Zusammentreffen der kretinischen Hypothyreose mit endemischer Taubstummheit erregte natürlich das Verhalten des Gehörorgans bei der Schilddrüsenaplasie bei weitem mehr Interesse, als die Beziehungen der Athyreosis zum Auge. Hier ist vor allem die wichtige Feststellung SIEBENMANNS anzuführen, wonach bei Athyreosis Form und Größenverhältnisse des Labyrinths und seines Inhaltes normal sind und demnach für eine Funktionsunfähigkeit des Gehörorgans jegliche anatomische Grundlage fehlt. Auch klinisch bestehen absolut keine Anhaltspunkte für einen höheren Grad von Schwerhörigkeit. Ebenso ist bei Kachexia thyreopriva das Gehör völlig normal. Schwerhörigkeit wird manchmal nur durch die gesamte Verlangsamung der psychischen Vorgänge vorgetäuscht.

Am Auge ist die Schwellung der Conjunctiva palpebrae ein Frühsymptom des Myxödems, welches öfters Epiphora bedingt (CHAPMAN).

Ferner ist Atrophie des Nervus opticus, klinisch begleitet von bitemporaler Hemianopsie beschrieben worden (GOURFEIN-WELT, Lit.), doch kann diese Veränderung nicht unmittelbar auf die Hypothyreose bezogen werden, sondern sie ist eine typische Wirkung der Hypophysenvergrößerung, wie sie auch bei Akromegalie beobachtet wird. In derartigen Fällen (WAGNER, SANESI, MAYER) sind denn auch meistens Symptome der Akromegalie neben denen des Myxödems vorhanden und in dem Falle von GOURFEIN-WELT fehlte röntgenologisch auch die Ausweitung der Sella turcica nicht.

Die von RIES beobachteten Netzhautblutungen sind wohl kein charakteristisches Merkmal des Myxödems.

Von SIEGRIST und KOTTMANN ist auch der Keratokonus mit innersekretorischen Störungen in Verbindung gebracht worden. Ob aber tatsächlich eine Hypothyreose, an welche diese Forscher in erster Linie gedacht haben, dabei im Spiele ist, müssen anatomische Untersuchungen erst noch erweisen.

7. Kreislaufsorgane.

Ob der Schilddrüsenmangel neben den Veränderungen der Herzfunktion (Bradykardie) auch regelmäßig morphologische Veränderungen des Herzens hervorruft, ist bis jetzt nicht genügend festgestellt. Nach der Exstirpation der Schilddrüse haben BENSEN und KISHI degenerative Veränderungen an den Herzmuskelfasern gesehen, ersterer beschreibt den Verlust der Querstreifung und körnigen Zerfall, letzterer eine Trübung der Fasern. Große Bedeutung besitzen jedenfalls diese Veränderungen nicht, Stoffwechselstörungen werden ihre Ursache sein.

Nach den vorliegenden Sektionsbefunden von Athyreosisfällen bleibt die Muskelmasse des Herzens entsprechend der allgemeinen Wachstumsstörung hinter derjenigen normaler Individuen zurück. Doch scheint das Verhältnis des Herzgewichtes zur Körpergröße nicht viel anders als in der Norm zu sein. Von klinischer Seite (ZONDEK, MEISSNER) wird neuerdings eine Dilatation als charakteristisch für das Myxödemherz geschildert. Anatomisch findet sich die Dilatation in meinen Fällen bestätigt. Sie beruht wohl weniger auf den Veränderungen des Myokards, als auf der Oligozythämie und der Bradykardie. Der rasche Rückgang der Dilatation bei Schilddrüsen-therapie läßt sich wohl durch die Erhöhung der Pulszahl und durch die Verstärkung der Adrenalinwirkung durch die Schilddrüsenstoffe erklären.

Die Klappen werden meistens als zart geschildert, nur SCHULTZ fand eine eigentümliche, auf Schleimlagerung beruhende Verdickung der Aortenklappen. Derselbe Forscher sah auch Zerfall der Muskelfasern, wobei die entstandenen Schollen sich durch die gleiche Affinität zu Hämatoxylin auszeichneten, wie die entsprechenden Schollen in der Skelettmuskulatur. In meinen Fällen wurden diese Schollen vermißt. Die von CEELN gefundenen kleinen Myokardschwielen hatten ihren Grund wohl in einer Koronarsklerose.

Wie verhält es sich nun mit den großen Arterien? Hier ist namentlich die Beobachtung von v. EISELSBERG von großer Wichtigkeit, wonach beifühzeitig thyreoidektomierten Schafen und Ziegen schwere sklerotische Prozesse in der Aorta und manchmal auch in den Koronararterien vorkommen. In der Intima der Aorta waren glatte, schüsselförmige, weißliche Platten von sehr derber Konsistenz eingelagert, welche bei der mikroskopischen Untersuchung starke Verkalkung, jedoch keine Verfettung zeigten. Auch PICK und PINELES erzielten nach der Thyreoidektomie bei jungen Ziegen mehrmals ähnliche Veränderungen der Aorta. Ob diese Sklerosen freilich mit der menschlichen Atherosklerose identisch sind,

läßt sich ohne genauere Mitteilung des mikroskopischen Befundes nicht entscheiden; SALTYKOW ist z. B. der Meinung, daß die Veränderung mehr Ähnlichkeit mit der durch Adrenalin erzeugten Medianekrose habe.

Auch bei der menschlichen Athyreosis oder Hypothyreosis sind atherosklerotische Prozesse mehrmals schon im jugendlichen Alter beobachtet worden. Im Falle von MARESCH war bei einem 11 jährigen Individuum die Intima der Aorta verdickt und gelblich verfärbt, ferner erwähnt HEYN bei einem Fall von Athyreosis (ohne Altersangabe) starke Sklerose der Aorta mit ausgedehnter Verkalkung und Ulzeration, ebenso war in den Fällen von BOURNEVILLE, MARCHAND, RÖSSLE und mir starke Atherosklerose der Aorta und zum Teil auch anderer Arterien vorhanden. Doch kann die Aortenveränderung nicht als regelmäßige Erscheinung angesprochen werden, da sie in einigen Fällen von Athyreosis (PEUCKER, MAC CALLUM und FABYAN, SCHULTZE) vollkommen fehlte. Überhaupt läßt sich der Anteil des Schilddrüsenausfalls an der Entstehung der Atherosklerose sehr schwer abwägen. Komplizierende Krankheiten dürfen jedenfalls bei der Deutung derartiger Befunde nicht vernachlässigt werden, doch kann die Verlangsamung des Stoffwechsels die Ablagerung von Fettsubstanzen und Kalk jedenfalls begünstigen.

Beim erworbenen Myxödem der Erwachsenen ist der Befund einer Atherosklerose auch nicht regelmäßig erhoben worden, in einem Fall von PONFICK waren wenigstens die Arterien normal.

Bei meinem eigenen Fall von Kachexia thyreopriva stand allerdings die Atherosklerose durchaus im Vordergrund des Sektionsbefundes, sie war bei dem 47 jährigen Manne äußerst stark entwickelt und hatte zu sekundären Veränderungen geführt. So waren arteriosklerotische Schrumpfnieren und Myokardschwelen vorhanden und die exzentrische Herzhypertrophie dürfte direkt oder indirekt (wegen der Nierenschwumpfung) ebenfalls mit der Atherosklerose zusammenhängen.

Als bisher einzig dastehender Befund ist die die starke Schleimansammlung zu nennen, welche SCHULTZ bei kongenitaler Athyreosis in der Media der Aorta, der Arteria pulmonalis und den Karotiden nachweisen konnte.

8. Hypophyse.

Unter den Drüsen mit rein innerer Sekretion scheint die Hypophyse den innigsten Zusammenhang mit der Schilddrüse zu haben. Ich beschränke mich hier auf eine kurze Darstellung der Hypophysenveränderungen nach Schilddrüsenausfall, ohne auf die Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophysis näher einzugehen.

Am klarsten liegen die Verhältnisse bei der Thyreoidektomie. Hier ist mit ganz wenigen Ausnahmen und bei den verschiedensten Tierespezies eine Veränderung der Hypophyse festgestellt worden. Während ROGOWITSCH, der die ersten Mitteilungen über diesen Gegenstand machte, bei Kaninchen makroskopisch keine sicheren Abweichungen von der Norm auffinden konnte, hat STIEDA eine deutliche Vergrößerung der Hypophysis bemerkt, welche auch mit einer Gewichtszunahme einhergeht. Letztere setzt schon in der 1. Woche nach der Operation ein. Spätere Autoren (TRZZONI und CENTANNI, GLEY, HOFMEISTER, HORSLEY, BIEDL, WALTER, DEGENER u. a.) konnten die Vergrößerung regelmäßig nachweisen, sofern die Tiere lange genug am Leben blieben. Die Hypertrophie schien auch der Lebensdauer annähernd proportional zu sein. Andere Forscher fanden jedoch die Vergrößerung nicht regelmäßig oder kaum deutlich (LEONHARDT, CIMORONI) und nach BLUMREICH und JAKOBY. KATZENSTEIN ist eine Vergrößerung überhaupt nicht vorhanden. TRAUTMANN, der hauptsächlich an Ziegen Versuche anstellte, hält es für wahrscheinlich, daß die Exstirpation der Schilddrüse keine oder nur eine bald vorübergehende, schwache Gewichtszunahme der Hypophyse bewirkt. Nach HAMMETT ist der Einfluß der Thyreoparathyreoidektomie auf die Hypophyse der weißen Ratte vom Geschlecht abhängig, indem nur bei den Männchen das Wachstum der Hypophyse beschleunigt, bei den Weibchen hingegen verzögert wird.

Desto regelmäßiger sind die histologischen Veränderungen. Sie betreffen besonders den Vorderlappen und die Pars intermedia der Hypophyse. Beim thyreoidektomierten Kaninchen ist im Vorderlappen der sog. dreieckige Raum, der normalerweise aus Hauptzellen besteht, durch eine Vergrößerung, Vermehrung und erhöhte Vakuolisierung dieser Zellen ausgezeichnet (STIEDA). Letzteres hatte schon ROGOWITSCH festgestellt, jedoch hatte er die vakuolierte Partie als eine einheitliche protoplasmareiche Masse aufgefaßt. Die Vergrößerung und Vermehrung der Hauptzellen wurde auch von HOFMEISTER und LEONHARDT nachgewiesen, ferner sind große blasige Zellen im mittleren Teil des Vorderlappens von CIMORONI beschrieben worden. Beim Hunde erfahren nach ALQUIER freilich auch die chromophilen (die eosinophilen) Zellen nach der Thyreoidektomie eine Vermehrung und zugleich sammelt sich in ihnen Kolloid an, das allmählich aus den Zellen austritt. Auch bei Ziegen und Pferden sollen sich die eosinophilen Zellen vermehren, später jedoch einer Degeneration verfallen (VALLILLO). Rein degenerative Veränderungen in Form einer serösen Durchtränkung fand TATUM. Bei der Katze wuchern hauptsächlich die Übergangszellen, welche große Ähnlichkeit mit Leberzellen haben (JZUMI).

In der Pars intermedia tritt bei Kaninchen und Hunden eine deutliche Hypertrophie ein (HERRING, BIEDL). Die vergrößerten Zellen zeigen ein lockeres Gefüge und bilden ein großes epitheliales Feld zwischen Vorder- und Hinterlappen. Außerdem ist eine vermehrte Kolloidanhäufung in den spaltförmigen oder rundlichen Hohlräumen zu sehen. Nach BIEDL ist die Vermehrung des Kolloids bei der thyreoidektomierten Katze am deutlichsten, hier tritt das Kolloid auch in den Hinterlappen und die Infundibularexkavation über. Auch HERRING beschreibt kolloide Körper im nervösen Teil.

Interessant ist, daß nach LIVINGSTON bei Kaninchen die Hypertrophie der Hypophyse ausbleibt, wenn die thyreoidektomierten Tiere mit Schilddrüsensubstanz gefüttert werden.

Die sehr eingehenden Studien TRAUTMANNs bei thyreoidektomierten Ziegen haben regelmäßige Veränderungen im Vorderlappen ergeben, wo besonders der kranioventrale Teil, ungefähr dem dreieckigen Raum des Kaninchens entsprechend, betroffen ist. Hier ist außer einer Vermehrung des Bindegewebes hauptsächlich eine Degeneration der Hauptzellen zu beobachten, welche sich in Vergrößerung, kolloidartiger Umwandlung des Protoplasmas, Vakuolisierung und Zerfall äußert. In den Kernen treten erst basophile, dann azidophile Einschlüsse auf, später gehen die Kerne zugrunde. Die eosinophilen Zellen sind vermehrt, die basophilen unverändert. Die Gefäße sind stark erweitert. Ebenso zeigt sich die Hypophysenhöhle erweitert und es erscheinen zahlreiche schleimsezernierende Becherzellen. Der Inhalt der Höhle besteht teils aus Schleim, teils aus azidophilem Sekret. Im Zwischenlappen ist eine Vermehrung des Bindegewebes, Verfettung und schlechte Begrenzung der Zellen, sowie eine Einwanderung von Zellen aus der Hypophysenhöhle bemerkbar und die Schläuche und Gänge, welche die Hypophysenhöhle mit der mantelartigen Trichterbekleidung verbinden, sind degeneriert. Der Hinterlappen zeigt Bindegewebsvermehrung, Lockerung der Glia, Verminderung der Nervenfasern und starke Pigmentanhäufung. Im Vorder-, Zwischen- und Hinterlappen treten mit großer Regelmäßigkeit größere und kleinere Zysten auf.

Geringere, aber gleichsinnige Veränderungen im Vorderlappen zeigen operierte Ziegen mit akzessorischen Schilddrüsen, ferner solche Tiere, denen nur ein Lappen exstirpiert wurde und operierte Tiere, welche Thyroidintabletten erhielten, ferner Nachkommen von thyreoidektomierten Müttern.

Nicht so einheitlich sind die Befunde beim Menschen. Sogar bei der Kachexia thyreopriva tritt nicht immer eine Vergrößerung ein. So waren bei 2 Fällen, die von KOCHER operiert und von LANGHANS nach mehreren Jahren sezziert wurden, die Hypophysen ganz verschieden. Bei dem einen Fall war die Drüse eher klein (die Sella turcica allerdings tief, so daß vielleicht früher eine Vergrößerung vorhanden war), bei dem andern Fall hingegen stark vergrößert (Gewicht 1,59 g, normal 0,6 g). Nach der von SCHÖNEMANN ausgeführten mikroskopischen Untersuchung handelte es sich hier um eine Vermehrung der chromophilen Zellen mit Ablagerungen von Hyalin im Stroma, also eine Veränderung, die nur mit den Befunden bei thyreoidektomierten Hunden einige Ähnlichkeit aufweist, während die hyaline Umwandlung des Stromas wahrscheinlich den Ausdruck eines degenerativen Prozesses darstellt, wie man ihn in Kropfgegenden häufig findet.

Bei dem von mir untersuchten Fall von Kachexia thyreopriva war die Hypophyse sehr beträchtlich vergrößert und zeigte folgende Maße: größte Breite 15 mm, größte Länge 11 mm, größte Dicke 7 mm. Im mikroskopischen Bild des Vorderlappens fällt vor allem die starke Erweiterung der Kapillaren auf, welche an vielen Stellen ebenso breit wie die zwischen ihnen liegenden Zellstränge sind. Sie enthalten jedoch nur spärliche rote Blutkörper, größtenteils sind sie mit einer homogenen, kolloidähnlichen Masse ausgefüllt, welche sich allerdings mit Eosin nur sehr blaß färbt.

Die Zellstränge selbst sind meistens nicht breiter als normal und sind hauptsächlich aus Hauptzellen zusammengesetzt, während die eosinophilen beträchtlich vermindert und die basophilen Zellen sehr spärlich sind. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die Hauptzellen gegenüber der Norm eine Vermehrung erfahren haben. An einzelnen Stellen finden sich größere Komplexe von eosinophilen Zellen, wobei die einzelnen Zellen oft stark vergrößert erscheinen. An anderen Stellen bilden die Hauptzellen ebenfalls größere, rundliche Gruppen, welche allerdings nicht scharf abgegrenzt sind (Abb. 110). Oft sind hier die Zellen so groß, daß sie den Schwangerschaftszellen sehr ähnlich sind, nur ist ihre Form oft nicht regelmäßig polyedrisch, sondern mehr zylindrisch.

Neben solchen offenbar gewucherten Teilen fallen an anderen Stellen schmale Zellstränge auf, welche kleine Zellen enthalten, in welchen die Kerne sehr oft pyknotisch, schmal oder zackig erscheinen. Auch synzytiumartige Häufchen von Protoplasma mit kleinen, dunklen Kernen sind hier vertreten und auch Kalkablagerungen kommen vor. Sehr spärlich verstreut sind kleine, rundliche Bläschen mit Kolloid, gebildet von Hauptzellen. Das Stroma ist an einzelnen Stellen aus hyalinen Bindegewebsfasern zusammengesetzt.

In der intermediären Zone sind weite mit Kolloid gefüllte Hohlräume vorhanden, die von Hauptzellen und von eosinophilen Zellen ausgekleidet sind. Der Hinterlappen zeigt außer starker Blutfüllung der Kapillaren eine ziemlich starke Einwanderung von basophilen

Zellen des Vorderlappens, welche in Form von schmalen Strängen und kleinen Schläuchen in das nervöse Gewebe vorgedrungen sind. Eine Vermehrung des Pigments fehlt.

Die Vergrößerung der Hypophyse beruht also auf einer Zunahme der Hauptzellen und zum Teil auf einer Kolloidansammlung in der intermediären Zone. Ferner ist die starke Erweiterung der Kapillaren auffallend, welche große Mengen einer homogenen, kolloidähnlichen Masse enthalten. Doch läßt sich nicht sicher ausschließen, daß es sich hier um Stauungszustände in Folge der beim Patienten vorliegenden Herzinsuffizienz handelt. Immerhin kann dieser Befund auch im Sinne einer vermehrten Sekretion gedeutet werden, da MARESCH bei Athyreosis und BOYCE und BEADLES bei erworbenem Myxödem die gleichen Veränderungen gesehen haben.

Bei der kongenitalen Athyreosis sind ebenfalls beträchtliche Verschiedenheiten

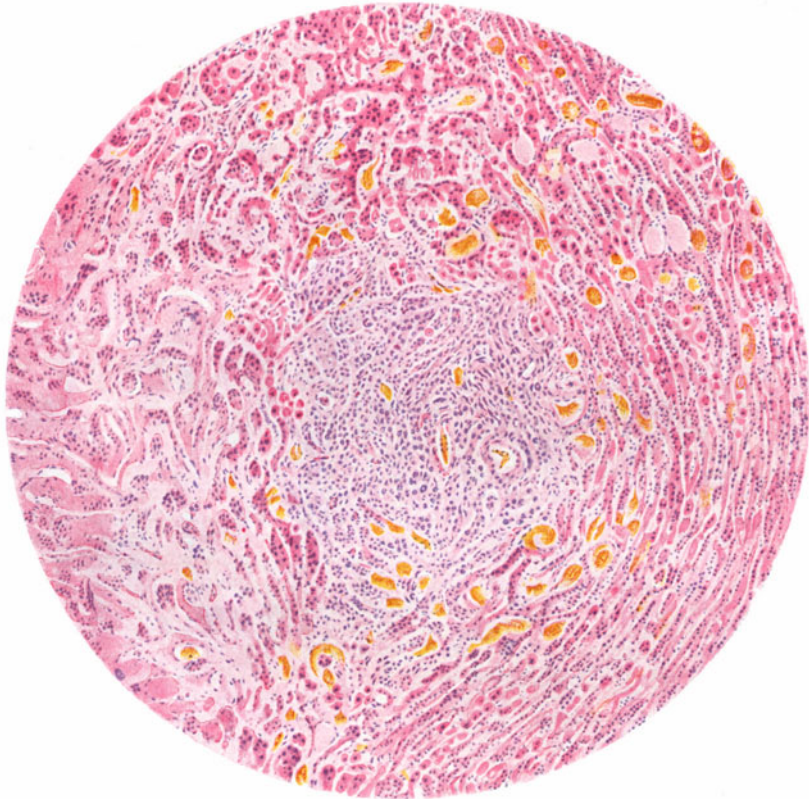


Abb. 110. Hypophyse bei Kachexia thyreopriva. 47jähriger Mann. In der Mitte ein unscharf begrenztes, aus Hauptzellen zusammengesetztes Knötchen. (Leitz-Obj. 3, Ok. 1.)

beobachtet worden. Bei einem Teil der Fälle ist die Hypophyse nicht vergrößert gewesen (ROCAZ und CRUCHET, DIETERLE, MARESCH, SCHILDER, BOURNEVILLE, HEYN, SCHULTZ, VON SIEBENTHAL), doch verzeichnen andere Forscher eine deutliche Größenzunahme (ASCHOFF, MAC CALLUM und FABYAN, COMTE, BOURNEVILLE und BRÏÇON, BOYCE und BEADLES, ZUCKERMANN, SCHULTZE, RÖSSLE, eigene Beobachtung). Die mikroskopische Untersuchung ergab jedoch in den meisten daraufhin untersuchten Fällen eine Abweichung von der Norm, und zwar im Sinne einer Vergrößerung und Vermehrung der Hauptzellen (MAC CALLUM und FABYAN, SCHILDER, ZUCKERMANN, SCHULTZE, RÖSSLE, eigene Beobachtung). ZUCKERMANN beschreibt die vergrößerten Hauptzellen als blaß eosinrot, fein granuliert und unscharf begrenzt; er hält sie für durchaus identisch mit den von ERDHEIM und STUMME beschriebenen Schwangerschaftszellen, welche ebenfalls durch Hypertrophie der Hauptzellen entstehen. Ein Teil der Hauptzellen kann freilich Kerndegeneration zeigen. In dem Falle von SCHULTZE war sogar ein Adenom von 1 cm Durchmesser vorhanden, welches ausschließlich aus Hauptzellen zusammengesetzt war. RÖSSLE erwähnt 2 Adenome. Desgleichen waren in meinen

2 Fällen kleine Hauptzellenadenome, zum Teil mit sehr großen Zellen, vorhanden. Der Fall von COMTE scheint ebenfalls durch eine Vermehrung der Hauptzellen ausgezeichnet gewesen zu sein, doch erwähnt dieser Forscher, daß auch die Eosinophilen zahlreich und groß waren. Eine Eigentümlichkeit dieses Falles ist eine sehr starke Ansammlung von Kolloid im Vorderlappen und im intermediären Spaltraume. Es erinnert dies an die Befunde bei thyreoidektomierten Katzen und Ziegen. Auch in meinen Fällen war das Kolloid reichlich. Bei einem weiteren Fall von Athyreose bei einem 20 Tage alten Kind, den ich beschrieben habe, war die Hypophyse leicht vergrößert und ragte zapfenartig aus der Sella turcica heraus. Histologisch zeigte sie neben Hyperämie ein Vorwiegen der Hauptzellen mit Vakuolisierung des Protoplasmas und sehr ungleicher Größe der Kerne.

Beim Myxödem der Erwachsenen haben BOYCE und BEADLES, CALDERARA, MERLAND, MURRAY, VASSALE und BERNARDINI, PONFICK, ABRIKOSSOFF, BORBERG, GRON, HUNT, KAMO eine Vergrößerung der Hypophyse gefunden, während sie in CELENS Fall nicht ausgesprochen war. PONFICK sah starke Kolloidansammlung in Follikeln und kolloide Umwandlung der Epithelien. ABRIKOSSOFF eine Vermehrung der eosinophilen Zellen, BORBERG Vermehrung der basophilen und Hauptzellen. Beide Erscheinungen haben ihr Analogon in gewissen Tierversuchen. In einem 2. Falle von PONFICK war freilich der Vorderlappen der Hypophyse fast völlig geschwunden und zystisch umgewandelt, was der Autor auf eine parallel gehende Erkrankung der Hypophyse und Schilddrüse zurückführt. Wir können diesen Fall zu den paraganulären Sklerosen rechnen. Auch BORBERG sah in einem zweiten Fall eine Atrophie. GRON beschreibt eine Rundzelleninfiltration der vergrößerten Drüse und HUNT und CELENS fanden histologisch normale Verhältnisse, während KAMO eine starke Wucherung und Vergrößerung der Hauptzellen nebst Hyperämie und vermehrter Kolloidsekretion sah. MERLAND fand im Vorderlappen eine große Kolloidzyste nebst zahlreichen Pseudoazini.

Eine Bestätigung der geschilderten Verhältnisse bilden die Befunde, die BERBLINGER bei Hypothyreose erheben konnte. Auch hier eine Vermehrung und zum Teil Vergrößerung der Hauptzellen, freilich kombiniert mit degenerativen Kernveränderungen und wenigstens in einem Teil der Fälle eine deutliche Vergrößerung des Vorderlappens. Auf die Ähnlichkeit mit der Schwangerschaftshyperplasie der Hypophyse weist auch dieser Forscher ausdrücklich hin.

Alles in allem darf jedenfalls angenommen werden, daß die primäre Ausschaltung der Schilddrüse, wie sie auch entstanden sein mag, nicht ohne Rückwirkung auf die Hypophyse bleibt. Die Hypophyse wird meistens durch Vermehrung und zum Teil auch Vergrößerung ihrer Zellen hyperplastisch, wobei ganz besonders die Hauptzellen, seltener auch die Eosinophilen wuchern, während die Basophilen fast immer spärlich sind.

Die Verschiedenheiten im Verhältnis der einzelnen Zellarten dürften darauf beruhen, daß Hauptzellen und Eosinophile keine streng geschiedenen Typen sind, sondern die letzteren sich aus den ersteren entwickeln können. Sehen wir doch in der Hypophyse der Neugeborenen bei weitem weniger eosinophile Elemente als beim Erwachsenen, so daß eine allmähliche Umwandlung von Hauptzellen in eosinophile Zellen recht wahrscheinlich ist (KRAUS). Dasselbe kann sich wohl auch bei hyperplastischen Prozessen vollziehen. Immerhin ist die Wucherung und Vergrößerung der Hauptzellen in den meisten Fällen so ausgesprochen, daß sie das Bild beherrscht und oft an die Schwangerschaftsveränderungen erinnert. Degenerative Veränderungen können sich daran anschließen oder von vornherein einsetzen.

Die Hyperplasie läßt sehr leicht den Gedanken aufkommen, daß die Hypophyse bei all den genannten Affektionen vikariierend für die Schilddrüse eintritt (ROGOWITSCH, STIEDA, HOFMEISTER, LEONHARDT, ROUSSELOT) und ganz besonders ist die in einzelnen Fällen nachgewiesene Kolloidansammlung in diesem Sinne gedeutet worden (PONFICK). Ob letztere stets ein Zeichen vermehrter Sekretion und nicht nur der Ausdruck einer behinderten Sekretabfuhr ist, mag dahingestellt bleiben. TRAUTMANN ist z. B. ganz der letzteren Meinung und betont die vorwiegend degenerative Natur der Hypophysenveränderung. Doch wird man sich der Ansicht kaum verschließen können, daß die Vergrößerung der Hypophyse auch mit einer vermehrten sekretorischen Tätigkeit einhergehen kann. Daß dieselbe stellvertretend ist, kann freilich vorläufig nicht bewiesen werden, solange uns keine genaueren Kenntnisse über das Sekret des Hypophysenvorderlappens zur Verfügung stehen. Zum Beispiel meint TRAUTMANN, daß eine vikariierende Funktion deshalb sehr unwahrscheinlich sei, weil die Veränderungen der Hypophyse in keiner Weise die Folgezustände der Thyreoidektomie zu ändern oder zu bessern vermögen. Dagegen läßt sich aber einwenden, daß vielleicht ohne die Tätigkeit der Hypophyse die Ausfallssymptome der Thyreopriven noch viel schwerer wären. Hierüber könnte nur die Exstirpation beider Drüsen Auskunft geben. Doch zeigt die Erfahrung von LARSON, wonach thyreoidektomierte Ratten bei Fütterung mit Hypophysenvorderlappen länger am Leben bleiben und in ihrem Wachstum stärker gefördert werden, als ebenso gefütterte normale Tiere, daß die Hypophyse die Schilddrüse wenigstens teilweise ersetzen kann. RÖSSLE spricht von Surrogat-Hypertrophie der Hypophyse bei

Athyreosis. Ferner ist zu bedenken, daß sehr wahrscheinlich die inneren Sekrete der Schilddrüse und Hypophyse zusammengesetzter Natur sind und daß sehr wohl einzelne Komponenten beider Drüsen in gleichem Sinne wirken können. Die Erfahrungen, die man mit der Verfütterung von Thyreoidea und Hypophyse an Kaulquappen gemacht hat (ROMEIS, HOSKINS), sprechen wenigstens mit Bestimmtheit für eine derartige Annahme.

Die stellvertretende Funktion können wir uns natürlich nur derart ausgelöst denken, daß irgendwelche Stoffwechselprodukte, die bei Hypo- oder Athyreosis neu entstehen oder nicht ausgeschieden werden, als funktionelle Reize die Hauptzellen der Hypophyse treffen, und sie zur Wucherung anregen. Insofern deckt sich unsere Anschauung mit derjenigen BERBLINGERS, welcher Eiweißkörper oder Spaltungsprodukte von solchen für die Hypophysenveränderung verantwortlich macht. Die oft anschließende Degeneration der Hauptzellen würde dann zur Genüge erklären, warum ein Ausgleich der Hypothyreose nicht oder nur in mangelhafter Weise eintritt. Daß durch die Schilddrüsenbehandlung bei gewissen Fällen die Hyperplasie der Hauptzellen nicht beseitigt wird, zeigt nur, daß die Ersatztherapie nicht in jeder Beziehung ausreichend ist, auch wenn sie einzelne Symptome, wie z. B. die Wachstumsstörung beinahe auszugleichen vermag. Auch dies deckt sich mit unserer Anschauung von der komplexen Natur der inneren Sekrete.

Sehr interessante Streiflichter auf diese Frage werfen einzelne Fälle von Myxödem mit Akromegalie (PINELES, Lit., MILLIONI), wobei sich manchmal die Akromegalie erst nach dem Myxödem entwickelt (SCHLESINGER). Man kann sich hier leicht vorstellen, daß die durch den Schilddrüsenausfall hervorgerufene Hyperplasie der Hypophyse schließlich zu einem Hyperpituitarismus mit dem Symptomenbild der Akromegalie führt. Die von SCHULTZE, RÖSSLE und mir beobachtete Adenombildung bei Athyreosis läßt solche Funktionsstörungen auch vom anatomischen Standpunkt aus verständlich erscheinen, wenn man annimmt, daß sich in gewissen Fällen auch die eosinophilen Zellen an der adenomatösen Wucherung beteiligen. Derartige Fälle sollen übrigens durch Schilddrüsenbehandlung besserungsfähig oder sogar heilbar sein. In einzelnen Fällen hat die Hypophysenvergrößerung bei erworbenem Myxödem sogar zu Sehstörungen (Abnahme der Sehschärfe mit Optikusatrophie, bitemporale Hemianopsie) geführt (Lit. bei ROGGEN).

Bemerkt sei noch, daß nach SEITZ und LEIDENIUS Hypothyreose der Elterntiere bei jungen Kaninchen eine Vergrößerung der Hypophyse erzeugen kann.

9. Epiphyse.

In den von SCHULTZ und mir beschriebenen Fällen von kongenitaler Athyreosis zeigte die Epiphyse keine Besonderheiten. Hingegen hat TRAUTMANN bei jungen thyreoidektomierten Ziegen Zerfall der Pinealzellen, Wucherung der Glia und des Bindegewebes, Verminderung der Nervenfasern und Hohlraumbildung durch Einschmelzung der Gliamassen beobachtet. Bei erwachsenen thyreoidektomierten Ziegen findet sich hingegen noch normales Parenchym, allerdings mit starker Zunahme des Bindegewebes, Hämorrhagien, Gliaplatten und Verkalkungen, so daß das Bild der Atrophie der menschlichen Epiphyse gleicht.

10. Epithelkörperchen.

Die entwicklungsgeschichtliche Verschiedenheit von Schilddrüse und Epithelkörperchen schließt nicht aus, daß zwischen den beiden Organen funktionelle Beziehungen bestehen. Wird doch von manchen Beobachtern behauptet, daß die Schilddrüsenmedikation bei der postoperativen Tetanie von günstiger Wirkung sei und daß sogar die Transplantation von Schilddrüsenewebe die Tetanie zu beseitigen vermöge (QUARELLI).

Die Exstirpation der Schilddrüse ruft nun bei Katzen und Hunden nach der Ansicht verschiedener Autoren (VINCENT und JOLLY, HALPENNY und THOMPSON, BIEDL) gewisse bauliche Veränderungen an den Epithelkörperchen hervor, welche hauptsächlich in einer Vermehrung der kolloidhaltigen Follikel bestehen. Solche kolloidhaltige Bläschen kommen nun freilich auch in der normalen Parathyreoidea sehr häufig vor, wenn auch beim Menschen meistens erst vom 10. Lebensjahre an. Wenn deshalb VINCENT und JOLLY, sowie HALPENNY und THOMPSON aus dem stärkeren Hervortreten des Kolloids auf eine Umwandlung der Epithelkörperchen in Schilddrüsenewebe schließen, so ist diese Schlußfolgerung durchaus abzulehnen, denn der Zellcharakter der beiden Organe bleibt dennoch verschieden. BIEDL hebt durchaus mit Recht und übereinstimmend mit den experimentellen Ergebnissen von EDMUNDS, TANBERG und TRAUTMANN hervor, daß die Versuche der genannten Forscher die Auffassung von der morphologischen Sonderstellung der Epithelkörperchen nicht umstürzen. Die ganze Frage ist übrigens neustens dadurch abgeklärt worden, daß VINCENT (mit ARNASON) auf Grund weiterer Versuche seine frühere Behauptung fallen gelassen hat.

Die nach der Thyreoidektomie auftretende Hypertrophie der zurückgelassenen Epithelkörperchen, welche sich sogar an akzessorischen Epithelkörperchen beim Hunde geltend macht (BIEDL), ist nicht ohne weiteres auf den Verlust der Schilddrüse zurückzuführen. Denn mit letzterer werden bei Hunden, Katzen und Kaninchen auch die inneren Epithel-

körperchen entfernt, so daß für die zurückbleibenden äußeren Epithelkörperchen Grund genug zur kompensatorischen Hypertrophie vorhanden ist. Umgekehrt ist von HABERFELD und SCHILDER beim Kaninchen nach Entfernung der äußeren und akzessorischen Epithelkörperchen eine Hypertrophie der inneren wahrgenommen worden, während einige andere Untersucher (WALBAUM, ERDHEIM, PEPERE) eine Hypertrophie vermißten oder wenigstens nicht regelmäßig auftreten sahen (VINCENT und ARNASON).

Jedenfalls sind die Tierversuche, auf Grund derer eine Strukturveränderung der Epithelkörperchen im Sinne einer Annäherung an die Schilddrüse behauptet worden ist, nicht rein gewesen, da bei den betreffenden Tieren mit der Schilddrüse stets innere Epithelkörperchen entfernt worden sind.

Sicheren Aufschluß gewähren die Verhältnisse beim Menschen. Bei der Athyreosis fehlt ja die Schilddrüse vollkommen oder zum größten Teil, während die Epithelkörperchen intakt und oft auch in der normalen Zahl vorhanden sind. Hier sind nun nach SCHILDER Veränderungen im Sinne einer Hypertrophie niemals gefunden worden, so daß die Annahme einer kompensierenden Tätigkeit der Epithelkörperchen auf durchaus schwachen Füßen steht. BIEDL bildet zwar ein Epithelkörperchen bei Athyreosis ab, welches eine relativ große Zahl kolloidhaltiger Follikel enthält; aber dieser Befund scheint ganz vereinzelt zu sein und beweist nicht ohne weiteres eine vermehrte Sekretion, wie auch HALSTED betont. Alle anderen Forscher berichten über eine kompakte Struktur der Epithelkörperchen bei Athyreosis, und ich selbst bin ebenfalls nicht imstande gewesen, kolloidhaltige Follikel bei meinen Fällen aufzufinden. MAC CALLUM und MARSHAL FABYAN, welche bei einem 13jährigen athyreotischen Mädchen die gänzliche Abwesenheit von Kolloid feststellten, bezeichnen deshalb die Meinung, daß sich die Parathyreoidea in Schilddrüsengewebe umwandeln könne, als ganz unwahrscheinlich.

Über Epithelkörperchenbefunde bei Kachexia thyreopriva des Menschen habe ich leider keine Angaben auffinden können. In einem von mir untersuchten Falle war das einzige zurückgebliebene Epithelkörperchen völlig normal. Beim erworbenen Myxödem scheinen sie unversehrt zu sein (ACHARD und SAINT-GIRONS, CELEN). Nach den eindeutigen Befunden bei der menschlichen Athyreosis müssen wir jedenfalls vorläufig bekennen, daß der Schilddrüsenmangel keine sicheren Veränderungen der Epithelkörperchen nach sich zieht. Die Annahme, daß ein Antagonismus zwischen Epithelkörperchen und Schilddrüse bestehe (RUDINGER), läßt sich vom Standpunkt des Histologen aus nicht begründen.

11. Thymus.

Der Schilddrüsenmangel scheint auch die Thymus zu beeinflussen, wenn auch keineswegs in eindeutigen Sinne. Beginnen wir mit der Thyreidektomie bei Tieren, so hat sie bei Kaninchen fast immer eine Atrophie, d. h. eine raschere Involution der Thymusrinde zur Folge (HOFMEISTER, BLUMREICH und JAKOBY, JEANDELIZE, LUCIEN und PARISOT, TATUM, MARINE, MANLEY und BAUMANN). Bei der Ratte erzeugt die Thyreoparathyreidektomie nicht bloß eine absolute Wachstumshemmung, sondern auch eine hochgradige Rückbildung der Thymus (HAMMETT). Nur GLEY sah bei einem Teil seiner Kaninchen, nämlich bei den lange überlebenden, eine verminderte Involution, so daß Volumen und Gewicht größer waren als bei gleichaltrigen Kontrolltieren. Letzterer Befund ist bei thyreidektomierten Hunden nach BIEDL stets zu erheben, und ebenso soll bei thyreidektomierten Lämmern und Ziegen eine Vergrößerung eintreten (CADÉAC und GUINARD). Auch PIGACHE und WORMS bestätigen diesen Einfluß der Thyreidektomie. Worauf diese entgegengesetzten Resultate beruhen, ist vorläufig nicht zu ergründen. Die französischen Forscher meinen, daß die Verkleinerung der Thymus erst bei vorgeschrittener Kachexie zustande komme.

Beim Menschen hingegen ist das Verhalten der Thymus beim Schilddrüsenmangel viel einheitlicher gefunden worden. Bei den in Bern seziierten Fällen von Kachexia thyreopriva ist niemals eine Vergrößerung der Thymus aufgefallen. Bei einem Fall, den ich selbst mikroskopisch untersuchen konnte, waren kleine Thymusläppchen in reichlichem Fett- und Bindegewebe eingelagert. Nur wenige Lämpchen zeigten noch eine gut entwickelte Rindenschicht, bei den meisten war sie größtenteils oder ganz geschwunden, während das Mark noch gut erhalten war und sich sogar durch seinen Reichtum an epithelialen Elementen auszeichnete. Letztere bildeten nicht nur zahlreiche Hassalsche Körperchen, sondern auch netzförmig angeordnete schmale Stränge, welche hier und da sogar einen Übergang in kleine Zysten oder Schläuche zeigten. Zwischen den kleinen länglichen oder polyedrischen Epithelzellen, wie auch im bindegewebigen Stroma zwischen den Strängen, waren Lymphozyten eingestreut. Trotz der Altersinvolution sind also die epithelialen Zellen so gut erhalten geblieben, daß man fast geneigt sein könnte, eine epitheliale Hyperplasie anzunehmen. Bei einem 2. Fall war die Involution viel stärker.

Ziemlich übereinstimmend lauten auch die Befunde bei der kongenitalen Athyreosis. Denn meistens wurde hier eine Verkleinerung der Thymus gefunden (ERDHEIM, ROCAZ und CRUCHET, SCHILDER in 2 Fällen, DIETERLE, ZÜCKERMANN, QUINCKE, BERNHEIM-KARRER,

SCHULTZ, RÖSSLE, v. SIEBENTHAL), während in anderen Fällen (MARESCH, PEUCKER, SCHILDER in 1 Fall) die Thymus eine dem Alter entsprechende Größe aufwies. In einem Fall von BOYCE und BEADLES soll die Thymus gefehlt haben, doch wird über eine mikroskopische Kontrolle nichts berichtet. Die histologische Untersuchung ergab bei einem Fall von SCHILDER und bei dem von SCHULTZ sehr spärliche Hassalsche Körperchen, bei dem anderen Fall von SCHILDER und bei den Fällen ZUCKERMANNs, HAMMARS und v. SIEBENTHALs dagegen sehr zahlreiche und große Hassalsche Körperchen. Das Rindengewebe war stets spärlich, das interlobuläre Bindegewebe in dem Falle von SCHULTZ stark vermehrt.

In meinem eigenen Fall von Athyreosis bei einem 20tägigem Kinde war die Thymus entschieden etwas kleiner als normal und wog nur 7 g. Histologisch fiel die Kleinheit der Läppchen auf, welche durch breite Bindegewebszüge getrennt waren. Die Rinde war überall verschmälert, stellenweise vom Mark infolge der Verminderung der Lymphozyten kaum abgrenzbar. Im Mark fanden sich zahlreiche, aber nicht besonders große Hassalsche Körperchen, hier und da mit zentralem Hohlraum. In der Mitte des Organs waren einige Läppchen durch dünne Markstränge verbunden.

Die vorgefundenen Veränderungen sprechen besonders in der guten Ausbildung des Markes weniger für eine Entwicklungshemmung, als für eine akzidentelle Involution, wie sie besonders bei der Atrophie der Säuglinge gefunden wird und von HAMMAR in klassischer Weise beschrieben worden ist. Man braucht sich nur zu vergegenwärtigen, daß bei den athyreotischen Kindern meistens eine Kachexie vorliegt — in meinem Fall stete Gewichtsabnahme — und daß bei ihnen Ernährungsstörungen, Darmkatarrhe und Bronchitiden nicht selten sind, dann hat die Annahme einer akzidentellen Thymusinvolution nichts Befremdendes mehr. Immerhin kann sich damit eine Entwicklungshemmung kombinieren (HAMMAR), und in anderen Fällen mit längerer Lebensdauer hat sicher auch eine Altersinvolution im Sinne einer vorzeitigen Senilität an der Kleinheit der Thymus Anteil. Hierfür spricht die Metamorphose in einen Fettkörper bei den Fällen von RÖSSLE und SCHULTZE. Bei einem 19jährigen Mädchen (eigene Beobachtung) war die Involution schon vollständig.

Beim Myxödem der Erwachsenen ist, soweit ich die Sektionsberichte in den verstreuten Publikationen durchsehen konnte, eine Vergrößerung oder Persistenz der Thymus nie beobachtet worden. Einzig P. MARIE gibt an, daß eine Hypertrophie der Thymus beim Myxödem vorkommen soll, indem er sich auf BOURNEVILLE beruft. Aber auch in BOURNEVILLEs Material war die Thymushyperplasie keineswegs immer vorhanden.

Der Schilddrüsenmangel kann also das Wachstum der Thymus hemmen und bringt sie auf alle Fälle zur frühzeitigen Involution. Eine scheinbare Ausnahme macht nur der Myxödemfall von GOLDSTEIN, bei welchem eine Thymus von 39 g (16jähriger Junge) gefunden wurde. Diese Thymushyperplasie ist aber auf alle Fälle nicht auf die wohlerhaltene, nur etwas hypoplastische Schilddrüse zurückzuführen, sondern auf die hochgradige Hypoplasie der retinierten Hoden.

12. Nebennieren.

Die Thyreoidektomie scheint die Nebenniere nur in geringem Grade zu beeinflussen, wenigstens finden sich in den zahlreichen Veröffentlichungen über die Folgen der Schilddrüsenextirpation nur sehr wenige Angaben über dieses Organ. HOFMEISTER fand die Nebennieren normal, GLEY hingegen vergrößert und fettreich, TATUM stellte beim Kaninchen eine Hyperplasie und Hypertrophie des Markes fest und BEDL beim Hunde eine leichte Hypertrophie der Rinde, während MARINESCO und PARHON bei denselben Tierarten einen Lipidschwund in der Rinde beobachteten. Einen eigentümlichen Befund, nämlich Kalkablagerungen in der Zona fasciculata, beschreibt BLAIR BELL. Bei der wachsenden Ratte verursacht die Thyreoparathyreoidektomie Wachstumshemmungen und Rückbildung der Nebennieren (HAMMETT). Schon aus diesen verschiedenen Ergebnissen läßt sich schließen, daß die Abweichungen von der Norm wahrscheinlich sehr gering sind und dringend noch einer genaueren Erforschung bedürfen. Die Jungen von hypothyreotischen Kaninchen besitzen abnorm kleine Nebennieren (COULAUD).

Bei der menschlichen Kachexia thyreopriva sind nach den Protokollen des Berner Instituts die Nebennieren stets von normaler Größe gefunden worden, und ferner ist ein starker Fettgehalt der Rinde verzeichnet. Bei der histologischen Untersuchung fiel mir vor allem die Sklerose der Zona glomerulosa auf, welche stellenweise auch sehr scharf von der Faszikulata abgegrenzt war. Der Lipidgehalt war in letzterer Zone sehr stark, in der Glomerulosa etwas geringer, aber auch noch bedeutend. In der Faszikulata fanden sich mehrere sehr lipoidreiche Adenome. Das gut ausgebildete Mark enthielt einige Häufchen von Lymphozyten und Plasmazellen.

Bei einem 3 wöchigen athyreotischen Kind fand ich auffallend große Nebennieren mit einer sehr breiten, wenig lipoidhaltigen Rindenschicht. Das Organ erinnerte noch durchaus an die Verhältnisse des Neugeborenen und zeigte noch fast keine Rückbildung der inneren Rinden-

schichten, welche zu dieser Zeit doch schon ziemlich weit fortgeschritten sein sollte (LANDAU). In dem Falle von SIEBENTHALS (1 $\frac{1}{2}$ jähriges Mädchen) waren die Nebennieren sehr gut entwickelt, in dem Falle von SCHULTZ normal. Ältere Athyreotische zeigen deutliche Sklerose der Zona glomerulosa (RÖSSLE, eigene Beobachtung) (Abb. 111). Der Lipoidgehalt der Rinde ist reichlich. Das Mark war in meinen beiden Fällen gut ausgebildet und ließ sich mit Chrom in normaler Weise bräunen.

Über das Verhalten der Nebennieren beim Myxödem der Erwachsenen liegen bisher nur sehr spärliche Angaben vor. In dem Falle von VASSALE und BERNARDINI waren die Nebennieren leicht vergrößert und KAMO schildert die Rinde als sehr reich an Cholestearinestern, was aber nur der Norm entsprechen dürfte. In FAHRs Fall hingegen war die Rinde sklerotisch und enthielt kompensatorische adenomartige Wucherungen. CEELen fand in den normal großen Organen vereinzelt kleine Rundzelleninfiltrate im Mark, sowie kleine



Abb. 111. Thyreoaplasi. Nebenniere eines 18jährigen Mädchens. Sklerose und Atrophie der Zona glomerulosa. (Leitz-Obj. 7. Ok. 1.)

Adenome in der lipoidhaltigen Rinde. Chemisch war hier der Adrenalinegehalt beträchtlich vermindert, so daß CEELen auf eine Nebenniereninsuffizienz schließt und diese wieder für den verminderten Tonus des Sympathikus verantwortlich macht. Es bleibt abzuwarten, ob sich der geringe Adrenalinegehalt bei anderen Fällen wieder findet, jedenfalls ist aber die verminderte Sekretion der Nebennieren zur Erklärung des herabgesetzten Tonus des Sympathikus keineswegs nötig, da wir ja wissen, daß die Endorgane des Sympathikus durch das Schilddrüsensekret für das Adrenalin sensibilisiert werden.

Soviel scheint sicher zu sein, daß bei frühzeitigem Schilddrüsenausfall die Keimschicht der Nebennierenrinde in ihrem Wachstum gehemmt wird und überschüssiges Bindegewebe den freibleibenden Raum ausfüllt. Die Lipoidspeicherung in der Rinde ist jedenfalls nicht gestört, sondern eher vermehrt, ähnlich wie ja eine allgemeine Neigung zum Fettansatz besteht.

13. Geschlechtsorgane.

Die innigen Beziehungen zwischen der Schilddrüse und den Keimdrüsen ergeben sich schon aus der Schwangerschaftshyperplasie der Schilddrüse und aus den Schilddrüsenveränderungen nach der Kastration. Es ist deshalb natürlich, daß der Schilddrüsenausfall

seinerseits auch beträchtliche funktionelle und morphologische Veränderungen in den Keimdrüsen setzt.

Schon die ersten Exstirpationsversuche von HOFMEISTER und v. EISELSBERG hatten in diesem Punkte wichtige Ergebnisse. Einen deutlichen Einfluß auf die Hoden der operierten Kaninchen konnte HOFMEISTER zwar nicht immer erkennen, hingegen fand er doch in einigen Fällen eine abnorme Kleinheit der Hoden mit Herabsetzung der Samenbildung, einmal sogar völlige Azoospermie. Geschlechtliche Regungen waren bei diesen Tieren nicht zu bemerken. In den Ovarien waren stets Veränderungen vorhanden. Diese äußerten sich bald mehr in einer folliculären Hyperplasie mit gleichzeitiger und verfrühter Reifung zahlreicher Follikel, bald mehr in degenerativen Prozessen mit allgemeiner Follikelschrumpfung. In einem gewissen Gegensatz zu HOFMEISTERS Befunden stehen allerdings die neuen Angaben von ASCHNER, welcher am Ovarium stets ein Verbleiben auf infantiler Stufe mit abnorm langer Persistenz der Primordialfollikel und sehr spärlicher Heranreifung zu GRAAFSchen Follikeln feststellen konnte, während die interstitielle Drüse nur vorübergehend durch die Thyreoidektomie reduziert wurde. Nach ALQUIER und THEUVENY hat die Thyreoidektomie beim erwachsenen Hunde überhaupt keinen Einfluß auf den Bau des Ovariums.

Bei v. EISELSBERGS Versuchen waren die Folgeerscheinungen an den männlichen Keimdrüsen deutlicher, bei jungen Ziegen und Schafen blieben die Hoden klein und schlaff. Dasselbe Ergebnis erzielte LANZ bei Ziegen, die Potenz bleibt bei solchen Tieren aus. JEANDELIZE sah beim männlichen Kaninchen Unterentwicklung der Hoden, TATUM fand degenerative Veränderungen an Hoden und Ovarien von thyreoidektomierten Kaninchen, und BIEDL weist auf eine starke Hypoplasie der Keimdrüsen bei schilddrüsenlosen Hunden hin. ALQUIER und THEUVENY stellten ebenfalls bei Hunden eine verminderte Spermatogenese und Verfettung des Hodenepithels fest, welche sie aber mehr auf das Alter der Tiere, als auf die Entfernung der Thyreoidea beziehen.

Thyreoidektomierte Tiere sind selten konzeptionsfähig. Nur wenn die Schilddrüsenexstirpation bei älteren Tieren ausgeführt wurde, trat hier und da noch Konzeption ein (LANZ). Die Geburt erfolgte jedoch nur schwer und die Jungen kamen manchmal tot zur Welt. Bei den Nachkommen einer thyreoidektomierten weiblichen Ziege sah LANZ einen kretinoiden Typus, hingegen war die Thyreoidektomie beim Vater ohne Einfluß auf die Nachkommenschaft. Auch Hypothyreose durch Röntgenbestrahlung der Schilddrüse verursacht verminderte Fruchtbarkeit, wobei die Jungen abnorm klein sind (COULAUD).

Werden Ratten im Wachstumsalter ihrer Schilddrüsen und Epithelkörperchen beraubt, so bilden sich Ovarien und Uterus sehr stark zurück, während die Hoden nur eine leichte Wachstumshemmung zeigen (HAMMETT). Bei der Degeneration der weiblichen Geschlechtsorgane ist jedoch nach HAMMETT die Toxämie in Betracht zu ziehen, welche nach der Epithelkörperchenexstirpation eintritt.

Bei den weiblichen Tieren bewirkt die Thyreoidektomie außerdem eine Atrophie der Mamma mit starker Einschränkung der Milchsekretion, wobei namentlich eine Verminderung des Gesamteiweißgehaltes der Milch nachweisbar ist (LANZ). Nach etwa 6 Wochen steigt jedoch der Fett- und Stickstoffgehalt wieder an (GRIMMER). Die Milch zeigt schon kurz nach der Operation einen vermehrten Aschengehalt, ferner verschwindet plötzlich die Peroxydasereaktion.

Sehr wohl ist es auch möglich, daß gewisse Veränderungen des Integumentes, wie die kümmerliche Ausbildung der Hörner, als sekundäre Geschlechtscharaktere mit der Atrophie der Genitalien nach der Thyreoidektomie zusammenhängen.

Entsprechende Veränderungen der Geschlechtsorgane weist auch die Kachexia thyreopriva des Menschen auf. Schon LANGHANS hat auf die kleinzystische Degeneration der Ovarien hingewiesen, welche er in Parallele mit den Befunden HOFMEISTERS bei Kaninchen setzt. Sie ist wohl hier nicht allein die Folge einer beschleunigten Follikelreifung, sondern ebenso sehr das Zeichen einer verminderten Ovulation.

Bei meinem Falle von Kachexia thyreopriva (47jähriger Mann) fand ich in den Hoden sehr deutliche Veränderungen, trotzdem die Thyreoidektomie nicht vollständig war. Die Hoden waren etwas verkleinert, die Samenkanälchen zum Teil etwas verengert, ihr Epithel jedoch gut ausgebildet. Spermatogenese war deutlich nachweisbar, jedoch nur in geringem Maße, die Lumina der Kanälchen waren stellenweise mit abgestoßenen Epithelien, darunter solchen mit großen Vakuolen, ausgefüllt. Die Membrana propria der Kanälchen war deutlich verdickt, das interstitielle Gewebe stark verbreitert und stellenweise ödematös, die Zwischenzellen nicht vermehrt und nur wenig pigmenthaltig. An einzelnen Stellen fanden sich kleine Gruppen völlig verödeter Kanälchen mit hyaliner, sehr dicker Membrana propria.

Diese Veränderungen, welche mit Bestimmtheit auf eine Atrophie der Hoden hinweisen, sind keineswegs auf eine terminale Krankheit (der Patient ging akut an einer Herzinsuffizienz zugrunde), sondern auf die chronische Kachexie zurückzuführen. Teilweise Atrophie der Kanälchen war auch in meinem 2. Fall vorhanden.

Auf funktionellem Gebiet entspricht diesen Veränderungen beim Manne die fehlende Libido mit Ausbleiben von Erektionen und Pollutionen und beim Weibe der Mangel der

Menstruation (LANZ). Diese Störungen können durch die Schilddrüsentherapie vollkommen beseitigt werden. Andererseits soll bei bloß partieller Strumektomie fast immer eine verstärkte, teils verfrühte Menstrualblutung erfolgen (KNAUS).

Ähnliche Verhältnisse wie bei der Kachexia thyreopriva treffen wir beim Myxödem der Erwachsenen. Auch hier sind von klinischer Seite schwere Störungen beobachtet worden, welche sich beim Manne im Verlust der Potenz, beim Weibe in starker Verkleinerung der Genitalien und im Ausbleiben der Menses (VEIL, CURSCHMANN) oder in unregelmäßigen, manchmal profusen Blutungen äußern. Bei schwerer Hypothyreose mit beschleunigter Blutgerinnung kann das ausgesprochene Bild einer hämorrhagischen Metropathie bestehen (SEHRT). Auch diese Störungen sind der Therapie in hohem Grade zugänglich. Anatomische Befunde der Keimdrüsen aber fehlen fast ganz. Nur LANDAU gibt an, daß in einem Falle atrophische Ovarien und ein kleiner, dünnwandiger Uterus gefunden wurden. Der Fall von CEELLEN, bei welchem die Ovarien ebenfalls klein und derb und von zahlreichen Corpora albicantia durchsetzt waren, scheidet wegen seines Alters (57 Jahre) hier aus. In anderen Fällen wird über normale Keimdrüsen berichtet. In PONFICKS Falle war eine proliferierende Endometritis vorhanden und ABRIKOSSOFF führt eine Endometritis cystica an. Es ist sehr wohl möglich, daß diese Veränderungen des Endometriums mit der verminderten Ovarialfunktion zusammenhängen.

Beim kongenitalen Myxödem oder dem erworbenen infantilen Myxödem können die Keimdrüsen nahezu vollständig ausreifen, aber ihre Funktion ist in der Regel beeinträchtigt. Vor dem Pubertätsalter scheinen sie keine stärkeren Abweichungen zu zeigen, immerhin ist in dem Falle von MARESCH in den Ovarien eine große Zahl von nahezu erbsengroßen Follikeln verzeichnet, was an die Befunde von HOFMEISTER erinnert. Von SIEBENTHAL fand Schrumpfung zahlreicher Primärfollikel. Der RÖSSLESche Fall zeigte nur wenige Ovulationsnarben, ebenso ein Fall meiner eigenen Beobachtung, bei welchem eine Organotherapie durchgeführt worden war, während bei einem 2. Fall (19 Jahre alt) die Oberfläche der Ovarien ganz glatt war. Sehr interessant ist der Fall von W. H. SCHULTZE, bei welchem eine profuse Metrorrhagie im 26. Lebensjahr den Tod herbeiführte, nachdem die Menses zum ersten Mal im 19. Jahr aufgetreten und von da an stets sehr heftig waren und lange dauerten. Man ist versucht, in diesem Falle eine Parallele mit den klimakterischen Blutungen zu ziehen. Die Ovarien zeigten bei der Sektion eine ausgesprochene kleinzystische Degeneration, ebenso in meinen Fällen. Histologisch waren hier neben den zystisch erweiterten Graafischen Follikeln zahlreiche Corpora fibrosa vorhanden. Die Tunica albuginea war auffallend zellarm und die Zahl der Primitivfollikel in den tieferen Rindenschichten vermindert. In MARCHANDS Fall (35jährige Frau) waren die Ovarien ganz mangelhaft ausgebildet und enthielten nur sehr wenige Follikel.

Der Uterus bleibt bei unbehandelten Fällen, welche das Pubertätsalter überschreiten, entweder völlig kindlich (eigene Beobachtung) oder er erreicht, besonders bei behandelten Fällen, wenigstens die Größe eines Uterus zur Zeit der Pubertät (RÖSSLE, SCHULTZE, eigene Beobachtung).

In dem STERNBERGschen Falle von thyreogenem Zwergwuchs, der ausnahmsweise ein männliches Individuum betraf, waren die Hoden in geringem Grade unterentwickelt, zeigten aber daneben starke sekundäre Atrophie mit hyaliner Umwandlung und Obliteration eines Teils der Kanälchen. Es erscheint mir jedoch fraglich, ob dieser Fall nicht in die Gruppe des endemischen Kretinismus gehört.

14. Mundspeicheldrüsen.

Sehr eigentümlich ist die bei einigen Fällen von kongenitalem Myxödem beobachtete Vergrößerung der submaxillaren Speicheldrüsen. Sie ist von WIELAND klinisch und von mir anatomisch festgestellt und hat eine Parallele in dem von HÄMMERLI mitgeteilten Fall von großem Kropf mit starker Hyperplasie der Speicheldrüsen. Es ist also wohl möglich, daß eine verminderte Schilddrüsenfunktion die Speicheldrüsen zu vermehrtem Wachstum anregt, wobei vielleicht letztere, wie es HÄMMERLI vermutet, eine innere Sekretion besitzen. Experimentell ist freilich von HAMMETT nur nach der Entfernung der Epithelkörperchen eine Vergrößerung der Submaxillardrüsen gefunden worden, während bei gleichzeitiger Entfernung der Schilddrüse diese Hypertrophie ausbleibt. Die oben erwähnten Beobachtungen machen aber eine innige Beziehung zwischen Speicheldrüsen und Schilddrüse doch sehr wahrscheinlich.

15. Pankreas.

Von PIRERA, FALTA und BERTELLI ist nach Entfernung der Schilddrüse beim Hund eine Vermehrung und Hypertrophie der Langerhansschen Inseln beobachtet worden, und ebenso fand TATUM beim Kaninchen eine Vergrößerung der Langerhansschen Inseln.

Bei der menschlichen Kachexia thyreopriva konnte ich jedoch diesen Befund nicht bestätigen. Die Langerhansschen Inseln waren mäßig zahlreich und eher kleiner als gewöhn-

lich, auf alle Fälle nicht vergrößert. Das übrige Drüsenparenchym erschien normal, nur das interlobuläre Bindegewebe war etwas verbreitert.

Nach FALTA, EPPINGER und RUDINGER sollen nun bekanntlich von der Schilddrüse aus hemmende Einflüsse auf den Inselapparat des Pankreas ausgehen und die Hyperplasie des letzteren nach der Thyreoidektomie ließe sich durch den Wegfall einer Hemmung erklären. Die Erhöhung der Assimilationsgröße für Kohlehydrate, welche nach der Thyreoidektomie eintritt, wäre die einfache Folge der vermehrten Funktion des Inselapparates. Wie aber FALTA sehr zutreffend bemerkt, ist diese Funktionssteigerung vielleicht nur relativ, d. h. die normale Funktion kommt wegen des Wegfalles des Schilddrüsensekretes nur stärker zur Geltung, und daraus würde es sich auch erklären, daß morphologische Änderungen des an sich schon veränderlichen Inselapparates nicht immer deutlich zur Ausprägung gelangen und in unseren Fällen z. B. fehlten. Hingegen fand SCHULTZ genau wie im Tierversuch bei Athyreosis auffallend zahlreiche und große Langerhanssche Inseln, während meine Fälle dieses Verhalten nicht zeigten. Hier waren sie im 1. Fall sogar recht klein und spärlich und im 2. Fall ungefähr normal nach Zahl und Größe. Auffallend waren in beiden Fällen rundliche, ungefähr inselgroße Herde von eosinophilen Drüsenzellen.

16. Leber.

Nach der Thyreoidektomie sollen nach ROSENBLATT, BENSEN und KISHI auch Leberveränderungen auftreten. Sie bestehen in Hyperämie, kleinen Hämorrhagien und Degenerationserscheinungen an den Leberzellen. Nach BENSEN beginnt die Entartung mit einer Fettinfiltration, zu der sich jedoch bald ein Kernzerfall gesellt. Auch Ansammlungen von Leukozyten können auftreten. Ferner hat HAGENBACH bei Katzen eine Verfettung in den Zentren der Azini gesehen, welche er als Degeneration auffaßt.

Diese Veränderungen sind wohl zum Teil die Folge einer Kreislaufstörung, zum Teil direkt von der allgemeinen Verlangsamung des Stoffwechsels abhängig. Beim Menschen sind zwar von klinischer Seite Vergrößerungen der Leber gesehen worden, über histologische Veränderungen ist jedoch, abgesehen von Hyperämie und Verfettung, fast nichts bekannt. In meinem 1. Fall war für die betreffende Altersstufe der Lipofuszingehalt der Leberzellen etwas reichlich. CEELLEN erwähnt bei einer 57jährigen Frau zentrale braune Pigmentierung und geringe Leber- und Sternzellenhämosiderose.

Erwähnenswert ist noch der Befund von Leberzellenadenomen in dem Falle von SCHULTZE und meinen beiden Fällen. Da die Leberzellen hier keinerlei Wucherungserscheinungen zeigten und überdies das Regenerationsvermögen der Leber bei schilddrüsenlosen Tieren mangelhaft ist (EPPINGER und HOFER), so sind diese Adenome auf Grund von Gewebsmißbildungen entstanden und als Choristoblastome aufzufassen.

17. Peritoneum.

Eines der regelmäßigsten Merkmale des kongenitalen Myxödems ist die Nabelhernie, welche unter Umständen eine recht bedeutende Ausdehnung erreicht. Sie erklärt sich aus dem Mißverhältnis, welches während der Wachstumsperiode zwischen dem Skelett und den Baueingeweiden entsteht. Letztere entwickeln sich normal, und der Darm erfährt wegen der äußerst trägen Peristaltik meistens noch eine stärkere Auftreibung, so daß in dem kleinen Raum zwischen Brustkorb und Becken zu wenig Platz für die Weichteile ist. Infolgedessen bildet sich an dem ohnehin schon großen Bauch sehr leicht noch eine Nabelhernie aus.

18. Darm.

Die träge Peristaltik der Myxödematösen scheint in einzelnen Fällen zu einer hochgradigen Erweiterung des Dickdarms mit chronischer entzündlicher Infiltration der Mukosa zu führen (CEELLEN).

19. Nieren.

Über Nierenveränderungen nach Schilddrüsenausfall ist sehr wenig bekannt. Zwar sind am menschlichen Material Verfettungen, Schrumpfungen und hyaline Degeneration der Glomeruli, Zylinderbildung und Verkalkungen gefunden worden, doch ist es nie sicher gelungen, diese Veränderungen allein auf den Schilddrüsenausfall zu beziehen, da der Obduktionsbefund stets durch begleitende Krankheiten getrübt war. Ich begnüge mich deshalb mit der Angabe, daß in meinem Fall von Kachexia thyreopriva die Nieren das makro- und mikroskopische Bild einer arteriosklerotischen Schrumpfung darboten, wozu freilich auch noch eine Pyelonephritis mit Nekrose und Verkalkung der Markpapillen kam. Eine unmittelbare auf die Thyreoidektomie zu beziehende Veränderung war nicht vorhanden.

Bei der experimentellen Kachexia thyreopriva hat HOFMEISTER in der Kaninchenniere eine eigentümliche vakuoläre Degeneration der Epithelien der Tubuli contorti gesehen, welche nicht auf der Anwesenheit von Fett beruhte, jedoch nur in Präparaten auftrat, welche in Müllerscher Flüssigkeit fixiert worden waren. Ihre Bedeutung läßt sich schwer

abschätzen. Nach HAGENBACH stellt sich bei thyreoidektomierten Katzen eine Verfettung der Tubuli contorti ein. BLUM beschreibt ausgedehnte interstitielle Entzündungen in den Nieren thyreoidektomierter Hunde, mit Rundzelleninfiltration und Verdickung der Glomeruluskapseln. Er führt diese Veränderungen gemäß seiner Theorie von der entgiftenden Wirkung der Schilddrüse auf eine enterogene Autointoxikation zurück. Bei Hunden, welche nicht an Kachexie zugrunde gingen, fand er solche Veränderungen nicht, doch wären bei der großen Häufigkeit von spontanen Nephritiden bei Hunden Nachuntersuchungen erwünscht.

Nierenveränderungen bei thyreoidektomierten Tieren werden auch von ROSENBLATT, BENSEN und KISHI beschrieben. Kugel- und zylinderförmige, kolloidartige Massen wurden von ihnen in den Harnkanälchen gefunden. Während die beiden ersteren Forscher diese Massen durch Degeneration der Epithelien entstehen lassen, wobei die Epithelien allmählich zugrunde gehen, deutet sie KISHI als akut entzündliches Exsudat. Infiltrate mit Rundzellen traten bei diesen Versuchen auch auf, ferner waren Hyperämie und Verdickung der Gefäßwände zu finden, während KISHI das Vorhandensein einer Bindegewebswucherung bestreitet.

Wenn auch diese Versuche noch recht wenig zuverlässige und zweideutige Ergebnisse gezeigt haben, so scheint doch aus ihnen hervorzugehen, daß die Thyreoidektomie degenerative Prozesse in den Nierenepithelien nach sich ziehen kann, welche man wohl am ehesten unter die Nephrosen einreihen könnte. Dauern diese Prozesse länger und erreichen sie höhere Grade, so kann sich an sie eine entzündliche Infiltration anschließen, so daß man dann mit einem gewissen Recht von einer chronischen Tubulonephritis sprechen kann. Ihre Entstehung — ob durch Herabsetzung des Stoffwechsels oder Autointoxikation — liegt freilich noch völlig im Dunkeln.

20. Blut und blutbereitende Organe.

Die alte naive Anschauung, daß die Schilddrüse ein blutbereitendes Organ sei, ist heute zwar völlig erledigt, denn nicht einmal in der fötalen Periode kommt die Schilddrüse als Bildungsstätte von Blutkörperchen wesentlich in Betracht. Nichtsdestoweniger bedeutet die Entfernung der Schilddrüse einen tiefen Eingriff in den komplizierten Apparat, welcher den Ersatz der verbrauchten Blutkörper regelt.

Im Tierversuch stellt sich nach der Thyreoidektomie nach übereinstimmenden Angaben von DE QUERVAIN, ENDERLEN, KISHI, ESSER, FALTA und BERTELLI und RECKZEH eine Verminderung der Erythrozytenzahl ein, welche nach dem letzteren Autor schon nach wenigen (7—9) Tagen beginnt und mit Aniso- und Poikilozytose, sowie Polychromasie der Erythrozyten und Auftreten von Normoblasten verbunden sein kann. Der Hämoglobingehalt nimmt entsprechend ab. FALTA und BERTELLI stellten außerdem eine Vermehrung der mononukleären und eosinophilen Leukozyten fest. Nach RECKZEH geht der Abnahme der roten Blutkörper eine Vermehrung der Blutplättchen parallel. Die weißen Blutkörperchen erfahren ebenfalls eine Vermehrung, anfangs besteht nach RECKZEH eine Leukozytose, welche jedoch mit dem Auftreten der Anämie einer Lymphozytose Platz macht. Das Knochenmark enthält bei solchen Tieren fast ausschließlich Myeloblasten an Stelle der Myelozyten, was auch schon ESSER aufgefallen war. RECKZEH schließt daraus auf eine schwere Schädigung der Knochenmarksfunktion, analog derjenigen bei sekundären Blutgiftanämien.

Schilddrüsenlose Tiere regenerieren nach mittelgroßem Blutentzug ihr Hämoglobin sehr langsam und die Vermehrung der polymorphkernigen Leukozyten bleibt fast ganz aus (FURUYA).

Daß die Knochenmarksfunktion bei thyreoidektomierten Tieren hochgradig darniederliegt, ergibt sich auch aus den Versuchen von MANSFELD. Während bekanntlich die Erythrozytenzahl von Mensch und Tier bei Übertritt in größere Höhen über Meer eine Steigerung erfährt, bleibt diese Steigerung bei thyreoidektomierten Kaninchen nicht nur aus, sondern es tritt sogar eine Verminderung der Erythrozyten und des Hämoglobins ein. Auch auf Reize, welche bei anämischen Tieren die Blutregeneration lebhaft anregen, reagieren schilddrüsenlose Tiere mit einer Verminderung der Erythrozyten. Das Serum thyreoopriva, künstlich anämisierter Tiere ist auch nicht mehr imstande, bei Kaninchen eine Zunahme der Erythrozyten und des Hämoglobins herbeizuführen, wie dies mit dem Serum von künstlich anämisierten, sonst normalen Tieren gelingt (MANSFELD und ORBAN).

Die Milz, welche man früher nach der Thyreoidektomie vergrößert fand, weshalb man ihr eine Wechselwirkung mit der Schilddrüse zugeschrieben hat (ZESAS), bleibt nach neueren, aseptisch durchgeführten Versuchen von der Thyreoidektomie unbeeinflusst (HOFMEISTER, HORSLEY, DE QUERVAIN, v. EISELSBERG). Bei der histologischen Untersuchung fand BENSEN starke Hyperämie und Pigmentierung, KISHI auch noch eine Verkleinerung der Follikel und in späteren Stadien eine Verdickung der Trabekel.

Bei der Kachexia thyreoopriva des Menschen fand ich in einem Fall eine auf Stauung beruhende Vergrößerung der Milz, in zwei anderen Fällen war die Milz atrophisch. Das Knochenmark zeigte in den langen Röhrenknochen fast überall den Charakter des Fettmarkes, nur in einem Fall waren kleine rote Flecken vorhanden und an der Stelle der

ehemaligen Epiphysenscheibe im unteren Femurende war ebenfalls ein querer Streifen roten Markes zu sehen, was auf lebhaftere Proliferation in dieser Zone hindeutet. Die mikroskopische Untersuchung der Milz ergab starke Hämosiderinablagerungen in der Pulpa. Im Knochenmark waren an den roten Stellen zwischen zahlreichen Fettzellen die gewöhnlichen Markelemente zu finden, darunter allerdings verhältnismäßig viele eosinophile Myelozyten. Ferner waren einige runde Häufchen von Lymphozyten vorhanden, welche aber nach den Mitteilungen von ASKANAZY nicht ohne weiteres als pathologisch gelten können.

Ob die Hämosiderinablagerungen in der Milzpulpa auf einen vermehrten Untergang der roten Blutkörper nach der Thyreidektomie oder auf eine Schädigung der Milzpulpa-zellen zurückzuführen sind, sei dahingestellt. Es ist wohl möglich, daß die vom Knochenmark gelieferten Erythrozyten weniger widerstandsfähig sind als in der Norm, worauf die Poikilo- und Anisozytose hindeuten. Jedenfalls funktioniert das Knochenmark nur ungenügend. So entsteht eine beträchtliche Anämie von chronischem Charakter. Ob die gleichzeitig auftretende Lymphozytose nur als Ausgleich für die verminderte Knochenmarksfunktion oder als Antwort auf einen besonderen Reiz aufzufassen ist, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Möglich ist, daß der Wegfall der Schilddrüsenfunktion zu einem stärkeren Hervortreten der Milzfunktion führt, haben doch die Tierversuche von ASHER und DUBOIS gezeigt, daß Milz und Schilddrüse in bezug auf das Knochenmark gewissermaßen antagonistisch wirken, indem erstere das Knochenmark hemmt, letztere hingegen fördert. Wird z. B. die Schilddrüse einem früher entmilzten Tier extirpiert, so bleibt die Verminderung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobins aus, ebenso wie bei gleichzeitigem Fehlen der Milz und Schilddrüse die Tiere sich auch gegenüber Sauerstoffmangel wie normale Tiere verhalten. Es bleibt freilich zu untersuchen, inwieweit in diesem komplizierten Mechanismus auch andere Organe, wie Lymphknoten und Thymus, beteiligt sind.

Über die Blutveränderungen beim kongenitalen und erworbenen Myxödem sind wir durch zahlreiche Untersuchungen genau unterrichtet. Sie haben in guter Übereinstimmung mit dem Tierversuch ergeben, daß vor allem eine mehr oder minder starke Anämie dem Myxödem eigentümlich ist. Die Zahl der Erythrozyten ist oft erheblich unter der Norm und kann unter 3 000 000 herabsinken (RAYMOND und ROUBINOWITSCH), und das Hämoglobin ist meistens noch stärker vermindert. Unter den Erythrozyten können einzelne Normoblasten auftreten, ferner ist leichte Poikilozytose beobachtet (ESSER). Nach FÖLDES ist das Durchschnittsvolumen der roten Blutkörperchen bei Hypothyreosen meistens übernormal.

Das Bild der weißen Blutkörperchen erfährt ebenfalls gewisse Veränderungen. Die absolute Zahl der Leukozyten ist bald normal, bald etwas gesteigert, bei unbehandelten Fällen kann aber auch Leukopenie vorhanden sein (SCHÖNBERGER). Wichtiger aber ist die Verschiebung im Verhältnis der einzelnen Zellsorten. Es besteht nämlich eine deutliche Abnahme der polymorphkernigen Neutrophilen, während andererseits die großen Mononukleären und die Lymphozyten eine Vermehrung zeigen (BENCE und ENGEL, MENDEL, ESSER, FALTA, DEUSCH, SCHÖNBERGER). Die Mononukleären und Lymphozyten können über 50% der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen ausmachen. Fast ebenso häufig ist eine Vermehrung der polymorphkernigen Eosinophilen, welche sich bis zu 33% steigern kann (FALTA). Von pathologischen Blutzellen trifft man vereinzelt Türkische Reizungsformen, ferner können auch einzelne Myeloblasten ins Blut ausgeschwemmt werden. Im allgemeinen sind die Blutveränderungen beim kongenitalen Myxödem stärker als beim erworbenen, die Schilddrüsenbehandlung ist jedoch bei beiden Formen inmostade, das Blut zur Norm zu bringen.

Von größter Bedeutung sind die Knochenmarksbefunde bei athyreotischen Kindern, denn diese lassen deutlich die Insuffizienz des Knochenmarks erkennen. Während des Wachstumsalters tritt nämlich bei der Athyreosis an Stelle des roten myeloischen Markes in den langen Röhrenknochen ein typisches Fettmark, wie wir es bei Erwachsenen zu sehen gewohnt sind (LANGHANS, MARESCH, DIETERLE). Das Fettmark erstreckte sich in diesen Fällen bis an die Knorpelknochengrenze und stellenweise sogar bis dicht an die primitiven Markräume heran. Auch bei meinem Falle von Athyreosis waren trotz der nur 20tägigen Lebensdauer ziemlich viele Fettzellen in den Markräumen der Diaphyse zu sehen. RÖSSLE verzeichnet bei seinem Fall gemischtes Mark. In den Rumpfknochen (Sternum, Wirbel, Rippen) und in der Schädelbasis ist freilich das Mark sehr reich an blutbildenden Zellen, und die Fettzellen fehlen hier meistens. In dem LANGHANSschen Fall fiel hier die große Zahl der eosinophilen Myelozyten auf (STOCCADA), ebenso in meinen Fällen.

Das Vorwiegen des Fettmarkes in den Extremitätenknochen zeigt, daß das Mark sehr rasch seine blutbildende Tätigkeit erschöpft und in einen gealterten Zustand übergeht. So kommt es vorzeitig zu einer Fettmarkbildung wie beim erwachsenen Menschen, und man gewinnt durchaus den Eindruck, daß diese Umwandlung durch den Wegfall eines Reizes hervorgerufen wird. Daß die Beschaffenheit des Markes für die Anämie verantwortlich zu machen ist (LANGHANS), scheint mir freilich nicht ganz sicher zu sein, immerhin ist es möglich, daß die auf die Rumpf- und Schädelknochen eingeschränkte Blutproduktion im Kindesalter nicht genügt, während sie beim Erwachsenen ausreicht.

Es ist sehr wohl möglich, daß auch gewisse Anämieformen beim Erwachsenen auf Hypothyreose beruhen. Schon EPPINGER hat einen Zusammenhang der aplastischen perniziösen Anämie mit einer verminderten Schilddrüsenfunktion vermutet und ich habe einen Fall (1923, S. Nr. 310) seziert, bei welchem neben einer hochgradigen, auf tuberkulöser Basis beruhenden Sklerose der Schilddrüse eine starke Anämie mit gelbem Fettmark gefunden wurde. In letzterem fiel eine erhebliche Hämosiderose auf, ebenso in der Milz. Die Zahl der roten Blutkörperchen betrug bei dem 62jährigen Manne 800000, der Hämoglobingehalt 20%. Es ist hier wohl erlaubt, eine mangelhafte Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks unter dem Einfluß der ungenügenden Schilddrüsenfunktion anzunehmen.

Über Veränderungen der Milz bei Myxödematösen liegen in der Literatur sehr wenige Angaben vor. In meinen Fällen waren die Trabekel und das Retikulum der Pulpa verdickt, die kleinen Arterien leicht hyalin, die Follikel klein. Hämosiderin fehlte in der Pulpa fast ganz, so daß also ein stärkerer Blutzerfall kaum anzunehmen ist. CELEN fand in einer ganz leicht vergrößerten, weichen Milz mäßige Atrophie der Follikel mit Blutungen nebst Sklerose der kleinen Arterien.

Hingegen scheint hier und da eine leichte Vergrößerung der lymphatischen Apparate vorzukommen, wenigstens berichtet FALTA über Vergrößerung der Tonsillen und der Nasenrachenmandel. Diese Veränderung scheint jedoch nur lokalen Ursprungs und nicht eine Teilerscheinung eines allgemeinen Status lymphaticus zu sein, denn ein solcher ist bei den Sektionen Athyreotischer bis jetzt noch nie gefunden worden. Die Lymphknoten und Tonsillen waren in meinen Fällen größtenteils klein und enthielten mikroskopisch wenig lymphatisches Gewebe. Die Follikel und Peyer'schen Platten des Ileums ragten in dem einen Fall zwar ziemlich stark hervor, in dem anderen waren sie jedoch nicht vergrößert.

Beachtung verdienen die Versuche von HAMMAR und TORSTEN HELLMAN, mittels einer genaueren Methode, welche hier nicht näher beschrieben werden kann, die absolute Menge des lymphatischen Gewebes in der Milz, den Lymphknoten und im Darms zu bestimmen. Sie kommen für ihren Fall zu dem Schluß, daß die Menge des lymphatischen Gewebes in der Milz ungefähr doppelt so groß als im Darms und mehr als dreimal so groß als die Gesamtmenge der Mesenteriallymphknoten sei. Letztere betrug etwa $\frac{2}{3}$ der Menge des lymphatischen Gewebes im Darm. Bindende Schlüsse über die absolute Menge des lymphatischen Gewebes im Verhältnis zur Norm können die Autoren nicht ziehen, immerhin meinen sie, daß sie wahrscheinlich geringer sei, als in normalen Fällen. Letzteres würde, also mit dem Eindruck übereinstimmen, den wir bei den Sektionen Athyreotischer erhalten haben. Immerhin muß angenommen werden, daß eine vermehrte Ausschwemmung von Lymphozyten in die Blutbahn stattfindet. Ob dieselbe aber durch direkte Einwirkung eines Hormons oder durch Vermittlung des vegetativen Nervensystems zustande kommt, ist noch vollkommen unklar.

Überblicken wir zum Schluß noch einmal das gesamte morphologische Bild des Schilddrüsenausfalls, so können wir folgende Gruppen von Veränderungen unterscheiden:

α) Entwicklungs- und Wachstumshemmungen bei angeborener oder frühzeitiger Schilddrüseninsuffizienz oder völligem Schilddrüsenmangel: Skelett, Gebiß, zentrales Nervensystem, Keimdrüsen, übrige Genitalorgane und sekundäre Geschlechtsmerkmale, Nebennierenrinde.

β) Wachstumsförderung: Hypophyse.

γ) Stoffwechselstörungen: Lipomatosis, Ödeme und Ödemereitschaft infolge trägeren Eiweißstoffwechsels in den Geweben (EPPINGER). Myxödem in Form von Ablagerung einer schleimähnlichen Substanz oder von echtem Muzin in der Haut und den Schleimhäuten, in den Herzklappen, Arterienwandungen, Nervenscheiden. Degenerative Veränderungen in den inneren Organen (Herz, Skelettmuskulatur, vielleicht auch Nieren, Leber).

δ) Vorzeitige Involutionen: Runzlige, trockene, schlaffe Haut, Haarverlust, Neigung zu frühzeitiger Arteriosklerose. Thymusinvolution. Fettmark in den langen Röhrenknochen. Atrophie der Genitalorgane bei erworbenem Schilddrüsenausfall.

Die Veränderungen der 1. und 3. Gruppe stehen in guter Übereinstimmung mit den Störungen, welche uns die experimentelle Verfütterung von Schilddrüsensubstanzen an Kaulquappen aufgedeckt hat; sie stellen gleichsam das Negativ jener Versuchsergebnisse dar. Einzig die Wachstumshemmung, die

hier sowohl wie im Kaulquappenversuch auftritt, erscheint zunächst überraschend. Doch ist daran zu erinnern, daß dieselbe bei den Kaulquappen wohl hauptsächlich eine Folge des übermäßig gesteigerten Stoffwechsels infolge zu hoher Dosierung ist (kleinste Gaben fördern das Wachstum) und daß im Kaulquappenversuch auch der wachstumsfördernde Anteil des Schilddrüsensekrets in Form des Nukleoproteids nachgewiesen ist. Von ausschlaggebender Bedeutung wird jedoch bei der a- und hypothyreotischen Wachstumshemmung die Trägheit aller Funktionen sein, welche an sich die Stoffaufnahme und -verarbeitung hemmt und bei dem gleichzeitigen Fortfall des Entwicklungsreizes auch Zellteilungen und weitere Differenzierungen aufhält. MORO spricht deshalb von dem neotenischen Charakter gewisser Symptome des kindlichen Myxödems und rechnet hierzu das Erhaltensein des Milchgebisses, den verzögerten Fontanellenschluß, das Klaffen der Schädelnähte, die Rückständigkeit der Knochenkernbildung, das Offenbleiben der Epiphysenfugen, den offenen Nabelring und die langdauernde Persistenz der Lanugohaare. Die vorzeitige Involution (4. Gruppe) ihrerseits steht wohl mit der mangelhaften physiologischen Regeneration der Athyreoten in Verbindung, welche sich besonders auch im Blutbefunde äußert. Hält man die Symptome der 1. und 4. Gruppe nebeneinander, so entsteht ein eigentümlich widerspruchsvolles Bild, das aus kindlichen und greisenhaften Zügen gemischt erscheint, und RÖSSLE hat deshalb Recht, wenn er auf die Disharmonie des Alterns bei solchen hormonalen Störungen hinweist.

Auf die Förderung des Hypophysenwachstums bei A- und Hypothyreose wurde schon oben eingegangen, und ich möchte hier nur noch einmal auf die Tatsache hinweisen, daß Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen wenigstens teilweise gleichsinnig wirken und daß deshalb die Annahme einer kompensatorischen Hyperplasie nicht von vornherein sinnlos erscheint. Die gleichsinnige Funktion äußert sich auch darin, daß bei frühzeitigem Ausfall der Hypophysenfunktion am Skelett ganz ähnliche Wachstumsstörungen auftreten wie bei der Athyreosis. Dies haben die Untersuchungen der Knochen bei *Nannosomia pituitaria* (ERDHEIM, PRIESEL) eindeutig dargetan. Nur möchte ich vermuten, daß bei diesen Fällen, bei denen auch die Schilddrüse nicht ganz normal war, sondern bei auffallender Kleinheit histologisch den Eindruck einer Greisen-schilddrüse machte, ein Teil der Wachstumshemmung thyreogener Natur war.

Von einer absoluten Gleichwertigkeit aller oben genannten Veränderungen kann nun aber keine Rede sein, da nur ein Teil derselben als durchaus regelmäßig bezeichnet werden kann, während andere sich geradezu durch ihr wechselndes Verhalten auszeichnen. Letzteres gilt sogar für das namensgebende Symptom der Krankheit, denn gerade die Schleimablagerung ist nach Vorkommen und Lokalisation eine überaus launische Erscheinung und in ihrem Ursprung noch durchaus dunkel. Einzig das scheint gesichert zu sein, daß das Muzin nicht an Ort und Stelle gebildet wird, sondern mit dem Blut- und Säfte-strom in die Gewebe gelangt, so daß hier wohl ähnliche Verhältnisse in Betracht kommen wie bei der Ausfällung von Amyloid und Hyalin. Kolloid-chemische Probleme stehen hier noch zur Lösung bereit. Auffallend ist es jedenfalls, daß gerade Stellen mit reichlichen elastischen Fasern am ehesten für die Schleimablagerung in Betracht kommen.

Was die Variabilität der übrigen morphologischen Veränderungen betrifft, so ist nicht zu vergessen, daß der Athyreotische auch ein Individuum ist und daß bei ihm vererbte Anlagen und vielleicht auch Einflüsse der Außenwelt die Ausfallserscheinungen seitens der Schilddrüse mehr oder minder verändern können. Hier sei nur an die große Bedeutung der Keimdrüsen erinnert, deren Entwicklung ja auch von vererbten Anlagen bestimmt wird und starken

Schwankungen ausgesetzt ist (KYRLE). So wird auch der Athyreotische trotz der relativen Einförmigkeit seines körperlichen und geistigen Zustandes noch gewisse individuelle Züge bewahren können.

32. Der Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen.

Die anatomischen Grundlagen der Basedowschen Krankheit entbehren der Einheitlichkeit, so lange wenigstens diese Krankheit rein nach klinischen Gesichtspunkten umschrieben wird und demnach nichts anderes als einen mehr oder minder vollständigen Symptomenkomplex darstellt. Nicht bloß sind in der Schilddrüse selbst sehr verschiedene morphologische Veränderungen anzutreffen, auch zahlreiche andere Organe beteiligen sich in ganz verschiedenem Maß an der den gesamten Körper befallenden Störung. Wie sehr übrigens die Wertung der Symptome und auch der anatomischen Veränderungen im Lauf der Jahrzehnte gewechselt hat, beweist am besten die Tatsache, daß der eigentliche Sitz der Krankheit im alten Morgagnischen Sinne vom Nervensystem in die Schilddrüse und von hier zum Teil wieder in andere Drüsen mit innerer Sekretion verlegt worden ist.

Immerhin läßt sich soviel sagen, daß der Basedowsche Symptomenkomplex wohl niemals eine Zeitlang besteht, ohne daß die Schilddrüse, deren Vergrößerung ja als eines der Kardinalsymptome des Morbus Basedowii gilt, gewisse Änderungen ihres anatomischen Baues aufweist. Dieselben können allerdings sehr geringfügig sein und sich in nichts von anderen, nicht basedowischen Schilddrüsenerkrankungen unterscheiden. Andererseits kann aber auch die Schilddrüse in so charakteristischer Weise umgeformt werden, daß das histologische Bild fast mit Sicherheit einen Rückschluß auf das Leiden des Kranken gestattet.

Daß die Schilddrüse der Basedowkranken nicht auf einen bestimmten Typus festgelegt, sondern durch einen sehr mannigfaltigen histologischen Befund ausgezeichnet ist, hat seinen Grund einerseits in der verschiedenen Stärke und der verschiedenartigen Kombination der einzelnen Veränderungen, andererseits in dem Zustand der Schilddrüse vor dem Ausbruch der Krankheit, wobei regionäre Verschiedenheiten in beträchtlichem Maße zum Ausdruck kommen. Eine diffuse oder knotige Kolloidstruma wird nicht in derselben Weise auf die neuen Einflüsse reagieren wie eine normale Drüse.

Wir unterscheiden demnach mit P. MARIE, TH. KOCHER, KLOSE u. a. die Struma basedowiana, die sich in einer vorher nicht vergrößerten Schilddrüse entwickelt, von der Struma basedowificata, bei welcher sich die Basedowsche Krankheit auf einen gewöhnlichen Kropf gleichsam aufpfropft.

I. Die Struma basedowiana.

Die charakteristischen Basedowstrumen (genuiner Basedow) veraten ihre Natur oft schon makroskopisch. Freilich ist die früher allgemein verbreitete Annahme, es sei die Basedowstruma im wesentlichen eine Gefäßneubildung — Struma vasculosa — gänzlich fallen zu lassen, aber es bleibt von dieser Legende doch so viel übrig, daß die vorhandenen Gefäße eine beträchtliche Erweiterung erleiden, die sich auf Arterien, Kapillaren und Venen erstreckt und nach A. KOCHER bioptisch stets nachweisbar ist. Die Arterien sind oft auch stärker geschlängelt als in der Norm. Es handelt sich um eine aktive, arterielle Hyperämie, von der noch nicht feststeht, ob sie auf rein nervösem Wege durch die Vasodilatoren oder durch unmittelbare Wirkung auf die Gefäßmuskulatur zustande kommt. Letzteres erscheint sehr wenig wahrscheinlich, da

nach EIGER das Blutplasma von Basedowkranken am isolierten Laewen-Trendelenburgschen Präparat die Adrenalinwirkung auf die Arterien verstärkt und somit eher verengernd wirkt. FALTA führt die Erweiterung der Schilddrüsenarterien auf Reizung des Depressor zurück. Jedenfalls hat die Hyperämie einen mehr oder minder großen Anteil an der Vergrößerung des Organs. Sie ist jedoch nicht auf die Schilddrüse beschränkt, sondern zeigt sich in gleicher

Weise auch in anderen Gefäßgebieten, so z. B. in der Retina, an den Karotiden, der Bauchaorta usw. Hand in Hand geht damit die abnorm starke Pulsation der Arterien, oft begleitet von Gefäßgeräuschen und fühlbarem Schwirren.

An Leichen- und Operationsmaterial ist trotz der teilweisen Entleerung der Gefäße die Größenzunahme der Drüse sehr deutlich erkennbar. Sie erreicht meistens das 3—4fache der normalen Maße und betrifft alle Teile des Organs, so daß also die typische Basedowstruma eine Struma diffusa ist (Abb. 112 und Abb. 113). A. KOCHER hat freilich mit Recht darauf hingewiesen, daß die Vergrößerung nicht immer nach allen Richtungen ganz gleichmäßig ist und daß einzelne Teile stärker wachsen können als andere, aber das gilt für ganze Läppchengruppen, ohne daß es zu Knotenbildung kommen würde. Sind Knoten vorhanden, so stammen sie aus früherer Zeit und sind meistens klein, ihre Entstehung ist unabhängig von der Basedowschen Krankheit, wenn sie auch im Verlaufe der Krankheit gewisse Veränderungen entsprechend denjenigen des Schilddrüsengewebes erfahren können.

Der Vergrößerung entsprechend ist auch das Gewicht der Schilddrüse bei Basedow vermehrt. Meistens bewegt es sich zwischen 50 und 150 g, es kann aber auch 200—300 g erreichen (A. KOCHER, RAUTMANN).

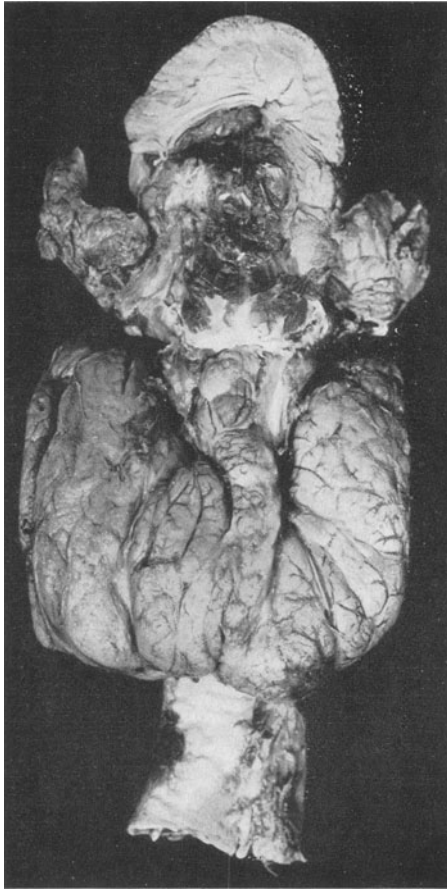


Abb. 112. Struma basedowiana einer 24-jährigen Frau. Diffuse Hyperplasie. Gewicht 138 g.

Die Schnittfläche der Basedowstruma zeigt die gleiche regelmäßige Läppchenzeichnung wie die normale Drüse, nur sind die Läppchen meistens deutlich vergrößert. Ihre Farbe und Durchsichtigkeit wechselt je nach Menge und Beschaffenheit des Kolloids. Hat letzteres einer Parenchymwucherung weichen müssen, so ist die Transparenz gering und die Farbe spielt dann ins Gelbe. Ist jedoch noch reichlich Kolloid vorhanden, so können die Läppchen grau und gallertig aussehen. Von der Schnittfläche läßt sich meistens sehr wenig oder gar kein Kolloid abstreifen, auf alle Fälle ist der Saft dünner als bei gewöhnlichen Kolloidstrumen.

Endlich ist noch die Vermehrung der Konsistenz recht kennzeichnend für die Basedowstruma. Sie dürfte auf dem geringen Kolloidgehalt und der Zunahme des Parenchyms beruhen, welche das Stroma unter starke Spannung setzt. In einzelnen Fällen mag auch das Stroma selbst etwas vermehrt sein.

Die Histologie der Basedowstruma ist in den letzten Jahrzehnten in zahlreichen Arbeiten geschildert worden (FR. MÜLLER, GREENFIELD, EDMUNDS, LUBARSCH, L. R. MÜLLER, FARNER, HAEMIG, ASKANAZY, EHRHARDT, DE QUERVAIN, MAC CALLUM, MARINE und LENHART, RUBENS-DUVAL, ERDHEIM, OTTO, SIMMONDS, ZANDER, WILSON, PETTAVEL, RAUTMANN, SUDECK, ROUSSY und CLUNET, KLOSE, RIBBERT, HOOGENBOOM, TROELL, DE JOSSELIN DE JONG, SAUER). Die wesentlichen Züge sind schon in den Arbeiten von FR. MÜLLER, GREENFIELD, LUBARSCH, L. R. MÜLLER, HAEMIG und ASKANAZY niedergelegt. Ein besonderes reichliches Material (175 Fälle), das den Vorteil hat, auch nach der klinischen und chemischen Seite hin genau untersucht zu sein, ist von A. KOCHER verarbeitet worden. Die von MOEBIUS 1896 aufgestellte Schilddrüsentheorie, die bald darauf von TH. KOCHER durch operative Erfolge gestützt wurde, wies auf alle Fälle der veränderten Schilddrüsenstruktur eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Basedowschen Krankheit zu.

Es sei gleich hier schon betont, daß die Schilddrüsenveränderungen namentlich bei leichteren und bei beginnenden Basedowfällen keineswegs gleichmäßig über die ganze Drüse verteilt sind, sondern oft nur einzelne Läppchen betreffen. Es

ist aus dieser Erkenntnis mit Recht die Forderung einer möglichst ausgedehnten Untersuchung abgeleitet worden. Aber wenn auch am Anfang multiple Wachstumszentren vorhanden sind, so ist doch das Endresultat eine diffuse Hyperplasie.

Die histologische Grundlage der Schilddrüsenvergrößerung ist die Vergrößerung einer mehr oder minder großen Zahl von Läppchen. A. KOCHER behauptet, daß auch eine Vermehrung der Läppchen vorhanden sei, was jedenfalls für viele Fälle zutrifft, bei denen sich die starke Vergrößerung des ganzen

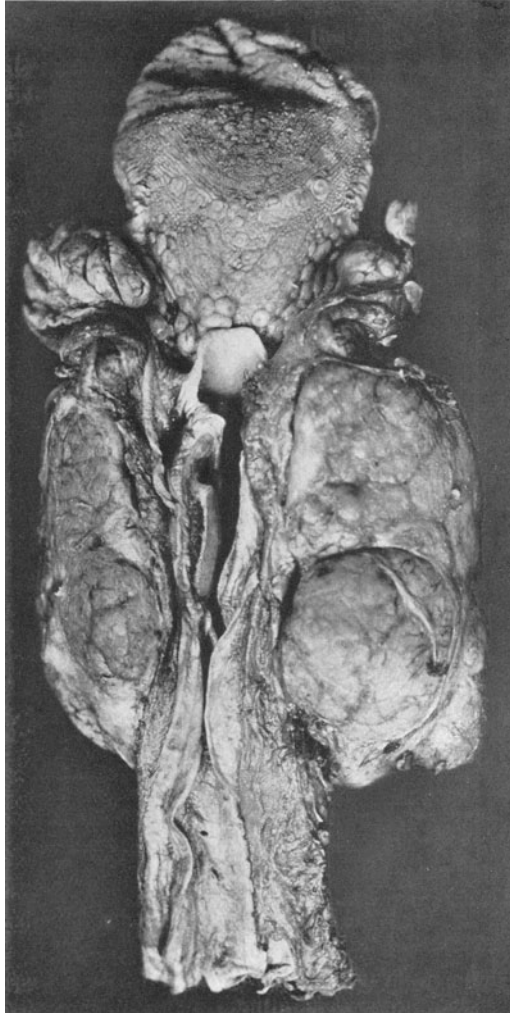


Abb. 113. Struma basedowiana einer 24-jährigen Frau. Status thymicolymphaticus. Hyperplasie der Zungenbalgdrüsen und Tonsillen.

Organs aus der Größenzunahme der Läppchen nicht allein erklären läßt. Sprosse interlobulärer Septen können neue Läppchen abgrenzen.

Die weiteren Unterschiede gegenüber dem normalen Schilddrüsenbau betreffen die Bläschen und ihren Inhalt sowie das Stroma. An den Bläschen stehen bei klassischen Basedowfällen Formveränderungen im Vordergrund, welche mit Veränderungen des Epithels verbunden sind. Was erstere anbelangt, so macht die rundliche oder ovale Form der Follikel einer Polymorphie Platz, welche sich im Auftreten von ganz unregelmäßigen, ausgebuchteten Follikeln und verzweigten Schläuchen von verschiedener Weite äußert (Abb. 114 u. 115).

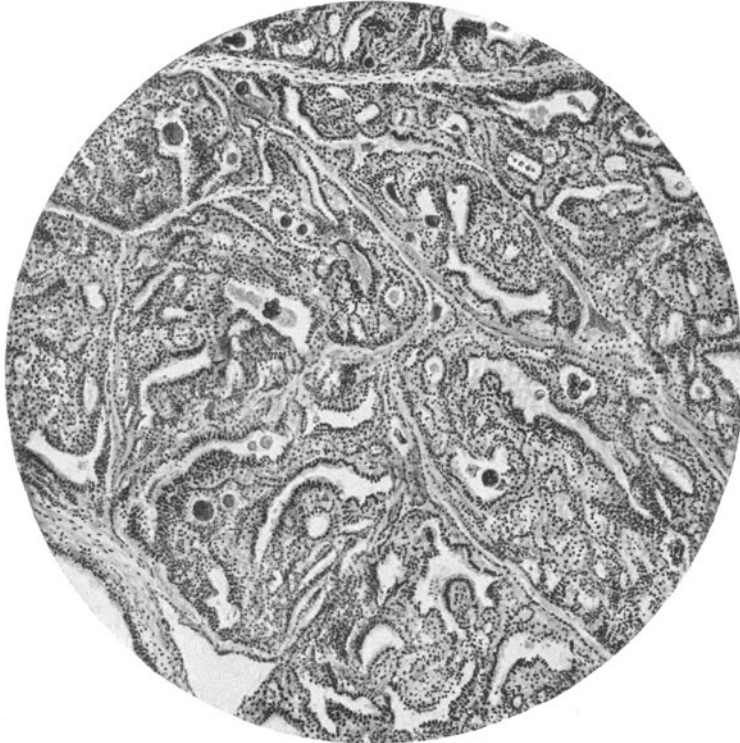


Abb. 114. Struma basedowiana. Polymorphie der Bläschen. Spärliches Kolloid mit einzelnen stark eosinophilen Schollen. (Leitz-Obj. 3, Ok. 1.)

Solche Follikel können ganze Läppchen zusammensetzen oder nur da und dort zwischen kleinere rundliche Bläschen eingestreut sein (Abb. 115). Da in manchen Läppchen ein ausgebuchtetes Bläschen besonders groß ist und seine Arme nach verschiedenen Seiten ausstreckt, so haben ZANDER und KLOSE von einem Wiederauftreten des Zentralkanal, wie er in kindlichen Drüsen vorkommen soll, gesprochen. Aber ebensowenig wie in der kindlichen Drüse ist dieser Zentralkanal in der Basedowstruma eine regelmäßige Erscheinung, und wenn KLOSE alle Veränderungen der Basedowschilddrüse von den Zentralkanälen ausgehen läßt, so schießt diese Behauptung weit über das Ziel hinaus. Nach meinen Erfahrungen ist der Zentralkanal nicht einmal in der Hälfte aller Basedowstrumen anzutreffen.

Die in einer bestimmten Schnittebene hervortretende Polymorphie der Follikel beruht weniger auf der Abzweigung zylindrischer Schläuche von größeren

Bläschen als auf der Einengung der Bläschenlumina durch polsterförmige Epithelwucherungen. Auch echte Papillen mit schmaler Achse kommen vor, wie aus Querschnitten unzweifelhaft ersichtlich ist. Da die Einsprossung solcher Polster und Papillen manchmal nur einseitig erfolgt, so entstehen oft sichelförmige, eingengte Lumina, während bei Bildung der Polster an mehreren Stellen die Lichtung sternförmig wird. Stets zeichnet sich das Epithel auf der Höhe der Polster und Papillen durch seine zylindrische Gestalt und die dichte Lagerung seiner chromatinreichen, basal gestellten Kerne aus. Unter dieser oberflächlichen Epithelschicht findet sich nun eine solide Epithelmasse, durchzogen von einigen Kapillaren, wobei aber an verschiedenen Stellen direkte Zusammenhänge zwischen dem Oberflächenepithel und den darunter liegenden Zellen vorhanden sind.

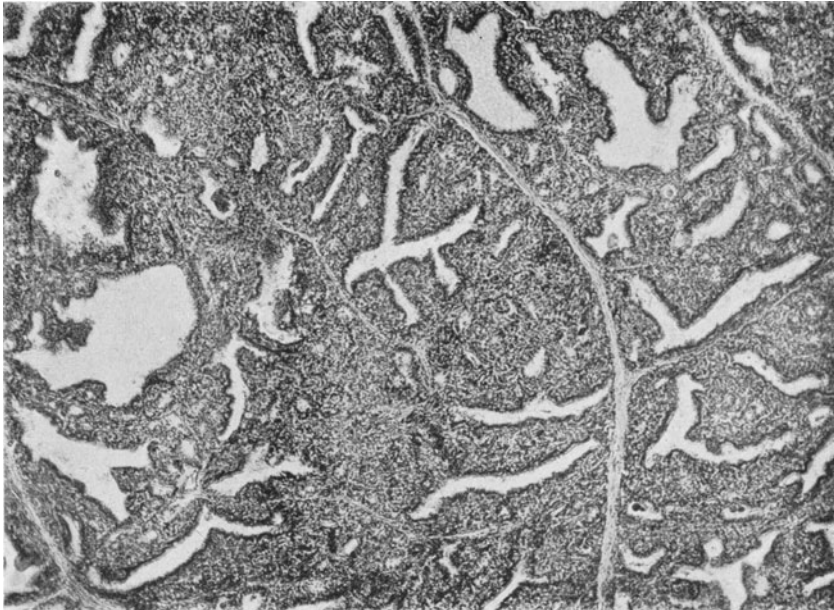


Abb. 115. Struma basedowiana. Einzelne größere, polymorphe Bläschen und sehr zahlreiche kleine Bläschen und solide Zellhaufen. (Vergr. 50fach.)

Durch Auseinanderweichen der Epithelien können sich dann in den soliden Epithelmassen kleine Bläschen bilden, kurz, es ist derselbe Vorgang, wie ihn SANDERSON bei der normalen wachsenden Schilddrüse beschrieben hat, nur mit dem Unterschied, daß alles viel gedrängter ist und sich auf engem Raum vollzieht. Die neugebildeten Epithelien können aber auch im Zustand ungeordneter Haufen verharren, wobei wahrscheinlich fortwährend neue Zellteilungen erfolgen und nur eine ungenügende Durchwachsung von seiten des Stromas erfolgt. Auf diese Weise bilden sich dann schließlich Sekundärläppchen, deren periphere Epithelmassen samt und sonders aus der Wand eines größeren Bläschens hervorgegangen sind. Das Lumen dieses Bläschens bildet nun stark eingengt den sog. Zentralkanal, wobei es sich aber keineswegs um ein Wiederauftreten eines früher vorhandenen Kanals handelt.

Für die eben beschriebenen Bilder hat RIBBERT freilich eine ganz andere Art der Entstehung verfochten. Nach seiner Deutung führt ein primärer Schwund der gefäßführenden Scheidewände zum Zusammenfließen benachbarter Alveolen

und zur Bildung der soliden Epithelmassen in der Peripherie der Sekundärläppchen. Die Schwellung der Epithelien und die Rückbildung der Scheidewände sind nach RIBBERT Zeichen der Degeneration, nicht der Wucherung. Ich möchte aber RIBBERT entgegenhalten, daß in den Epithelien doch hier und da Mitosen vorkommen und daß vor allem die Lagerung der soliden Zellmassen um ein zentrales, eingeengtes Lumen herum nicht für den primären Schwund der Septen spricht. Denn wie sollte auf diese Weise bei vorher annähernd gleich großen Bläschen das zentrale ausgebuchtete Lumen mit dem regelmäßigen Zylinderepithel entstehen, welches letzteres gerade dort am höchsten und regelmäßigsten ist, wo die Septen geschwunden sein sollen, nämlich über den Vorsprüngen? Daß das Zylinderepithel bereits degeneriert sei, ist eine durchaus willkürliche Annahme RIBBERTS, sie läßt sich damit entkräften, daß die zylindrische Zellform gerade in der wachsenden Schilddrüse am schönsten hervortritt.

Neben der Polymorphie der Bläschen ist in vielen Basedowstrumen auch ihre sehr ungleiche Größe auffallend. Bei den stern- oder nierenförmigen Bläschen lassen sich natürlich keine genauen Größenangaben machen, aber neben und zwischen ihnen finden sich oft Bläschen von sehr verschiedener Weite oder es wechselt manchmal die Größe der Bläschen von Läppchen zu Läppchen. Oft sind ganze Läppchen aus so kleinen Bläschen und engen Schläuchen aufgebaut, daß sie auf den ersten Blick beinahe solid erscheinen.

Was den Charakter des Epithels in solchen Basedowstrumen anlangt, so wiegen hier zylindrische Zellen vor. Namentlich die Papillen und polsterförmigen Erhebungen in den größeren Bläschen und Schläuchen tragen meistens hohes Zylinderepithel mit dicht aneinandergedrängten, basal gelegenen und sehr chromatinreichen Kernen. Das Protoplasma ist oft sehr reich an Altmannschen Granula, welche sich meistens gegen das Lumen etwas stärker anhäufen. LOBENHOFFER findet sie im Vergleich mit der normalen Schilddrüse nicht wesentlich vermehrt, ich möchte aber beifügen, daß sie jedenfalls zahlreicher sind als in den meisten Adenomen. Nach LEWIS sollen die Epithelien wie nach Pilokarpinjektion reichlich chromophobes Sekret bilden und nach HOLST enthalten sie sehr zahlreiche Sekretkörner. TROELL findet in 60% der diffusen Basedowstrumen die Schlußleisten am Zylinderepithel erhalten. Fett ist in den Epithelien stets, aber in sehr verschiedener Menge vorhanden (PETAVEL). HOLST, FUKUSHI und EGUCHI finden den Fettgehalt vermehrt, während ERDHEIM betont, daß er meistens geringer sei als derjenige einer normalen Schilddrüse eines gleichaltrigen Individuums. Nach meinen eigenen Erfahrungen ist er namentlich da hochgradig, wo eine stärkere Abstoßung des Epithels einsetzt, im Zylinderepithel hingegen gering. Auch dieses Verhalten spricht gegen die RIBBERTSche Auffassung von der primären Degeneration der Epithelien; es steht jedoch im Einklang mit der von uns und anderen angenommenen Epithelneubildung, welche dem Gewebe den jugendlichen Charakter verleiht. Zu erwähnen ist noch, daß die neugebildeten, kleinen Bläschen und soliden Zellhaufen aus mehr kubischen oder polyedrischen Epithelien zusammengesetzt sind.

Gibt es nun auch Basedowstrumen, in denen durchwegs regelmäßiges, einschichtiges, meist zylindrisches Epithel angetroffen wird, so ist doch entschieden die Zahl derjenigen Strumen größer, in denen das Epithel da und dort seine absolute Regelmäßigkeit aufgegeben hat. Schon beim Zylinderepithel äußert sich dies in sehr ungleicher Größe und Stellung der Kerne, einzelne können dem Lumen nahe gerückt sein, während andere den basalen Teil der Zelle einnehmen. Dann aber zeigt sich an vielen Stellen, manchmal fast in der ganzen Schilddrüse, eine wirkliche, nicht nur auf Flachschnitten beruhende Mehrschichtigkeit des Epithels, welche bei kleinen Bläschen zu vollständiger Ausfüllung des Lumens, bei größeren zur Abstoßung der oberflächlichen, schon gelockerten

Zellen führt. In solchen Epithelrasen sind die einzelnen Zellen polyedrisch oder rundlich und ganz besonders tritt hier die Ungleichheit der Kerne nach Größe und Chromatingehalt hervor. Sehr viele Kerne sind klein und pyknotisch, ähnlich Lymphozytenkernen, während andere groß und bläschenförmig, manche freilich auch groß und verklumpt sind. Einzelne Riesenkerne mit dem 3—4-fachen Durchmesser eines normalen Kernes sind keine allzu große Seltenheit. Auch in der Form der Kerne kann sehr große Mannigfaltigkeit herrschen, nämlich manche pyknotische Kerne auch länglich, zackig oder lappig aussehen. Da das Protoplasma solcher Zellen oft auch stärker färbbar erscheint, so wird man ASKANAZY zustimmen können, wenn er die Vitalität der in gesteigertem Maßstab produzierten Epithelien als geschwächt erachtet.

ROUSSY und CLUNET haben neuerdings auf die schon von ASKANAZY, A. KOCHER und PETTAVEL gesehenen eosinophilen Zellen hingewiesen, welche bald ganze Inseln bilden, bald in den Epithelbesatz eines Bläschens einzeln oder zu mehreren eingefügt sind. Es handelt sich um scharf begrenzte Epithelien, deren Protoplasma dunkel und fein gekörnt, seltener vakuolär erscheint und deren Kerne teils klein und pyknotisch, teils sehr groß und blaß und oft mannigfaltig geformt sind. Sie stellen keineswegs, wie ROUSSY und CLUNET meinen, eine Besonderheit der Basedowstruma dar, sondern finden sich auch in anderen Strumen (z. B. im großzelligen Adenom). Ihre Bedeutung ist noch unklar, sie lassen sich aber den eosinophilen Epithelien der Parathyreoidea und Hypophyse an die Seite stellen und sind vielleicht alternde Zellen, wenigstens nach der Beschaffenheit ihrer Kerne zu schließen.

Wenden wir uns dem Inhalt der Bläschen zu, so ist die typische Basedowstruma durch eine Verminderung oder zum mindesten eine Verflüssigung des Kolloids charakterisiert. A. KOCHER spricht sich dahin aus, daß eine Verminderung des Kolloids zum Basedow gehört und in keinem ausgesprochenen schweren Krankheitsfalle fehlt.

Der Schwund des Kolloids geht manchmal soweit, daß ganze Läppchen überhaupt kein deutlich färbbares Sekret mehr enthalten. Oder es sind die Lichtungen der Bläschen und Schläuche nur zum Teil mit homogenem Kolloid gefüllt, wobei letzteres sich vom Epithel stark zurückgezogen hat und zahlreiche Randvakuolen aufweist. Hier und da wird der Bläscheninhalt erst bei starker Vergrößerung in Form von feinen Körnchen oder netzförmig angeordneten Fäden sichtbar. Vor allem aber fällt die Veränderung in der Konsistenz des Kolloids auf, welche sich aus dem geringen Glanz und der schwachen Färbbarkeit ergibt. Die Eosinophilie ist bedeutend vermindert, und zwar hauptsächlich in den Randteilen des Follikelinhalts, während hier und da in der Mitte noch kleine und größere Schollen von stark glänzendem, dunkelrot gefärbtem Kolloid aus früherer Zeit liegen geblieben sind (Abb. 114). Sogar basophile Schollen können wie verloren in dem sonst fast farblosen Sekret schweben, ich habe aber an ihnen öfters ganz unregelmäßige, zackige Umrisse gesehen, die darauf hindeuten, daß auch sie dem Schicksal der Auflösung nicht entgehen. Je spärlicher und je dünner das Kolloid ist, desto geringer ist der Jodgehalt, der Phosphorgehalt hingegen ist vermehrt (A. KOCHER).

Einzelne Forscher (LUBARSCH, GREENFIELD) haben von einem mehr schleimartigen Sekret gesprochen, das an die Stelle des Kolloids treten soll, eine Ansicht, für die freilich die neueren Untersuchungen keine Stütze geliefert haben. Hingegen sei noch erwähnt, daß in neuester Zeit KRAUS auf den völligen Mangel an gerbsäurefestem Kolloid in der Basedowschilddrüse hinweist und hierin eine Ähnlichkeit mit der kindlichen Schilddrüse erblickt. Für eine qualitative Veränderung des Kolloids spricht auch die Angabe von TROELL, wonach der Follikelinhalt in Basedowstrumen bei der Heidenhainschen Färbung mit

Azokarmin-Mallory sich fast ausnahmslos blau färbt, während das Kolloid in gewöhnlichen, sog. atoxischen Strumen Rotfärbung zeigt. Nach NEUWEILER ist dies jedoch keine regelmäßige Erscheinung.

Zu der Veränderung des Kolloids tritt in sehr vielen Basedowstrumen eine vermehrte Desquamation des Epithels (Abb. 116) hinzu, welche an manchen Stellen zur völligen Ausfüllung des Lumens führt. Die Zellen lösen sich einzeln vom Epithelbelag ab — ganze Bänder sind wohl stets der Ausdruck kadaveröser Zersetzung — und gelangen in das dünnflüssige Kolloid, in welchem sie sich längere Zeit frei schwebend erhalten können, um dann schließlich in feinkörnigen Detritus zu zerfallen. Hierauf weisen die fetzige Beschaffenheit des Protoplasmas und die Pyknose der Kerne hin. Oft ist die Abstoßung

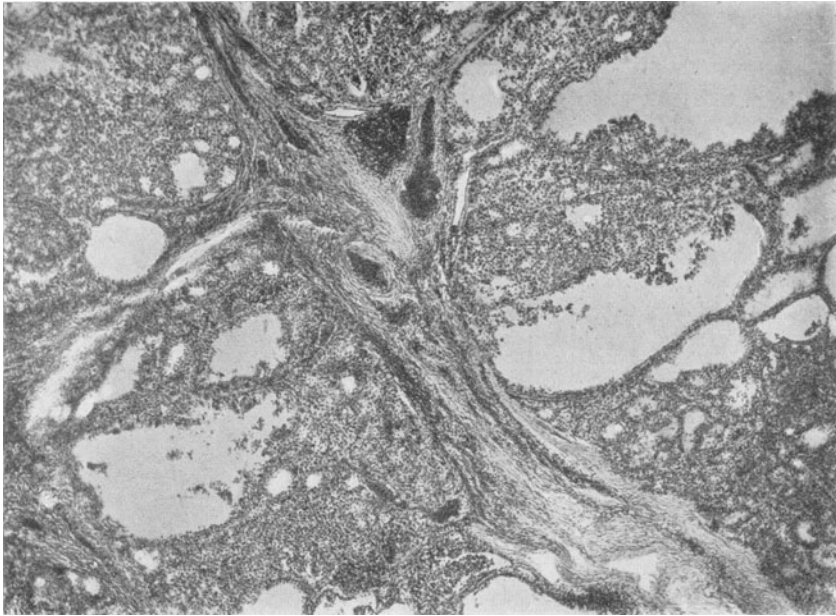


Abb. 116. Struma basedowiana mit einzelnen großen und zahlreichen kleinen Bläschen. Starke Desquamation des Epithels. Lymphozytenhaufen in den interlobulären Septen. (50fache Vergr.)

da besonders ausgesprochen, wo das Epithel infolge stärkerer Wucherung unregelmäßig mehrschichtig geworden ist. Hier ist dann meistens auch das Kolloid besonders spärlich. Man gewinnt den Eindruck, daß die Epithelneubildung überstürzt ist und absterbende Zellen in großer Zahl abgestoßen werden, ohne daß noch normales Sekret gebildet werden kann. GUILLEBEAU hat diese Bilder letzthin so ausgelegt, daß die abgestoßenen Epithelien ein Ferment liefern, welches aus Blutserum Schilddrüsensekret herstellt. Das Ferment soll nun im Überschuß in die Blutbahn übertreten, wofür eine freilich rein hypothetische und den Tatsachen nicht entsprechende Kapillarahypoplasie verantwortlich gemacht wird, welche den Übergang des Blutserums in das Follikellumen verhindern soll.

Erwähnt sei noch, daß ich in einer Basedowstruma an einzelnen Stellen auch polymorphkernige Leukozyten im Lumen der Bläschen angetroffen habe, was auch von MAC CALLUM erwähnt wird.

Was das Verhalten des Stromas betrifft, so sind die neueren Autoren darin einig, daß eine Vermehrung des Bindegewebes nicht zum Bilde der Basedowstruma gehört. Wenn RENAUT von einer „Cirrhose hypertrophique thyroïdienne“ spricht (ähnlich ALARMATINE), so kann dies höchstens für Basedowfälle von langer Dauer zutreffen, in welchen ein Teil des Parenchyms atrophiert ist. MAC CALLUM legt allerdings auch Gewicht auf das dichtere Stroma, sein Befund wird aber von MARINE und LENHART dahin gedeutet, daß hier die Erschöpfung der Epithelzellen soweit vorgeschritten ist, daß eine Sklerose sich anschließt. Auf keinen Fall ist letztere in frischen Basedowfällen zu finden. Auch EWING verlegt die Fibrose in die Endstadien der Krankheit.

Auffallend ist bei vielen Basedowstrumen die starke Füllung der Kapillaren, welche wohl der histologische Ausdruck der während des Lebens vorhandenen arteriellen Hyperämie ist. Sie ist manchmal in den Papillen und polsterförmigen Erhebungen besonders ausgesprochen und hängt hier wohl mit der lebhaften Epithelwucherung zusammen. Andererseits kann die Hyperämie auch völlig fehlen, namentlich wenn Unterbindungen der Arterien vorangegangen sind. Die größeren Blutgefäße zeigen keine nennenswerten Veränderungen, jedenfalls ist eine stärkere Sklerose der Arterien kein Kennzeichen der Basedowstruma, da andere Strumen aus den gleichen Altersklassen dieselben Intimaverdickungen in den Arterien aufweisen. Von manchen Forschern (ASKANAZY, FARNER, MAC CALLUM u. a.) wird auf die Erweiterung der Venen hingewiesen.

Die Lymphgefäße der Basedowstruma sind nach meinen eigenen Erfahrungen und denjenigen anderer Untersucher (ASKANAZY, FARNER, L. R. MÜLLER) hier und da mit jener homogenen Masse gefüllt, in der man Kolloid vermutet, besonders reichlich ist dieselbe jedoch nicht, und ich habe in manchen Basedowstrumen vergeblich danach gesucht. Von RENAUT wird ein Untergang der intralobulären Lymphgefäße behauptet.

Zu den wichtigen Merkmalen der Basedowstruma wird das Auftreten von Lymphozytenhaufen im Stroma gezählt. Schon älteren Forschern wie ASKANAZY, FARNER, FR. MÜLLER sind Rundzelleninfiltrate in den bindegewebigen Septen aufgefallen, doch hat erst MAC CALLUM Lymphknötchen mit Keimzentren als einen wichtigen Bestandteil der Basedowstruma beschrieben. Ihr Vorkommen wurde von den meisten späteren Autoren bestätigt (A. KOCHER, SIMMONDS, v. WERDT, ZANDER, OEHLER, PETTAVEL, ROUSSY und CLUNET, VOGEL, MARINE und LENHART), doch gehen die Ansichten über ihre Häufigkeit beträchtlich auseinander. Während A. KOCHER und SIMMONDS Lymphozytenhaufen in etwa 80% aller Basedowstrumen und TROELL in über 90% antrafen, sind sie nach E. FRAENKEL und LUBARSCH recht selten und nach v. WERDT nur in ungefähr der Hälfte der Fälle von typischem Basedow vorhanden und in atypischen Fällen noch weit spärlicher. Bei letzteren gibt auch SIMMONDS nur einen Prozentsatz von 16 an. Ich selbst habe bei Basedowstrumen, welche das oben beschriebene typische Bild darboten, die Lymphozytenhaufen nur selten vermißt und finde sie in 91% aller Fälle (74 von 81 Strumen); doch sind sie manchmal spärlich und nicht in jedem Schnitt zu finden. Im allgemeinen habe ich wie A. KOCHER und SAUER um so mehr Lymphozytenhaufen gefunden, je unregelmäßiger das Epithel und je spärlicher das Kolloid in den Bläschen ist.

Die Lymphozytenhaufen, die bald ganz klein, bald von gewaltiger Größe sind, finden sich mit Vorliebe in den Knotenpunkten der interlobulären Septen, greifen aber nicht selten auch auf die Randteile der Läppchen über oder liegen ausschließlich in den Läppchen, wo sie die Drüsenbläschen verdrängen. GOORMAGHTIGH spricht sogar von Phagozytose der Epithelien durch Lymphozyten, wobei gerade die frisch differenzierten und vermehrt funktionierenden Bläschen zugrunde gehen sollen. Bald handelt es sich um ganz unregelmäßig

begrenzte, verschieden geformte Häufchen, in denen meistens auch Plasmazellen als Begleiter der Lymphozyten auftreten, bald um typische runde Lymphfollikel mit Keimzentren (Abb. 117), in welchen Lymphoblasten und Retikulumzellen deutlich zu erkennen sind. Es gibt Basedowstrumen, in denen bei etwa 80facher Vergrößerung fast in jedem Gesichtsfeld Lymphfollikel zu sehen sind.

Wir können also mit SIMMONDS und anderen Autoren als die Merkmale der typischen Basedowstruma folgende nennen: Polymorphie der Bläschen mit Wucherung und Desquamation des Epithels, Verminderung und Verflüssigung des Kolloids, lymphatische Herde im Stroma. Sind diese Merkmale in ihrer Gesamtheit vorhanden, so wird nach

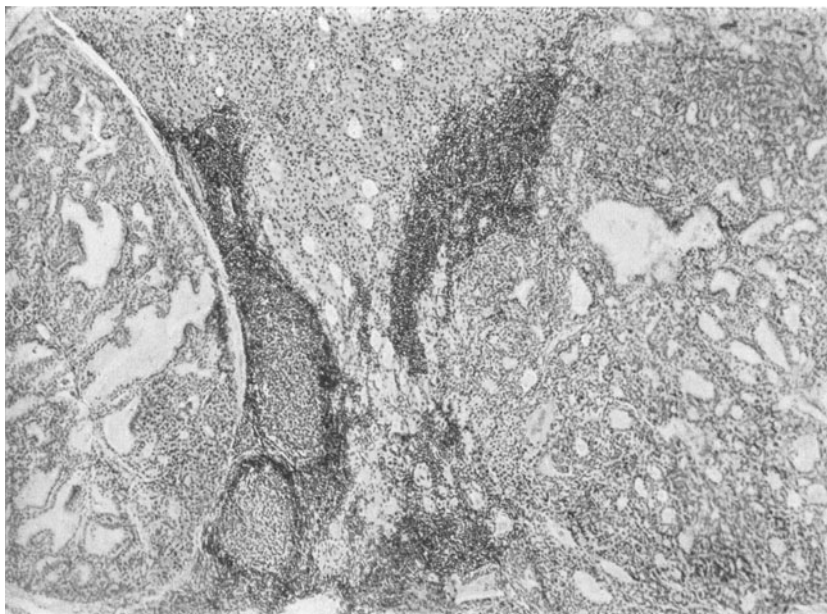


Abb. 117. Struma basedowiana mit polymorphen, größeren und runden, kleinen Bläschen. Lymphfollikel mit Keimzentren. (Vergr. 45fach.)

meiner Erfahrung die klinische Beobachtung der aus dem histologischen Befund gestellten Diagnose kaum jemals unrecht geben.

Doch darf man nun umgekehrt nicht erwarten, daß alle klinisch ausgesprochenen Basedowfälle sich histologisch in dem eben geschilderten typischen Bild verraten und noch viel weniger gilt dies von all den klinisch unscharf umschriebenen Formen, welche als *formes frustes* oder *Basedowoid* bezeichnet werden und nur durch einzelne Symptome, am häufigsten Tachykardie, eine entfernte Ähnlichkeit mit dem *Morbus Basedowii* besitzen. Es können hier nicht nur einzelne der oben genannten Merkmale fehlen, sondern es liegt hier und da sogar das Bild der diffusen Kolloidstruma vor. Da solche Strumen zuerst von FARNER und HAEMIG in der Schweiz gesehen wurden, so war man lange Zeit geneigt, sie auf die vorherige Ausbildung einer endemischen Kolloidstruma zu beziehen und sie deshalb der *Struma basedowificata* zuzurechnen, doch dürfte diese Annahme nicht mehr zutreffen, seit SIMMONDS ganz gleiche Befunde aus endemiefreien Gegenden verzeichnet hat. SIMMONDS geht sogar so weit, zu

behaupten, daß histologisch nachweisbare Veränderungen der Kolloidsubstanz nicht selten völlig fehlen. Demgegenüber hält A. KOCHER daran fest, daß die Zeichen der Verflüssigung des Kolloids stets entdeckt werden können, und nach meinen Erfahrungen sind auch Epithelwucherungen nach Art der SANDERSONschen Bilder etwas häufiges. Dazu kann noch die Anwesenheit von lymphatischen Herden einen Fingerzeig geben. Aber es ist klar, daß diesen Befunden irgend etwas Charakteristisches nicht zukommt, da sie in gleicher Weise in Strumen ohne jegliche klinische Zeichen von Basedow angetroffen werden können.

Größere Mengen Kolloid finden sich nach MARINE und LENHART, A. KOCHER häufig bei gebesserten und geheilten Basedowfällen, sie können aber auch auf dem Höhestadium der Erkrankung vorhanden sein. Je reichlicher und je kompakter das Kolloid ist, desto größer ist im allgemeinen der Jodgehalt der Struma (A. KOCHER). Allerdings ist die Menge des Jods sehr stark von einer allfälligen therapeutischen Jodzufuhr abhängig. Ein Übermaß in der Jodzufuhr verstärkt im allgemeinen die Degeneration des Epithels. Andererseits zeigen die günstigen Ergebnisse, die E. NEISSER, LOEWY und ZONDEK mit sehr kleinen Joddosen erzielt haben, daß bei einer derartigen Therapie allein der kolloidspeichernde Anteil der Jodwirkung ohne den raschen Abbau des Drüsengewebes zur Geltung kommen kann.

II. Die Struma basedowificata.

Wenn auch entschieden zugegeben werden muß, daß der Morbus Basedowii in dem Gebiet einer Kropfendemie seltener vorkommt als in kropffreien Ländern, so ist doch andererseits die Basedowsche Krankheit bei vorher Kropfigen (sekundärer Basedow nach HOLST) keine allzu große Seltenheit. Freilich zeichnen sich gerade diese Fälle in ihrer Mehrzahl durch einen leichteren Verlauf und eine günstigere Prognose aus (KLOSE) und besonders rekrutiert sich gerade das große Heer der „formes frustes“ aus kropfverseuchten Gegenden. Rechnet man hierher noch die Störungen, welche das thyreotoxische Kropfherz (KRAUS) verursacht, so wird man mit Fug und Recht behaupten dürfen, daß wenigstens einzelne Ausschnitte aus dem Bild der Basedowschen Krankheit den endemischen Kropf recht häufig begleiten.

Nun können natürlich alle anatomischen Formen des endemischen Kropfes der Entwicklung des Morbus Basedowii vorangehen, wobei wiederum das Alter und die Jodzufuhr einen großen Einfluß auf die Gestaltung der histologischen Struktur ausüben. Treten Basedowsymptome schon im späteren Kindesalter oder zur Zeit der Pubertät auf, so wird sich histologisch schon vorher in der Regel eine Struma diffusa parenchymatosa vorfinden, und es werden sich dann die Basedowveränderungen in gerader Linie an die Wucherungsvorgänge der vorher ausgebildeten Struma anschließen, nur noch ergänzt durch stärkere Epitheldesquamation, Kolloidverflüssigung und Lymphozyteninfiltrate. Besteht jedoch vorher eine diffuse Kolloidstruma, die z. B. durch übermäßigen Jodgebrauch hervorgerufen wurde, oder tritt der Basedow im Anschluß an eine Schwangerschaft auf, so ist histologisch auch noch ein starker Anklang an das Bild der Struma diffusa colloides zu erwarten, wobei freilich durch Kolloidverflüssigung, Epithelwucherung, Desquamation und Lymphozytenansammlung auch hier Übergänge zum klassischen Bild der Basedowstruma geschaffen werden können. Nach HELLWIG gibt die diffuse Kolloidstruma geradezu den Boden für die Entwicklung der Basedowstruma ab, was jedoch sicher nur für einen Teil dieser Strumen zutrifft. Jedenfalls nicht für den ruhenden Typus, sondern nur für die Kolloidstrumen mit lebhafter Epithelwucherung in Form

der Sandersonschen Bilder. Die letzteren werden von HOLST, der sie als beginnende Adenome deutet, für die Basedowifikation allein verantwortlich gemacht, was meines Erachtens durchaus nicht richtig ist. Leichtere Grade von Hyperthyreose sind bei der proliferierenden diffusen Kolloidstruma sicher eine häufige Erscheinung. Doch können diffuse Kolloidstrumen mit und ohne Basedow histologisch genau gleich aussehen.

Am schwierigsten sind die Fälle zu beurteilen, bei welchen sich der Basedow auf eine oft schon jahrelang bestehende Struma nodosa aufpropft. Es gibt freilich Fälle mit multiplen Adenomknoten, welche ohne weiteres histologisch als Basedowstrumen zu erkennen sind, da hier das Gewebe zwischen den Knoten die typischen oben genannten Merkmale aufweist. Ja, auch die Knoten selbst können, namentlich wenn sie spärlich und klein sind, in ganz ähnlicher Weise reagieren wie das eigentliche Drüsenparenchym. Nach A. KOCHER sollen sogar größere Knoten Epithelwucherung, Desquamation und Kolloidverflüssigung aufweisen und somit im Sinne der diffusen Basedowstruma verändert sein, allerdings sollen nur die peripheren, gut vaskularisierten Teile in dieser Weise umgewandelt werden. Doch darf meines Erachtens auf derartige Bilder kein allzu großes Gewicht gelegt werden, da sie hundertmal auch in Adenomen ohne jegliche Zeichen von Basedow vorkommen. Erst dann, wenn sie gleichzeitig mit entsprechenden Veränderungen im Schilddrüsengewebe auftreten, wird man sie auf die Basedowifikation zurückführen dürfen. Die von TROELL angegebene Veränderung des Kolloids (s. S. 375) ist jedenfalls für basedowifizierte Adenome nicht charakteristisch, und das Vorkommen von Schlußleisten im Epithel ist nach TROELLS eigenen Angaben nicht regelmäßig.

Nun aber gibt es Basedowfälle mit knotigen Kolloidstrumen, bei welchen die histologische Untersuchung außer geringfügigen, polsterförmigen Epithelwucherungen kaum eine leise Andeutung von Basedowmerkmalen ergibt, bei wieder anderen Fällen begegnen wir tubulären und kleinfollikulären Adenomen, welche ebenfalls gar nichts für Basedow Charakteristisches aufweisen. Dabei können hier die Knoten so groß sein, daß zwischen ihnen nur atrophische Reste von Schilddrüsengewebe übrig geblieben sind. Hier steht also die histologische Diagnose des Morbus Basedowii völlig in der Luft. Da aber solche Fälle klinisch sogar als schwerer Basedow auftreten können — ich habe selbst derartige Strumen untersucht — so bleibt nichts anderes übrig, als den Adenomen eine Funktion und damit auch eine gewisse Rolle in der Pathogenese des Morbus Basedowii zuzugestehen. In neuerer Zeit wird namentlich von amerikanischen Autoren (GOETSCH, PLUMMER, WILSON, BOOTHBY u. a.) betont, daß Adenome Basedowsymptome auslösen können: thyreotoxisches Adenom. Doch sind PLUMMER und WILSON der Meinung, daß hier kein echter Basedow, sondern nur eine Hyperthyreose vorliege, denn ersterer sei stets durch primäre Hypertrophie und Hyperplasie des Schilddrüsengewebes charakterisiert. HOLST meint, daß junge Adenomknoten oder frische Wachstumszentren in älteren Knoten schon an und für sich zum sekundären Basedow führen können, jedoch trifft dies jedenfalls nur für die norwegische Kropfendemie und nicht für die der Alpenländer zu.

Die Lymphozyteninfiltrate sind in der Struma basedowificata entschieden viel seltener als in der typischen diffusen Basedowstruma, ich finde sie nur in 43%, also nur halb so oft wie in der Struma basedowiana, aber immerhin noch häufiger als bei gewöhnlicher Struma nodosa.

Eine besondere Form der Struma basedowificata ist noch der gerade in neuerer Zeit recht häufig beobachtete Jodbasedow (TH. KOCHER), der bei starkem Jodgebrauch auf dem Boden der endemischen Struma auftritt. Diese Kröpfe zeichnen sich durch ihren abnorm hohen Jodgehalt aus (TOBLER). Histologisch zeigt ein Teil der Strumen, bei welchen das klinische Bild des Jodbasedow

vorliegt, erhebliche Epithelwucherung mit zylindrischen Zellen, Papillen oder Polstern und Verflüssigung des Kolloids, also deutliche Zeichen der Basedowifizierung von vorher bestehenden meist knotigen Kolloidkröpfen, während bei einem anderen Teil dieser Fälle der Kropf nicht von einer gewöhnlichen diffusen oder nodösen Kolloidstruma zu unterscheiden ist. Bei den basedowifizierten Kröpfen können allerdings daneben auch die Zeichen des Parenchymuntergangs mit sekundärer Lymphozyteninfiltration, die bis zum Bilde der chronischen Thyreoiditis fortschreiten kann (REIST), sehr ausgesprochen sein.

Hier sei nur noch kurz erwähnt, daß Basedowsymptome sich auch bei bösartigen (primären und metastatischen) Geschwülsten der Schilddrüse entwickeln können (Lit. bei MORI) und daß nach KLOSE auch in diesem Fall eine Basedowifikation vorliegt, die freilich nicht das Tumorgewebe betrifft — dies ist bei metastatischen Geschwülsten in der Schilddrüse von vornherein ausgeschlossen —, sondern das übriggebliebene Schilddrüsengewebe. In ähnlichem Sinne kann sich klinischer Basedow bei Schilddrüsentuberkulose (Lit. bei UEMURA), Syphilis, einfacher Thyreoiditis und Strumitis (DE QUERVAIN, PLETNEW, WALKO) ausbilden, wobei freilich in jedem einzelnen Falle zu entscheiden ist, ob eine rein zufällige Verknüpfung beider Affektionen vorliegt oder ein ätiologischer Zusammenhang zwischen den betreffenden Veränderungen und den Basedowerscheinungen angenommen werden darf. Auch Schußverletzungen der Schilddrüse können bei besonders veranlagten Individuen Basedowsymptome auslösen (WERTHEIMER).

III. Bedeutung und Funktion der Basedowstruma.

Aus dieser Zusammenstellung der pathologisch-anatomischen Befunde geht hervor, daß es eine einheitliche, für alle Fälle charakteristische Veränderung der Schilddrüse beim Morbus Basedowii nicht gibt. Dennoch wäre es falsch, daraus den Schluß zu ziehen, daß der Schilddrüse in der ganzen, noch viel umstrittenen Pathogenese des Morbus Basedowii nun eine rein passive Rolle zufalle und daß nur das Gefäßsystem der Schilddrüse in Mitleidenschaft gezogen sei. Die alte Theorie von der Struma vasculosa befriedigt schon deshalb nicht, weil sie die bei vielen Basedowfällen angetroffenen Veränderungen des Schilddrüsengewebes ganz unberücksichtigt läßt. Ja wir können sagen, daß selbst diejenigen Forscher, welche die Struma beim Morbus Basedowii gewissermaßen nur als Glied einer Seitenkette auffassen, doch wenigstens eine Störung in der Funktion der Schilddrüse zugeben und damit die Bedeutung der Basedowstruma für das klinische Bild anerkennen.

Ist es nun möglich, die Art der funktionellen Störung aus dem histologischen Bild näher zu bestimmen? Hier haben wir uns daran zu erinnern, daß der Sekretionszustand gerade bei der Schilddrüse sehr schwer zu beurteilen ist, da ein und dasselbe Bild verschiedenes bedeuten und z. B. der geringe Kolloidgehalt der Basedowstruma sowohl auf vermehrte Resorption als auch auf verminderte Sekretion des Kolloids zurückgeführt werden kann. Die in typischen Basedowstrumen vorhandene Verflüssigung des Kolloids, auf die besonders A. KOCHER hingewiesen hat, läßt jedoch zum mindesten den Schluß zu, daß das früher sezernierte und aufgespeicherte Kolloid der Resorption anheimfällt und in den Blutkreislauf übergeht. Die leichtere Resorbierbarkeit des Basedowkolloids soll nach KOTMANN darauf beruhen, daß dasselbe viel stärker dispers ist als gewöhnliches Kolloid. Auch darf wohl angenommen werden, daß das Epithel der Bläschen und Schläuche, so lange es einschichtig ist und unveränderte Kerne aufweist, funktionstüchtig ist, und da nun Kolloid gar nicht oder nur in geringen Mengen im Lumen der Bläschen gespeichert wird, so wird das Sekret wohl

zum größten Teil direkt in die Lymph- und Blutgefäße übertreten. Dabei ist zu bedenken, daß durch die Neubildung von Drüsenepithelien, die Papillen- und Polsterbildung die sezernierende Fläche in der Drüse ganz bedeutend vergrößert wird. Nach RAUTMANN wären sowohl die Sekretion wie die Resorption gesteigert, die resorbierende Epithelfunktion soll jedoch stärker als die sezernierende sein. In ähnlicher Weise nimmt BREITNER eine gesteigerte Abfuhr und vermehrte Produktion (hypertrophisch-hyperrhoische Struma) oder auch letztere allein als charakteristische Veränderung der Basedow-Schilddrüse an. In letzterem Falle aber müßte im Sinne von BENSLEY die Sekretion fast ausschließlich direkt in die Lymph- oder Blutbahn erfolgen. Endlich läßt sich die hochgradige arterielle Hyperämie als Zeichen einer erhöhten Funktion deuten. Dies sind die wesentlichsten Punkte, welche sich für die hauptsächlich von MOEBIUS, TH. KOCHER und OSWALD vertretene Theorie der Hyperthyreose verwerten lassen, sofern man vom klinischen Bild ganz absieht und nur die Histologie der Basedowstruma berücksichtigt.

Nun aber ist bei manchen Basedowstrumen die Veränderung des Parenchyms der Art, daß man eine vermehrte Sekretion, und sei sie auch unmittelbar nach der Lymphbahn gerichtet, nicht mehr behaupten darf, ohne den Tatsachen Zwang anzutun. Es sind dies diejenigen Fälle, welche fast in der ganzen Schilddrüse ein mehrschichtiges, zum guten Teil abgestoßenes Epithel mit schwer veränderten, meist pyknotischen Kernen aufweisen. Die eingestreuten Riesenkerne bedeuten wohl nur einen verfehlten Versuch zur Regeneration. Auch das Protoplasma nähert sich mit seiner starken Färbbarkeit und feinkörnigen Beschaffenheit dem Zustand nekrotischer Zellen, und statt einer vermehrten Sekretion muß hier aus dem histologischen Bild eine verminderte Zellfunktion gefolgert werden. Kommt bei solchen Fällen noch eine Wucherung des Stromas hinzu, so wird es durchaus verständlich, daß das klinische Bild des Morbus Basedowii schließlich in dasjenige des Myxödems ausmünden kann, worauf ganz besonders englische und amerikanische Forscher (ORD, MARINE und LENHART, EWING) hingewiesen haben. Die Erschöpfung der Drüse ist das Ende vom Liede.

Neben der Vermehrung der Sekretion, die beim Basedow vor allem aus klinischen Gründen, wegen des bekannten Antagonismus zum Myxödem, in den Vordergrund gestellt worden ist, haben einige Autoren auch eine qualitative Veränderung der Schilddrüsentätigkeit, eine Dysthyreose, in Erwägung gezogen (LUBARSCH, KLOSE, SUDECK, HOLST). Auch MOEBIUS nimmt an, daß die Schilddrüse nicht nur zuviel sezerniere, sondern auch ein fehlerhaft zusammengesetztes Sekret abgebe, und E. KRAUS erblickt die „Dysfunktion“ in dem ausschließlichen Vorhandensein des fuchsinophilen, auffallend dünnen Kolloids, während gerbsäurefestes Kolloid fehlt. Ebenso tritt TROELL auf Grund der von ihm festgestellten Kolloidveränderungen für eine Dysthyreose ein. Es scheint mir aber, daß wir über die normalen Sekretionsprodukte der Schilddrüse noch viel zu wenig unterrichtet sind, um eine qualitativ veränderte Funktion rein aus dem histologischen Bild zu erschließen, denn was wir auf diese Art erkennen können, läßt sich teils als vermehrte Kolloidausfuhr, vielleicht mit vermehrter Sekretion von seiten des Epithels, teils als Degeneration des Epithels mit verminderter Sekretion deuten. Auch A. KOCHER ist der Meinung, daß die Funktionsstörung in der Schilddrüse sehr zusammengesetzter Natur ist und daß es keinen Sinn hat, sich über Hyperthyreose oder Dysthyreose zu streiten.

Nun ist freilich die Annahme einer Dysthyreose nicht bloß vom morphologischen, sondern auch vom klinisch-chemischen Standpunkt aus verteidigt worden. So haben KLOSE, LAMPÉ und LIESEGANG die Theorie aufgestellt, daß die Basedowstruma nicht mehr imstande sei, das mit der Nahrung aufgenommene Jod in Jodthyreoglobulin umzuwandeln und als solches auf-

zuspeichern. Statt dessen wird das Basedowjodin gebildet und an den Körper abzugeben, ein Sekret, das dem anorganischen Jod viel näher steht als dem Thyreoglobulin. Diese Forscher stützen ihre Auffassung auf Tierversuche, wonach es gelingt, bei durch Inzucht besonders veranlagten Hunden (Foxterriers) durch Injektion von Preßsaft aus Basedowstrumen einen ausgesprochenen Basedow zu erzeugen, während der Preßsaft aus normalen Drüsen oder gewöhnlichen Kröpfen keine solche Wirkung entfaltet. Letzteres wird freilich von BARUCH bestritten. In ähnlicher Weise wie KLOSE stellt sich auch MARIMON vor, daß das im Blut kreisende Jod in der Schilddrüse nicht aufgespeichert werden könne, nur schließt der Autor hieraus auf eine Hypothyreose, indem er zugleich mitteilt, daß Injektion von Schilddrüsenpreßsaft bei thyreoidektomierten Hunden Basedowsymptome erzeugen könne.

Aber abgesehen davon, daß nach A. KOCHER auch die Basedowstruma auf Jodbehandlung mit Speicherung von jodreicherem Kolloid reagieren kann und daß nach OSWALD in der Basedowstruma das Jod an das Thyreoglobulin gleich fest gebunden ist wie in der normalen Drüse, gehen diese Anschauungen an der Tatsache vorüber, daß in der Basedowschilddrüse doch eine sehr erhebliche Neubildung von Drüsengewebe stattfindet. Diese Neubildung wird höchstwahrscheinlich durch einen vermehrten funktionellen Reiz hervorgerufen, und ein solcher würde jedenfalls nicht zu einer Dysthyreose führen. Daß die von WALTER und HOSEMANN ausgeführten Experimente zum Beweis einer Dysthyreose nicht ausreichen, hat schon OSWALD hervorgehoben. Auch die experimentelle Prüfung von Extrakten aus Basedowstrumen (SCHÖNBORN, SCHULTZE, PÄSSLER, GLEY, PFEIFFER, OSWALD) hat nichts ergeben, das von der Wirkung normaler Drüsen oder gewöhnlicher Kröpfe abweichen würde. Ferner zeigt die Basedowstruma im Kaulquappenversuch zwar eine verschieden starke, aber mit derjenigen des normalen Schilddrüsenorgans qualitativ übereinstimmende Wirkung (WEGELIN und ABELIN). Und endlich ist im ASHERSchen Rattenversuch nicht bloß die Basedowstruma selbst sehr stark wirksam, sondern auch das Schilddrüsenvenen- und Armvenenblut enthält gegenüber gewöhnlichen Kröpfen eine viel stärker wirksame Substanz (DE QUERVAIN).

Vorderhand können wir wohl so viel sagen, daß gewisse histologische Bilder der Basedowstruma für vermehrte Sekretion sprechen, an die sich jedoch ein Stadium der verminderten Funktion anschließen kann. Darüber hinaus noch eine qualitativ veränderte Funktion anzunehmen, ist meiner Meinung nach zum mindesten verfrüht und histologisch noch ungenügend begründet.

Auch darüber, ob der typischen Basedowstruma bestimmte andere Veränderungen der Schilddrüse vorangehen, ob es also eine Organdisposition für die Entwicklung der Basedowstruma gibt, läßt sich nur schwer ein Urteil fällen. Man hat hier sogar auf angeborene Eigentümlichkeiten der Drüse zurückgreifen wollen, z. B. meint KRASNOGORSKI, daß kongenitale Strumen mit Hyperplasie des Parenchyms später zu Hypersekretion neigen. Hiermit berührt sich die Anschauung RAUTMANNS, der die Basedowstruma mit dem kindlichen, epithelreichen Typus der Schilddrüse vergleicht, jedoch den Ausbruch der Krankheit auf einen Rückfall in den infantilen Typus erst nach der Pubertät zurückführt. In neuester Zeit hingegen vertritt HELLWIG die Ansicht, daß besonders die Struma diffusa colloidosa zu Basedow disponiere, da sie klinisch mit Hyperthyreose einhergehe. Dem widerspricht freilich TH. KOCHERS Ausspruch, daß Kolloidkröpfe sogar einen gewissen Schutz gegen die Basedowsche Krankheit abzugeben scheinen. Doch gibt auch A. KOCHER, der eine größere Anzahl von Frühfällen untersucht hat, zu, daß sehr viele Basedowstrumen früher eine kolloide Hyperplasie dargeboten haben, während bei anderen ein mehr parenchymatöser,

kleinfollikulärer Strumatypus wahrscheinlich seit der Pubertätszeit vorhanden ist. Endlich können auch histologisch annähernd normale, nicht vergrößerte, aber sehr jodreiche Drüsen mit Epitheldesquamation und Lymphozytenherden zu Basedow disponiert erscheinen. Hieraus scheint hervorzugehen, daß zwar öfters die Schilddrüse schon vor Ausbruch der Krankheit strumös gewuchert ist, daß aber eine histologisch gut gekennzeichnete und einheitliche Organ-disposition für Basedow nicht nachweisbar ist. Am ehesten könnte in kropffreien Gegenden durch Untersuchung von Schilddrüsen in gewissen Familien, in denen Basedowfälle vorgekommen sind, eine Einsicht in diese Frage gewonnen werden. Die von HOLST aufgestellte Hypothese, daß das Parenchym der Basedowstruma die Eigenschaften eines Geschwulstgewebes besitze und die Struma aus mehrfachen Wachstumszentren entstehe, führt uns auch nicht weiter, ganz abgesehen davon, daß die Wahrung des lappigen Baues gegen ein echtes Blastom spricht.

Noch ein Wort über die in der Basedowstruma auftretenden Lymphozytenhaufen. Über ihre Entstehung und Bedeutung ist schon viel gestritten worden. Am frühesten ist die Anschauung aufgetaucht, daß sie eine Teilerscheinung des bei Basedow häufigen Status lymphaticus seien (GIERKE, BORCHARDT). Aber da, wie wir früher gesehen haben, der einfache Status lymphaticus ohne lymphozytäre Infiltrate in der Schilddrüse einhergeht und andererseits in der Basedowstruma die Lymphozytenhaufen auch bei fehlendem Status lymphaticus auftreten, hat diese Ansicht den Boden verloren. Auch auf Jodmedikation (HEDINGER) können sie nicht beruhen, da sie auch ohne jegliche Jodtherapie angetroffen werden (A. KOCHER), und weiter sollen sie sich von einer exogen entstandenen, chronischen Thyreoiditis durch die mehr umschriebene, oft scharf abgezielte und von elastischen Fasern freie Anhäufung der Lymphozyten und die häufige Ausbildung von Keimzentren unterscheiden. Deshalb hat SIMMONDS die Hypothese aufgestellt, daß es sich um eine Reaktion auf das qualitativ wie quantitativ veränderte Sekret der Basedowstruma handle, und A. KOCHER hat sich dieser Meinung angeschlossen. Immerhin möchte ich den von v. WERDT vermuteten Zusammenhang mit dem Untergang des Drüsengewebes nicht für ganz unwahrscheinlich halten, denn die Lymphozytenhaufen treten, wie schon erwähnt, hauptsächlich in Basedowstrumen mit unregelmäßigem Epithel auf, wobei wahrscheinlich der überstürzte Verbrauch der Epithelien auch Stoffe frei werden läßt, welche Lymphozyten aus der Blutbahn anlocken und sie bis zur Bildung heterotoper Follikel weiterwuchern lassen. Meiner Meinung nach hat man sogar die Berechtigung, von entzündlichen Infiltraten zu sprechen, und zwar nähern sich die Befunde namentlich in denjenigen Fällen, welche keine scharf begrenzten Haufen aufweisen, oft sehr der chronischen Thyreoiditis, worauf auch die Plasmazellen hinweisen. Nur ist in der Basedowstruma die entzündliche Reaktion nicht durch eine von außen kommende Schädigung, sondern durch Stoffe, welche in der Drüse selbst frei werden, bedingt, ähnlich wie da, wo z. B. infolge Kreislaufstörungen (lokale Anämie) ein Gewebe ziemlich rasch untergeht.

Es hat freilich auch nicht an Stimmen gefehlt, welche die typische Basedowstruma als entzündliche Reaktion auf eine exogene toxische oder bakterielle Schädigung der Schilddrüse zurückführen wollten, und tatsächlich scheint ja diese Annahme ihre Berechtigung durch die nicht ganz seltenen Beobachtungen zu erhalten, wonach das klinische Bild des Basedow im Anschluß an eine akute Thyreoiditis auftreten kann. Aber der Beweis, daß in solchen Fällen das histologische Bild einer typischen Struma basedowiana vorliegt, steht noch aus, und zudem pflegen gerade beim genuinen Vollbasedow, d. h. bei klinisch und anatomisch typischen Fällen, irgendwelche toxisch-infektiöse Faktoren zu fehlen (CHVOSTEK). Auch die Hypothese der PONCETSchen Schule, daß die Basedow-

struma nichts anderes als eine hypersekretorische Schilddrüsenschwellung auf tuberkulös-toxischer Grundlage sei, entbehrt der soliden wissenschaftlichen Begründung, denn einerseits ist die Kropfbildung infolge einer Tuberkulose anderer Organe noch keineswegs erwiesen (REINHART, BRANDT) und andererseits werden wir sehen, daß autoptisch bei Basedowkranken, welche an der Schwere ihrer Krankheit gestorben sind, tuberkulöse Veränderungen eher seltener als beim übrigen Sektionsmaterial gefunden werden.

IV. Verhalten der übrigen Organe beim Morbus Basedowii und den Hyperthyreosen.

1. Epithelkörperchen.

Die Unabhängigkeit der Epithelkörperchen von der Schilddrüse, die uns schon bei der A- und Hypothyreose begegnet ist, finden wir bei der Basedowschen Krankheit bestätigt. Irgendwelche Veränderungen charakteristischer Art haben die erst in neuerer Zeit aufgenommenen Untersuchungen der Glandulae parathyroideae nicht ergeben (MAC CALLUM, PETTAVEL, IVERSEN, HOHLBAUM, AOYAGI). Die manchmal vermerkte Zunahme des Bindegewebes (MAC CALLUM) und die vermehrte Fettdurchwachsung (AOYAGI) sind bei allen möglichen anderen Krankheiten so häufig anzutreffen, daß ihnen eine Bedeutung nicht zukommt. RAUTMANN hat in seinen Fällen Hyperämie, eine spärliche Anzahl von eosinophilen Zellen und eine geringe Entwicklung des Fettgewebes gesehen und glaubt hieraus einen kindlichen Charakter der Epithelkörperchen herauslesen zu dürfen. Eine Verallgemeinerung dieses Befundes erscheint jedoch angesichts der entgegengesetzten Angaben anderer Autoren nicht berechtigt. Besonders sei noch erwähnt, daß nach MAC CALLUM die verschiedenen Zellarten in den gewöhnlichen Verhältniszahlen vertreten sind. Nach E. KRAUS sind die Epithelkörperchen sehr klein.

In einem Fall fand ich angegliedert an bindegewebige Züge rundliche Lymphozytenhaufen, ein Befund, der sich wohl den entsprechenden Bildungen der Schilddrüse an die Seite stellen läßt.

2. Thymus.

Neben der Schilddrüse ist in neuerer Zeit bei der Erörterung des Basedowproblems kein Organ so viel genannt worden wie die Thymus. Lange Zeit mißachtet, ist sie jetzt gewissermaßen an den zweiten Platz gerückt. Von einzelnen Forschern wird sie der Schilddrüse als ebenbürtig an die Seite gestellt oder sogar übergeordnet (thymogener Basedow).

Die von MARKHAM (1858) zuerst festgestellte und seither in einer großen Anzahl von Arbeiten (MOEBIUS, SOUPAULT, v. HANSEMANN, THORBECKE, GIERKE, RÖSSLE, CAPELLE, SCHRAUBE, BOIT, EWING, HART, MATTI, A. KOCHER, CAPELLE und BAYER, SIMMONDS, PETTAVEL, POENSGEN, KLOSE, v. HABERER, v. BIALY, HAMMAR u. a.) bestätigte Thymusvergrößerung ist tatsächlich ein so häufiger Befund beim Morbus Basedowii, daß an ihrer Bedeutung nicht mehr gezweifelt werden kann. Die am Sektionsmaterial festgestellte Häufigkeit der Thymusvergrößerung schwankt zwar zwischen etwa 20% (SCHULTZE) und 90% (HART), doch bewegen sich die Werte bei den allermeisten Untersuchern zwischen 50 und 90%. Macht man aber einen Unterschied zwischen den Fällen, welche an Komplikationen oder sekundären Krankheiten gestorben sind, und solchen, welche auf der Höhe der Krankheit unmittelbar im Anschluß an die Strumektomie ad exitum kamen, so ergibt sich für letztere allein ein viel höherer Prozentsatz. CAPELLE hat hier sogar 95% Thymusträger gefunden, eine Zahl, die allerdings von MATTI für übersetzt gehalten wird, da seine Statistik an einem erheblich größeren Material nur 76,5% ergab.

Da die meisten Basedowfälle Erwachsene betreffen, so ist natürlich bei erhaltener Thymus zweierlei möglich: Einfache Persistenz, besser Subinvolution (HAMMAR) oder Hyperplasie. Zur Entscheidung dieser Frage hat man zunächst auf Größe und Gewicht gegriffen, erstere ist jedoch bis jetzt in den wenigsten Fällen genau bestimmt worden, denn bei der großen Veränderlichkeit der Thymusform haben Angaben über Länge, Breite und Dicke einen geringen Wert und werden nur bei sehr hohen Zahlen eine Vergrößerung sicherstellen. Etwas besser steht es mit der Gewichtsbestimmung. Nur ist auch hier zu berücksichtigen, daß über das normale Gewicht der Thymus noch keine Einigkeit herrscht. Immerhin sind bei vielen Basedowfällen so hohe Thymusgewichte gefunden worden, daß schon sie allein eindeutig die Hyperplasie beweisen konnten. Jedenfalls ist man in den meisten Fällen, namentlich bei abgemagerten, erwachsenen Individuen, berechtigt, Gewichte von über

25 g in diesem Sinne auszulegen. Öfters sind Gewichte von 50–100 g beobachtet worden, und in einzelnen Fällen übersteigt das Thymusgewicht sogar diese Werte (PETTAVEL 110 g, CAPELLE 123 g, GEBELE 130 g).

Nun gibt uns aber auch die Gewichtsbestimmung noch nicht die gewünschte genaue Auskunft über die Menge des eigentlichen Thymusgewebes, das für die Funktion allein in Betracht fällt. Erst die mikroskopische Untersuchung schafft hier Klarheit, aber auch sie hat lange darunter gelitten, daß eine genaue Bestimmung von Mark, Rinde, Fett- und Bindegewebe nicht möglich war. So kam es, daß unter Mitschwingen des subjektiven Eindrucks selbst die ausgesprochene Hyperplasie sehr verschieden beurteilt wurde. Für einen Teil der Forscher (KOCH, WIESEL, SCHRIDDE) ist die Basedowthymus in der Regel durch eine Markhyperplasie gekennzeichnet, während andere (THORBECKE, GIERKE, RAUTMANN, MAC CALLUM, HOLST) in ihr eine Persistenz resp. eine Vergrößerung der kindlichen Thymus erblicken, wobei Rinde und Mark sich an der Hyperplasie beteiligen, was von SCHRIDDE als die Ausnahme hingestellt wird. v. HABERER, CAPELLE und BAYER hingegen finden eine wechselnde Beteiligung der Rinden- und Markelemente, und ebenso spricht POENGEN von einem nicht einheitlichen Bau der Thymus. HART unterscheidet 5 verschiedene Arten von Basedowthymus: 1. den Kindertypus, 2. die Markhyperplasie, 3. die Rinden- und Markhyperplasie, 4. die reine Rindenhyperplasie und 5. die teilweise Involution der persistenten oder hyperplastischen Thymus. PETTAVEL sah in einem Teil seiner Fälle ein annähernd normales histologisches Bild, während er in anderen Fällen deutliche Zeichen einer Altersinvolution (mehr oder minder reichliches Fettgewebe) traf, und zwar auch in Thyemen mit sehr hohem Gewicht. Infolgedessen glaubt er am ehesten an eine Reviszanz des Thymusgewebes, d. h. eine Hyperplasie in einem Organ, das schon zum Teil der Altersinvolution verfallen war. Endlich hat KLOSE zwischen einer rein quantitativen Thymusveränderung beim vorzugsweise thyreogenen Basedow und einer Epithelisierung der Thymus unterschieden, wie sie sich bei gleichartiger Erkrankung von Schilddrüse und Thymus finden soll. In letzterem Falle sollen sich die Zellen des Markes zu Schläuchen und krebsartigen Strängen anordnen. Fast ebenso widersprechende Befunde wie beim Verhältnis Rinde: Mark wurden in bezug auf die Hassalschen Körperchen erhoben. Sie werden bald als spärlich, bald als zahlreich, hier als groß und dort als klein geschildert.

Größere Klarheit in diese zum Teil widersprechenden Befunde haben nun die Untersuchungen HAMMAR gebracht, die mit einer quantitativ genau arbeitenden Methode ausgeführt sind. HAMMAR fand in 18 von 25 Thyemen einen supranormalen Parenchymwert, wobei die Vermehrung des Rindengewebes meistens stärker ist als diejenige des Markes und somit ein hoher Rindenmarkindex entsteht. Die Gesamtmenge der Hassalschen Körperchen ist sowohl absolut wie relativ supranormal, wobei aber die einzelnen Körperchen eher klein sind, was auch PETTAVEL und HOLST angeben. Verkalkte Körperchen fehlen. Eine Markhyperplasie oder Epithelisierung des Markes wird von HAMMAR abgelehnt, und ebenso bestreitet dieser Forscher die Persistenz des kindlichen Typus in der Basedowthymus. Gewisse Zeichen einer schon früher eingetretenen Altersinvolution (Venenatresie, reihenweise Anordnung der interlobulären Fettzellen) lassen es möglich erscheinen, daß die Hyperplasie erst in späterer Zeit einsetzt.

Bei 7 weiteren Fällen, die normale oder subnormale Parenchymwerte zeigten, ließ sich nach HAMMAR immer noch eine gewisse Ähnlichkeit mit der überwertigen Basedowthymus feststellen, doch tritt hier eine mehr oder minder tiefgreifende, akzidentelle Involution hinzu. Wichtig ist, daß solche Thyemen sich hauptsächlich bei längerer Krankheitsdauer finden, während hohe Parenchymwerte vor allem die frischen Fälle auszeichnen.

Regelmäßig kommen in der Basedowthymus auch eosinophile Zellen im Mark und in den Bindegewebszügen vor, und zwar sind sie nach PETTAVEL meist einkernig und entsprechen also dem Myelozytentypus, was für ihre Entstehung an Ort und Stelle spricht. CAPELLE und BAYER haben einen gewissen Zusammenhang zwischen einer großen Menge der Eosinophilen und vagotonischen Symptomen erblickt, was jedoch nach PETTAVEL keineswegs zutrifft. THORBECKE beschreibt auch vielkernige Riesenzellen, die er mit den Knochenmarksriesenzellen vergleicht.

Als seltener Befund in einer Basedowthymus ist noch die Bildung von Lymphfollikeln mit Keimzentren innerhalb des Markes in einem Fall von PETTAVEL zu erwähnen.

Wenn nun auch feststeht, daß die Thymus bei einem sehr großen Teil der Basedowfälle hyperplastisch ist, so darf man auf der anderen Seite nicht vergessen, daß auch jegliche Thymusvergrößerung fehlen kann. Dies mag zum Teil daran liegen, daß dazwischentretende Krankheiten und Marasmus eine akzidentelle Involution des vorher hyperplastischen Organs herbeiführen, eine Annahme, der auch HAMMAR für seine Thyemen mit normalen oder subnormalen Parenchymwerten zustimmt. Und andererseits erhält man den Eindruck, daß Fälle mit hochgradiger Hyperplasie bei älteren Patienten seltener sind als bei jüngeren, so daß auch die Altersinvolution eine Rolle spielen dürfte. Ich habe z. B. bei einer 43-jährigen Frau, die im Anschluß an die Strumektomie starb, eine kleine Thymus von nur 9 g gesehen, die histologisch schon starken Ersatz durch Fettgewebe, dabei aber entsprechend dem

Basedowtypus nur spärliche und meist kleine Hassalsche Körperchen zeigte, von denen einige verkalkt waren. Mark und Rinde waren hier nirgends scharf voneinander getrennt. Ob aber alle Fälle mit kleiner Thymus sich auf eine akzidentelle oder Altersinvolution (MELCHIOR) zurückführen lassen, erscheint vorläufig doch fraglich.

Zur Erklärung der beim Morbus Basedowii so häufigen Thymushyperplasie sind die verschiedensten Theorien aufgestellt worden. Die Auffassung v. HANSEMANNs, daß die Thymus gleichsam als regionäre Lymphdrüse durch den vermehrten Sekretabfluß aus der Basedowstruma zur Hyperplasie gebracht werde, kann natürlich heute bei der Erkenntnis, daß die Thymus kein rein lymphatisches Organ ist und auch keine direkten Lymphgefäßverbindungen mit der Schilddrüse besitzt, nicht aufrecht erhalten werden. Man suchte deshalb Thymus und Schilddrüse als endokrine Drüsen miteinander in Beziehung zu bringen, wobei aber wieder die beiden Möglichkeiten des Antagonismus und der Synergie vorhanden sind. Für ersteren haben sich GIERKE und BIRCHER ausgesprochen, und auch GEBELE glaubt an eine entgiftend-kompensierende Wirkung der vergrößerten Thymus gegenüber der Thyreoidea. Dem ist aber von RÖSSLE, MATTI, HART u. a. entgegengehalten worden, daß das wenige, was wir von der Thymusfunktion wissen, nicht für einen Antagonismus der beiden Organe spricht. MATTI meint, daß das Vorhandensein von kompensatorischen Hemmungen durch nichts bewiesen sei. Auf der anderen Seite könnten nun Thyreoidea und Thymus gleichsinnig wirken (BASCH) und so würde die Thymus bei erhöhtem Bedarf an Schilddrüsensekret der Schilddrüse zu Hilfe kommen (RÖSSLE). Wie aber CAPELLE und BAYER und auch HART hervorgehoben haben, wirken Schilddrüse und Thymus keineswegs in allen Punkten gleichsinnig, vielmehr trifft dies nur für einen Teil der Funktion, z. B. bei der Wirkung auf den Blutkreislauf, auf das Knochenwachstum, auf die Nerven zu, während z. B. in bezug auf die Geschlechtsorgane und das chromaffine System gegensätzliche Wirkungen bekannt sind und ein solcher Gegensatz auch im Kaulquappenversuch namentlich bei der Differenzierung und der Schnelligkeit der Metamorphose hervortritt. Meiner Meinung nach erklärt sich diese teils gleichsinnige, teils gegensätzliche Wirkung der beiden Drüsen nur durch die komplexe Natur der inneren Sekrete. MATTI hält die Thymushyperplasie und die Basedowstruma symptomatologisch für nebengeordnete Erscheinungen. Dabei muß man aber mit CAPELLE und BAYER, wenigstens in Hinsicht der Kreislaufstörungen, der Thymushyperplasie den Charakter einer verstärkenden, schädigenden Organveränderung zugestehen. Die Erfolge der Thymektomie liefern hierfür den Beweis (GARRÈ, SAUERBRUCH, v. HABERER, PRIBRAM); sie überzeugen namentlich auch dadurch, daß die Thymektomie manchmal Heilung bringt, wo die einfache Strumektomie nichts auszurichten vermag (v. HABERER).

Nun ist aber damit die Entstehung der Thymushyperplasie noch nicht erklärt. Entsteht sie sekundär erst im Verlaufe der Basedowschen Krankheit im Anschluß an die Schilddrüsenveränderung, oder gleichzeitig mit letzterer, oder endlich primär, bevor die Basedowsymptome zu ihrer vollen Entfaltung kommen? Für die erstere Annahme hat man die Experimente UTERSTRÖMS, der dem Hyperthyreoidismus einen thymusexzitatorischen Einfluß zuschreibt, ins Feld geführt. Auch PETTAVEL, der eine Reviszsenz einer bereits teilweise zurückgebildeten Thymus annimmt, führt diese ähnlich wie BASCH auf das Sekret der Basedowstruma zurück, und HAMMAR, der die vorausgehende Altersinvolution der Thymus vor der Hyperplasie ebenfalls zugesteht, neigt auch zur Annahme einer Thymusexzitation von seiten der Schilddrüse. Bei der experimentellen Hyperthyreose ist jedoch eine Thymus persistenz oder -hyperplasie durchaus nicht bewiesen, denn FARRANT fand sogar eine Verkleinerung dieses Organs.

Den primären Charakter der Thymushyperplasie hat auf der anderen Seite mit aller Schärfe HART betont. Nach ihm ist die Thymus primär abnorm, ihre Hyperplasie ist das Merkmal einer abnormen Konstitution und das Vorstadium des Morbus Basedowii. Derselben Ansicht sind SMMONDS und CHVOSTEK. Zieht man zur Prüfung dieser Annahme die histologischen Befunde HAMMARS, des besten Thymuskenners, heran, so erscheint jedoch die Basedowthymushyperplasie keineswegs als Fortsetzung des kindlichen Typus und auch nicht als Weiterentwicklung einer kindlichen Thymushyperplasie, wie man sie beim sog. Thymustod findet, da bei letzterer die Hassalschen Körperchen nicht so zahlreich sind. Immerhin kann auch nach HAMMARS Befunden die primär konstitutionelle Veränderung der Thymus nicht abgelehnt werden, da nach seinen eigenen Worten die Abwesenheit großer und verkalkter Hassalscher Körperchen einen „Sonderzug“ der Basedowthymus bildet.

HART ist aber noch einen Schritt weiter gegangen und hat neben den primär thyreogenen und den thymothyreogenen Basedow den primär thymogenen gestellt, der besonders bei Jugendlichen vorkommen und ebenfalls ein Merkmal der abnormen Konstitution sein soll. Dem thymogenen Basedow haben KLOSE, BIRCHER, KLOSE und HELLWIG u. a. zugestimmt, und KLOSE hat sogar von einer Thymisation der Schilddrüse gesprochen, wovon aber, wie schon HART betont hat, keine Rede sein kann. Implantation von menschlicher Basedowthymus soll nach E. BIRCHER beim Hunde eine typische Basedowsche Krankheit mit Vergrößerung der Schilddrüse erzeugen, wobei die Tiere, wenn man ihnen die Schilddrüse

völlig entfernt, unter dem Einfluß der Hyperthymisation rasch an Herzinsuffizienz zugrunde gehen. Nach HART ist der thymogene Basedow ein reiner Dysthymismus, und durch einen absolut normalen Befund an der nicht vergrößerten Schilddrüse ausgezeichnet. Damit fällt also eines der bisherigen Kardinalsymptome des Morbus Basedowii dahin, und es fragt sich, ob man in diesem Fall überhaupt noch von einem Basedowschen Symptomenkomplex sprechen darf. Meines Erachtens ist mit der Aufstellung des thymogenen Basedow nichts gewonnen, und man täte wohl besser, die Zustände, welche allein auf gestörter Thymusfunktion beruhen, als Hyper- oder Dysthymismus zu bezeichnen. Denn was bis jetzt in der Medizin unter den Begriff des Basedow gefallen ist, hat auch stets eine Veränderung der Schilddrüse aufgewiesen, die Struma gehört zum Basedow, wie das Rad zum Wagen.

Nach allem scheint es mir doch am wahrscheinlichsten, daß erst im Verlauf der Basedowschen Krankheit die Thymushyperplasie sich in höherem Grade ausbildet, wobei aber die Entstehung der Hyperplasie noch durchaus nicht geklärt ist. Neben einer unmittelbaren funktionellen Erregung von der abnorm funktionierenden Schilddrüse aus ist auch die Möglichkeit vorhanden, daß mittelbare Einflüsse von den hypoplastischen Keimdrüsen (KLOSE) oder dem chromaffinen System aus die Thymushyperplasie hervorrufen. Die starke Thymushyperplasie (90 und 39,5 g) in dem HARTschen und RÖSSLESchen Fall von Kombination des Morbus Basedowii mit Morbus Addisonii und die Hypoplasie des Nebennierenmarkes bei vielen Basedowfällen ist hier jedenfalls ein wertvoller Fingerzeig. Auffallend bleibt es ja, daß oft trotz hochgradiger allgemeiner Abmagerung die Thymus hyperplastisch ist, während sie sonst so schnell bei allgemeiner Abzehrung mit einer Rückbildung antwortet. Es muß also doch ein thymusexzitatorischer Faktor beim Basedow eine große Rolle spielen. Daß daneben auch konstitutionelle Faktoren mitwirken können, gebe ich durchaus zu, nur scheint mir nach den histologischen Befunden HAMMARS ihr Vorhandensein weniger gesichert als die Annahme der sekundären Thymushyperplasie.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß heutzutage die Todesfälle im unmittelbaren Anschluß an die Strumektomie gewöhnlich als Thymustod erklärt und auf Gefährdung des Herzens und der übrigen Kreislauforgane zurückgeführt werden (HART, GARRÉ, CAPELLE und BAYER). Daß dies aber nicht immer zutrifft, zeigt mein oben zitierter Fall mit einer hochgradig involvierten, nur 9 g schweren Thymus (ebenso ein Fall von HOLST). Ob bei postoperativen Todesfällen auch das ungenügend funktionierende chromaffine System einen Teil der Schuld trägt, wie MATTI meint, müssen weitere Erfahrungen lehren.

3. Hypophyse.

Die relativ geringe Zahl von Untersuchungen der Hypophyse beim Morbus Basedowii läßt bis jetzt kein einheitliches Bild erkennen. Einen gemeinsamen Zug kann man höchstens in der Hyperämie erblicken, welche von mehreren Autoren (MATTIESEN, HÄMIG, PETTAVEL, CHRUSTALEW, RAUTMANN) angeführt wird und die ich in drei von mir selbst untersuchten Fällen sehr ausgeprägt fand. Eine Vergrößerung des Organs wird nur von MATTIESEN und RÖSSLE (Kombination mit Morbus Addisonii) erwähnt, in dem letzteren Fall wog die Hypophyse 0,96 g, während sie in zweien meiner Fälle (21 jährige Frau 0,7 g und 43 jährige Frau 0,8 g) nicht über die normalen Grenzen hinausging und in zwei Fällen nur 0,5 g, in PETTAVELS Fällen nur 0,62 und 0,55 g wog, so daß hier eher subnormale Werte vorliegen. Auch BENDA fand in 2 von 3 Fällen den Vorderlappen verkleinert (0,3, 0,4, 0,6 g). COMTE gibt Gewichte von 0,41 und 0,85 an. HOLST sah unter 10 Fällen zweimal eine Verkleinerung der Hypophyse und E. KRAUS stellte in 4 Fällen eine Gewichtsverminderung mit einem Durchschnittsgewicht von 0,48 g fest.

Die histologische Untersuchung hat natürlich vor allem auf das Mengenverhältnis der einzelnen Zellarten Rücksicht zu nehmen, aber gerade hier lauten die Angaben sehr widersprechend. Eine Vermehrung der chromophilen Zellen fanden FARNER und CHRUSTALEW, wiewohl letzterer besonders die große Zahl der eosinophilen hervorhebt. Auf der anderen Seite beschrieben PETTAVEL, RAUTMANN und RÖSSLE eine Vermehrung der Hauptzellen und auch BENDA verzeichnet eine Verminderung der chromophilen Zellen, während HÄMIG, ASKANAZY, MAC CALLUM, AOYAGI und v. HABERER normale Verhältnisse oder ganz geringfügige Abweichungen von der Norm feststellten. Ich selbst fand in zwei Fällen ebenfalls eine normale Struktur, in zwei anderen hingegen eine leichte Vermehrung der Hauptzellen. Was aber die letztere betrifft, so ist es wohl möglich, daß sie gemäß den Befunden von ERDHEIM und STUMME auf durchgemachte Schwangerschaften zurückgeht und keineswegs mit dem Morbus Basedowii zusammenhängt.

Nach E. KRAUS sind die eosinophilen Zellen vermindert und verkleinert, mit kleinen, dunklen Kernen versehen, ganz besonders aber zeigen die basophilen Zellen degenerative Veränderungen (Kernpyknose, Abnahme und Schwund der Granulierung, Homogenisierung, Verflüssigung, Vakuolisierung, Zusammenfließen in eine synzytiale Masse). Doch gibt auch KRAUS zu, daß die Veränderung der Hypophyse keineswegs spezifischen Charakter hat.

Das Kolloid in den Lumina der intermediären Zone scheint nicht vermehrt zu sein. Kolloid im Vorderlappen erwähnen ASKANAZY und PETTAVEL, ersterer auch kolloidähnliche Massen in den Blutgefäßen. BENDA fand eine Vermehrung des Bindegewebes.

Beim experimentellen Hyperthyreoidismus sind Veränderungen der Hypophyse nicht zu erzielen (FARRANT).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine funktionelle Veränderung der Hypophyse aus den bis jetzt vorliegenden histologischen Befunden nicht sicher zu erschließen ist. Auf keinen Fall ist man berechtigt, der Hypophyse die Hauptrolle bei der Entstehung der Basedowschen Krankheit zuzuschreiben (SALMON). Auch der neuerdings von HOFSTÄTTER gemachte Versuch, gewisse Symptome des Morbus Basedowii (Störungen der Körpertemperatur, Polyurie, Polydipsie, einzelne tropische Störungen, veränderte Fettverteilung, Schlaflosigkeit, vermehrtes Längenwachstum) auf eine Unterfunktion der Hypophyse zurückzuführen, entbehrt bis jetzt der histologischen Stütze. Namentlich wird man das vermehrte Längenwachstum der jugendlichen Basedowiker viel ungezwungener von der Hyperthyreose ableiten können, auf keinen Fall aber wird es der Ausdruck eines Hypopituitarismus sein.

Kombination mit Akromegalie ist äußerst selten (Lit. bei SATTLER), ebenso diejenige mit einer partiellen Adipositas vom Typus der Lipodystrophia progressiva (v. SCHRÖTTER). Bei letzterer dürften auch Hypophysenveränderungen im Spiele sein.

4. Epiphyse.

Eine Vergrößerung der Epiphyse auf das doppelte erwähnt DIÉNOT, doch handelte es sich nicht um einen reinen Basedowfall, sondern um eine Kombination mit Akromegalie, verursacht durch einen hühnereigroßen Hypophysentumor.

Ich selbst fand die Epiphyse makroskopisch stets normal und in drei Fällen konnte auch mikroskopisch nichts besonderes festgestellt werden.

5. Nebennieren.

Den Nebennieren ist erst in letzter Zeit, seit ihre Beziehungen zu anderen endokrinen Drüsen bekannt sind, vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt worden. Was ihre Größe betrifft, so sind die naturgemäß subjektiv gefärbten Angaben in vielen, besonders älteren Sektionsprotokollen kaum zu verwerten, wenn auch relativ oft die Organe als klein und atrophisch bezeichnet werden, so von FR. v. MÜLLER (3 Fälle), MATTI, RAUTMANN. In anderen Fällen wird von normaler Größe gesprochen (ASKANAZY, MATTI). Ein objektives Urteil erlaubt natürlich nur die genaue Wägung, die freilich meines Wissens bis jetzt nur selten angewandt wurde, und zwar in 8 Fällen (2 männlichen und 6 weiblichen) von PETTAVEL und 6 Fällen von E. KRAUS (1 männlich und 5 weiblich). Nimmt man mit SCHEEL beim erwachsenen weiblichen Individuum ein Durchschnittsgewicht beider Nebennieren von 10,6 g an, so überschreiten nur 3 Fälle mit 12, 10, 8 und 10, 7 g dieses Mittel, während alle übrigen zum Teil beträchtlich darunter bleiben (7,7, 8,0, 8,2, 9, 10,5, 6, 8,15, 8,1 g). Ich selbst fand bei weiteren fünf Fällen Gewichte von 10, 10,5, 12, 12 und 15 g. Bei drei männlichen Basedowkranken wogen die Nebennieren 7, 10 und 13,47 g (PETTAVEL, E. KRAUS), während hier das Durchschnittsgewicht 11,2 g beträgt. Demnach sind die Minusvarianten entschieden in der Überzahl.

Die Rinde wird öfters als schmal geschildert, schon makroskopisch ist mehreren Forschern (ASKANAZY, GEBELE, MATTI, PETTAVEL) der geringe Fettgehalt aufgefallen. Mikroskopisch hat LANDAU in 5 Fällen einen eher mäßigen Lipoidgehalt, RAUTMANN aber einen verminderten Gehalt an Fettsubstanzen festgestellt, wobei in einem Fall das Fett hauptsächlich in der Zona glomerulosa abgelagert war, was nach RAUTMANN an die kindliche Nebenniere erinnert. Ich selbst habe in zwei Fällen das Fett fast ausschließlich in der Zona glomerulosa und reticularis gefunden, während in einem anderen Fall auch die Faszikulata wenigstens in Form kleinerer Herde an der Lipoidspeicherung beteiligt war. Zu erwähnen ist die mangelhafte Ausbildung der Zona glomerulosa, welche an manchen Stellen sogar leicht sklerotisch sein kann, wie bei der Athyreosis. Die Armut der Zona reticularis an Lipofuszin (RAUTMANN) kann ich nicht bestätigen.

Viel besser untersucht als die Rinde ist das Mark. Schon CAPELLE und BAYER, HART geben an, eine Hypoplasie des Nebennierenmarks gefunden zu haben, und ebenso erwähnen MATTI, daß in 3 seiner Fälle die Marksubstanz spärlich war. Genauere histologische Untersuchungen haben CHRUSTALEW, PETTAVEL, RAUTMANN und v. HABERER-POMMER durch geführt, welche alle wenigstens bei der Mehrzahl der Fälle einer geringe Ausbildung des Markes feststellen konnten. Die Chrombräunung der Markzellen ist auch bei frühzeitiger Fixation sehr schwach, was ich bestätigen kann. INGIER und SCHMORL fanden allerdings bei chemischer Bestimmung des Adrenalingehaltes nur in einem Fall eine Verminderung, in einem zweiten jedoch eine ganz leichte Vermehrung des Adrenalins, doch müßten noch

mehr Fälle auf diese Weise untersucht werden. Von weiteren Veränderungen des Markes erwähnen PARODI und PETTAVEL abnorm große chromatinreiche Kerne, wie sie auch bei Markhyperplasie vorkommen. PETTAVEL erblickt hierin eine zelluläre Hypertrophie, welche wahrscheinlich durch den Reiz des fördernden Schilddrüsensekrets zustande komme. Damit würde in Einklang stehen, daß PARODI auch Mitosen im Mark der Nebenniere gesehen hat. HOLST fand in einem Falle eine Bindegewebsvermehrung im Mark.

Endlich sind von ASKANAZY, PETTAVEL und mir auch kleine Lymphozytenhaufen im Mark angetroffen worden, welche wahrscheinlich mit der Lymphozytose, vielleicht auch mit toxischen Stoffwechselprodukten in Zusammenhang stehen. PETTAVEL vergleicht sie mit den Lymphozytenhaufen in der Schilddrüse. Daß es sich nicht um Sympathogonien handelt, beweist die Beimischung von Plasmazellen. Übrigens sind diese Lymphozytenhäufchen von ASKANAZY nicht nur im Mark, sondern auch in der innersten Rindenzone, an der Rindenoberfläche und in der fibrösen Kapsel gesehen worden.

Aus den vorliegenden Befunden scheint jedenfalls soviel hervorzugehen, daß beim Morbus Basedowii in einer großen Zahl von Fällen eine Hypoplasie der Nebennieren vorliegt, an der Rinde und Mark beteiligt sind. Erstere ist öfters lipoidarm, und da ein funktioneller Zusammenhang zwischen Rinde und Mark nach neueren Untersuchungen (LANDAU u. a.) sehr wahrscheinlich ist, so steht hiermit vielleicht auch die mangelhafte Chromaffinität des Markes in Verbindung. Oder es kommt wenigstens zu einem raschen Verbrauch des Lipoids bei erhöhtem Bedarf von seiten des Markes oder anderer Organe, denn auch bei der experimentellen Hyperthyreose wird der Lipidschwund beobachtet (FR. KRAUS).

Recht interessant sind die Beziehungen zwischen Nebennieren und Thymus. Denn, wie PETTAVEL und RAUTMANN hervorgehoben haben, gehen Fälle von starker Hypoplasie des Nebennierenmarkes stets mit Thymushyperplasie einher, während andererseits bei verhältnismäßig gut entwickelten Nebennieren die Thymushyperplasie fehlt oder gering ist. Ich selbst fand in 5 Fällen folgendes Verhältnis:

21jährige Frau:	Nebennieren	10 g,	Thymus	50 g
24 „ „	„	10,5 g,	„	34 g,
30 „ „	„	15 g,	„	23 g, größtenteils durch Fettgewebe ersetzt
35 „ „	„	12 g	„	25 g,
43 „ „	„	12 g,	„	9 g.

Während also der 3.—5. Fall der obengenannten Regel entsprechen, zeigt der erste bei nur wenig vermindertem Nebennierengewicht eine sehr große Thymus. Etwas weniger groß war sie bei Fall 2. Somit erleidet die Regel von der umgekehrten Proportionalität zwischen Nebennieren- und Thymusgewicht auch einzelne Ausnahmen, doch muß berücksichtigt werden, daß es sich hier um sehr junge Individuen handelte, bei welchen auch bei geringer Nebennierenhypoplasie der Ausschlag von seiten der Thymus stärker ist als bei älteren Leuten.

Endlich sei nochmals der Kombination zwischen Morbus Addisonii und Basedowii gedacht (HART, RÖSSLE), wobei im HARTschen Falle die Nebennieren fast total verkäst waren, im RÖSSLESchen hingegen das Bild der Granularatrophie mit relativ guter Erhaltung des Markes zeigten. Auch bei diesen Fällen war, wie oben erwähnt, die Thymushyperplasie sehr ausgesprochen, und man gewinnt gerade hier den Eindruck, daß sie sekundären Charakter hatte.

6. Geschlechtsorgane.

Das ganz überwiegende Vorkommen des Morbus Basedowii beim weiblichen Geschlecht, sowie die häufigen Störungen der Menstruation, welche bei dieser Krankheit zu beobachten sind (KLEINWÄCHTER, PINARD, HOEDEMAKER, A. KOCHER, THEILHABER, MURRAY, MANNHEIM, v. GRAFF und NOVAK), legen es nahe, daß auch anatomisch die Geschlechtsorgane gewisse Veränderungen zeigen. Leider sind hierüber nur vereinzelte Angaben zu finden.

Was zunächst die Ovarien betrifft, so sind sie makroskopisch manchmal normal groß (FARNER, MATTI, eigene Beobachtung), zeigen aber hier und da eine auffallend glatte Oberfläche (PETTAVEL 1 Fall), dann wieder sind sie der Sitz von Zysten (ASKANAZY, CHRUSTALEW, KATO, eigene Beobachtung) oder sie sind auffallend klein (WINDLE, HEZEL, RÖPER, ASKANAZY, PETTAVEL, v. HABERER, HOLST, E. KRAUS). In letzterem Falle ist freilich schwer zu entscheiden, ob die Verkleinerung auf Hypoplasie oder sekundärer Atrophie beruht. In einem Falle ASKANAZYS, bei dem die Ovarien nur etwas über bohngroß waren, spielte jedenfalls die Atrophie in beträchtlichem Maße mit, da es sich um eine 51jährige Frau handelte. Anders in den Fällen von PETTAVEL, wo die auffallende Kleinheit zum Teil schon im 3. Jahrzehnt und zu Anfang des 4. vorhanden war. Wenn auch sekundär atrophische Vorgänge infolge längerer Dauer der Krankheit hier nicht ganz auszuschließen sind, so spricht doch das jugendliche Alter mehr für eine Hypoplasie. Unterstützt wird diese Ansicht durch

den Befund von MATTIESEN bei einem 18jährigen Mädchen, dessen Ovarien von einer derben Kapsel umgeben waren, sowie durch die mikroskopischen Veränderungen.

Letztere bestehen nämlich ganz besonders in der geringen Zahl der Primitivfollikel (FARNER, PETTAVEL, v. HABERER, eigene Beobachtungen), und zwar läßt sich dies auch bei jugendlichen Individuen feststellen. Frühzeitig können die Primitivfollikel ganz verschwinden, wie PETTAVEL bei einer 40jährigen und ich bei einer 43jährigen Patientin nachweisen konnten. Daß freilich Ovulationen stattgefunden haben, zeigen Corpora lutea und albicantia, doch scheint es noch viel öfter zu einer Follikelatresie zu kommen, was deutlich aus den Untersuchungen FARNERS hervorgeht, die ich nur bestätigen kann. CHRUSTALEW erwähnt Degeneration und Schwund der spezifischen Gebilde, sowie Bindegewebswucherung, KATO Atrophie, zystische Degeneration und Verkalkung. Mir fiel bei einer 21jährigen Frau auf, daß die äußeren Rindenschichten verdickt und auffallend zellarm waren. Von weiteren Veränderungen wird noch die Hyperämie genannt (MATTIESEN, PETTAVEL, CHRUSTALEW). Hypoplasie und sekundäre Atrophie können sich offenbar verbinden (KATO).

Aber auch der Uterus fällt oft durch seine geringe Größe auf (HEZEL, MATTIESEN, ASKANAZY, CHRUSTALEW, v. HABERER, PETTAVEL) und da es sich auch hier zum Teil um jugendliche Individuen handelt, so ist eine Hypoplasie recht wahrscheinlich. Auch CAPELLE spricht von einer Hypoplasie der Genitalien.

Ob die Mammæ öfters Veränderungen im Sinne einer Hypoplasie oder Atrophie aufweisen, muß noch genauer untersucht werden. CHRUSTALEW erwähnt eine Atrophie der epithelialen Anteile und Ersatz derselben durch Bindegewebe. Klinisch ist Atrophie im Verlaufe der Krankheit eine häufige Erscheinung.

Über die Beschaffenheit der männlichen Genitalien liegen bis jetzt die Angaben von PETTAVEL und E. KRAUS vor, daß in zwei Fällen die Hoden normal gefunden wurden. Auch BENDA sah lebhafteste Spermatogenese und sehr reichliche, mit feintropfigem Fett gefüllte Zwischenzellen, welche teils zerstreut, teils in großen Haufen lagen. CHRUSTALEW scheint hingegen degenerative Veränderungen leichteren Grades festgestellt zu haben, ebenso KATO, der freilich auch primäre Hypoplasie erwähnt. Degenerationen sind auch bei experimenteller Hyperthyreose an den Samenzellen beobachtet worden, doch soll hier anfänglich sogar eine Vermehrung der Zellteilungen stattfinden (MONTEROSSO). Nach COURRIER hat freilich Schilddrüsenfütterung keinen Einfluß auf den Hoden.

Was endlich die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale anbelangt, so ist von v. GRAFF und NOVAK öfters neben den Zeichen eines genitalen Infantilismus geringe Ausbildung der Scham- und Achselhaare beobachtet worden, was auch von RÖSSLE und v. HABERER bestätigt wird. Die schlechte Entwicklung der Mammæ, welche solche Veränderungen begleitet, ist dann wahrscheinlich als Hypoplasie zu deuten.

Der Genitalapparat zeigt also bei einer nicht unbeträchtlichen Zahl von Basedowfällen die Merkmale der primären Hypoplasie, und wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir die häufigen klinischen Störungen wie Amenorrhoe, Unregelmäßigkeit der Menses, verminderte Fruchtbarkeit, mit der veränderten Funktion der Ovarien in Verbindung bringen. Mit der Annahme einer Hypoplasie ist auch zum Ausdruck gebracht, daß wir die Ovarialveränderung nicht als die Folge der gesteigerten Schilddrüsenfunktion betrachten, sondern als primäre konstitutionelle Anomalie. Denn unverkennbar erinnern gewisse histologische Züge (Follikelarmut, Bindegewebswucherung) an die von BARTEL und HERRMANN bei Konstitutionsanomalien (Status thymicus und lymphaticus, Enge des arteriellen Systems, Eunuchoidismus) beschriebenen Veränderungen. Daneben will ich freilich durchaus nicht bestreiten, daß in dem abnorm veranlagten Organ auch sekundäre Atrophie frühzeitig einsetzt, z. B. in den Fällen, wo die Menstruationsstörungen sich erst nach Ausbruch des Basedow bemerkbar machen.

Von französischen Forschern (TROUSSEAU, ARAN, PINARD) sowie von v. GRAFF und NOVAK ist nun aber das Ovarium in der Pathogenese des Morbus Basedowii geradezu vorangestellt worden, und die letzteren Autoren nehmen neben einem thyreogenen und einem neurogenen noch einen ovariogenen Basedow an, wobei dieser durch die herabgesetzte Funktion der Geschlechtsorgane in der Weise ausgelöst werden soll, daß die Schilddrüse zu vermehrter Funktion angeregt wird. Daß aber eine derartige Annahme für sich allein noch nicht genügt, geht mit aller Deutlichkeit daraus hervor, daß lange nicht alle Hypoplasien der weiblichen Genitalien einen Basedow im Gefolge haben. Auch versagt diese Erklärung bei den allerdings viel selteneren Fällen von Morbus Basedowii bei Männern. Hingegen können wir es wohl verstehen, wenn hier und da ein Morbus Basedowii zur Zeit der Pubertät oder Gravidität auftritt oder wenn sich zur Zeit der Menses eine Verschlimmerung einstellt, denn dies sind Perioden, in welchen sich die Schilddrüse von vornherein in vermehrter Tätigkeit befindet. Ähnliche Anschauungen vertritt BREITNER.

Viel enger als die Wechselbeziehung zwischen Basedowstruma und Keimdrüsen scheint diejenige zwischen Keimdrüsen und Basedowthymus zu sein, und die oben schon angeführten Eigentümlichkeiten der Ovarien machen es wahrscheinlich, daß gerade von dieser Seite auch ein Einfluß auf die Thymus im Sinne einer Hyperplasie oder Subinvolution ausgehen

kann (KLOSE, LAMPÉ und LIESEGANG). Die Erfahrungen bei der Kastration (GELLIN) lassen diesen Zusammenhang gesichert erscheinen.

Erwähnt sei noch der Einfluß der Schilddrüsenfütterung auf den schwangeren Uterus. Größere Dosen führen zur Unterbrechung der Schwangerschaft, zum Abort, bei kleineren kommt es zur Verlängerung der Gravidität mit Verminderung der Fötenzahl (ETIENNE und RÉMY, CORDS, KNAUS). Tiere, welche schon einige Zeit mit Schilddrüse gefüttert worden sind, konzipieren überhaupt nicht mehr (GUDEHNATSCH).

7. Blutbereitende Organe.

Das Knochenmark ist leider bis jetzt bei Sektionen von Basedowfällen äußerst selten nachgesehen worden. In einem Fall von MATTI war das Mark des Femur bei einem 12jährigen Mädchen größtenteils rot, und nur unten fand sich etwas Fettmark, ein Befund, der der Norm entsprechen dürfte. Von größerem Interesse ist das Verhalten des Markes bei erwachsenen Basedowikern. Hier fanden nun GRAUPNER bei einer 41jährigen, v. HABERER bei einer 26jährigen, PETTAVEL bei einer 33jährigen und RAUTMANN bei einer 25jährigen Frau in der ganzen Femurdiaphyse dunkelrotes oder rotes Mark. Bei einer 24jährigen Frau sah ich allerdings gelbes Fettmark mit nur wenigen kleinen, dunkelroten Inseln. Histologisch waren in PETTAVELS Fall vor allem Myelozyten, Myeloblasten und Normoblasten, nur wenige polymorphkernige Leukozyten und Lymphozyten vorhanden. In dem von PETTAVEL mehrmals untersuchten Mark der Rippen fehlten Lymphozytenhäufchen. In RAUTMANN'S Fall fiel vor allem die außerordentliche Menge der eosinophilen Myelozyten auf. Soweit man aus diesen vereinzelt Beobachtungen Schlüsse ziehen darf, scheint also die Blutbildung seitens der myeloischen Zellen recht lebhaft, vielleicht sogar erhöht zu sein, wobei aber nach den Blutbefunden in vielen Fällen eine verminderte Ausschwemmung der Leukozyten anzunehmen ist. Die lebhaft Blutbildung stimmt mit den Erfahrungen der experimentellen Hyperthyreose überein, denn auch hier wurde das Knochenmark hyperämisch und sehr zellreich gefunden (PARHON, PORRINI, ISRAELSOHN).

Die Milz, welche schon normalerweise in ihrer Größe stark variiert, zeigt in dieser Beziehung auch beim Morbus Basedowii starke Schwankungen. SIMMONDS und MARINE und LENHART meinen, daß eine Milzanschwellung bei letal verlaufenen Fällen regelmäßig anzutreffen sei, was jedoch meinen Erfahrungen und denen von HOLST nicht ganz entspricht. Bei Fällen, welche nicht durch Infektionskrankheiten oder durch allgemeine Stauung kompliziert sind, kann sie nämlich normal groß oder auch nur leicht vergrößert sein. Allerdings sind Gewichte zwischen 150 und 250 keine Seltenheit. Doch läßt sich keineswegs etwa eine Parallele zwischen Milzgröße und Thymushyperplasie oder Status lymphaticus ziehen, denn die Milz kann trotz ausgesprochenem Status thymicolymphaticus ihre normale Größe bewahren, z. B. fand ich in einem Fall mit starkem Status thymicolymphaticus (21 jähr. Frau, Thymus 50 g) eine Milz von nur 125 g. Schon makroskopisch treten oft die Follikel aufs deutlichste hervor und ihre Vergrößerung ist in der Regel nichts anderes als eine Teilerscheinung des Status lymphaticus. Mikroskopisch enthalten sie oft sehr schöne und große Keimzentren (PETTAVEL, RAUTMANN). In der Pulpa besteht Hyperämie, die wohl häufig auf Stauung beruhen dürfte. RAUTMANN fand in einem Falle auch zahlreiche eosinophile Myelo- und Leukozyten. Die von MARINE und LENHART angegebene Verdickung der Kapsel und Trabekel trifft durchaus nicht für alle Fälle zu.

Bei der Besprechung des lymphatischen Apparates müssen neben den Lymphknoten auch die übrigen Lokalisationen des lymphatischen Gewebes berücksichtigt werden, so die Zungenbalgdrüsen, Tonsillen, Rachenfollikel, Solitärfollikel und Peyerschen Platten des Darmes und die Milzfollikel. Hier sind zunächst regionale Lymphknotenschwellungen am Hals zu nennen, die den Klinikern schon sehr lange bekannt waren. Seit 1890 ist dieser Befund bei zahlreichen Sektionen (FR. MÜLLER, FARNER, ASKANAZY, DINKLER, A. KOCHER, v. HANSEMAN, BOIT, GRAUPNER, MATTI, PETTAVEL, RAUTMANN u. a.) bestätigt worden, und A. KOCHER bemerkt, daß man fast immer schon bei der Operation der Basedowstruma auf hyperplastische Lymphdrüsen stößt. Histologisch beruht die meist mit Hyperämie verbundene Schwellung einestils auf einer Zunahme des eigentlichen lymphatischen Gewebes, welches namentlich oft durch große Follikel mit Keimzentren ausgezeichnet ist, teils auf entzündlichen Veränderungen, welche sich in den Lymphsinus abspielen. Letztere zeigen namentlich die Veränderungen des sog. Sinuskatarrhs, d. h. starke Vermehrung und Abstoßung der Endothelien mit Beimischung von Lympho- und Leukozyten. Größere Mengen von Erythrozyten, wie sie von PETTAVEL und RAUTMANN gefunden wurden, sind wohl öfters durch Resorption aus dem Operationsgebiet bedingt, doch fand FR. MÜLLER auch Überbleibsel älterer Blutungen in Form von braunem Pigment. RAUTMANN erwähnt auch noch zahlreiche meist rundkernige Granulozyten, welche in den bindegewebigen Strängen lagen. Tuberkulose der Lymphknoten, wie ich sie bei Basedow auch sah, muß natürlich ausgeschlossen werden.

Es liegt natürlich am nächsten, die Veränderung der zervikalen Lymphknoten auf die Basedowstruma zu beziehen, und TH. KOCHER hat dies auch deutlich ausgesprochen, indem er das auf dem Lymphwege in verstärktem Maße abgeführte Schilddrüsensekret die Schwellung der Lymphknoten hervorbringen läßt. Eine gewisse Giftigkeit ist ja tatsächlich großen Mengen von Schilddrüsenensaft nicht abzusprechen, und es ist anzunehmen, daß sich diese in den regionären Lymphknoten zuerst geltend macht. Bei Verfütterung von Schilddrüsenprodukten soll nach MELCHIOR auch eine Schwellung der regionären Lymphknoten eintreten, was freilich in den Versuchen von FARRANT nicht zutraf.

Nun ist aber neben der Schwellung der Zervikallymphknoten sehr oft auch noch eine Hyperplasie der übrigen lymphatischen Apparate, kurz gesagt, ein Status lymphaticus vorhanden. An diesem sind abgesehen von den Mesenterial- und Retroperitoneallymphknoten weniger die Lymphknoten beteiligt als die lymphatischen Apparate des Verdauungstraktus und die Milzfollikel. Eine absolut gleichmäßige Hyperplasie besteht freilich auch hier nicht immer, manchmal sind die Zungenbalgdrüsen, Rachenfollikel und Tonsillen (Abb. 113), dann wieder die Solitärfollikel des Ileums und Dickdarms und die Peyerschen Platten stärker vergrößert. Ferner ist der Status lymphaticus keineswegs immer mit einem Status thymicus verbunden, denn er kann bei Thymushyperplasie fehlen (v. HABERER) und ebenso gut kann er bei involvierter Thymus mehr oder minder ausgeprägt sein (PETTAVEL, MATTI). Immerhin muß es als feststehend betrachtet werden, daß in mindestens $\frac{3}{4}$ der Fälle von Status lymphaticus auch ein Status thymicus besteht. Nach MATTIS und PETTAVELS Zusammenstellung scheint nämlich ersterer etwas häufiger zu sein als letzterer (MATTI fand ihn in 8 von 9 Fällen ¹⁾ und PETTAVEL in 9 von 12 Fällen, HOLST allerdings nur einmal unter 10 Fällen). Daß es sich beim Status lymphaticus der Basedowiker nicht etwa um die bei Jugendlichen physiologische, stärkere Ausbildung des lymphatischen Gewebes handelt, sondern um einen wirklich abnormen Zustand, zeigt das Vorkommen eines ganz ausgeprägten Status lymphaticus bei älteren Individuen zwischen 45 und 55 Jahren. Histologisch begegnet man in den Tonsillen und Darmfollikeln (RAUTMANN), den Mesenteriallymphknoten (PETTAVEL) und, wie schon erwähnt, auch in den Milzfollikeln deutlichen Keimzentren, und zwar sogar bei älteren Individuen (49-jähriger Mann, PETTAVEL).

Sehr verschieden sind die Meinungen über die Entstehung und Bedeutung des Status lymphaticus beim Morbus Basedowii. Neben der Auffassung, der Status lymphaticus sei ähnlich wie die Thymushyperplasie eine primär gegebene Konstitutionsanomalie (SIMMONDS, CHVOSTEK), finden wir auch die Ansicht von der sekundären Entstehung des Lymphatismus erst im Laufe der Krankheit (KOCHER, PETTAVEL, RAUTMANN, HART). Aber auch im letzteren Falle sind mehrere Möglichkeiten gegeben. KOCHER, PETTAVEL und RAUTMANN führen die allgemeine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes auf die im Blute kreisenden Schilddrüsenstoffe zurück, während HART den Hyper- oder Dysthymismus zu ihrer Erklärung heranzieht. Die letztere Art der Entstehung kann jedoch schon aus dem einfachen Grund nicht für alle Fälle mit Status lymphaticus zutreffen, weil wie oben erwähnt auch bei involvierter Thymus der Lymphatismus vorkommt. Noch eher steht meines Erachtens der Status lymphaticus, übrigens ähnlich wie die Thymushyperplasie, mit der Hypoplasie des chromaffinen Systems in enger Beziehung, obschon auch hier kein völliger Parallelismus besteht (PETTAVEL). Aber der fast regelmäßige Status lymphaticus beim Morbus Addisonii (HEDINGER) spricht eine deutliche Sprache, ebenso wie die von WIESEL und HEDINGER betonte Hypoplasie des chromaffinen Systems bei plötzlichen Todesfällen, bei denen die Sektion einen Status lymphaticus aufdeckt. Ich möchte freilich nicht mißverstanden werden und den Status lymphaticus nicht ausschließlich auf die Beschaffenheit der Nebennieren zurückführen, denn die Schilddrüsenstoffe, deren Nachweis im Blut der Basedowiker freilich erst durch den biologischen Versuch (ASHER und v. RODT, EIGER, DE QUERVAIN) geglückt ist, sind vielleicht auch imstande, zur Schwellung der lymphatischen Apparate beizutragen.

8. Blut.

Es seien hier nur kurz die morphologischen Veränderungen des Blutes erwähnt, auf die übrigen Abnormitäten (verzögerte Gerinnung, veränderter Adrenalin- und Blutzuckergehalt usw.) kann hier nicht eingegangen werden.

Die neuere genaue Blutuntersuchung hat dargetan, daß die von vielen älteren Autoren angenommene Anämie meistens nicht vorhanden ist. CHVOSTEK schreibt wohl mit Recht: „Es gehört die Anämie nicht zum Bild des Morbus Basedowii.“ Nur selten entwickelt sich eine leichtere Verminderung der Erythrozyten und des Hämoglobingehalts, für welche nicht irgendeine Komplikation, sondern die Basedowsche Krankheit selbst verantwortlich ist. Nach BLANK ist der Hämoglobingehalt nahezu in der Hälfte der Basedowfälle leicht

¹⁾ In MATTIS Arbeit sind 10 Fälle beschrieben, 1 Fall deckt sich aber mit einem Fall PETTAVELS.

vermindert, während die Zahl der Erythrozyten fast immer normal ist. Mikroskopische Veränderungen an den Erythrozyten sind bis jetzt wenig bekannt, BLANK fand nicht selten Poikilozytose und bei $\frac{3}{4}$ aller Basedowfälle eine basophile Punktierung, oft auch Polychromasie. Es sind dies nach BLANK Zeichen einer gestörten Regeneration und atypischer Zellreifung infolge Einwirkung eines toxischen Agens. Es gibt aber auch Fälle mit Polyzythämie (CHVOSTEK, HOLST). FÖLDES fand bei Hyperthyreosen eine Neigung zu unternormalen Durchschnittsvolumen der roten Blutkörperchen.

Viel regelmäßiger sind die Veränderungen der weißen Blutkörperchen, die in den letzten Jahren im Mittelpunkt des Interesses standen. Nachdem schon 1906 CIUFFINI in 6 Basedowfällen eine Abnahme der polymorphkernigen, neutrophilen Leukozyten und eine Vermehrung der mononukleären Zellen, namentlich der mittleren und großen, beschrieben hatte, teilte TH. KOCHER im Jahre 1908 seine an 106 Basedowpatienten erhobenen Blutbefunde mit, welche in der Hauptsache dahin lauteten, daß beim Basedow eine Leukopenie auf Rechnung der polymorphkernigen Neutrophilen und eine relative oder, was seltener ist, absolute Lymphozytose besteht. Die Menge der polymorphkernigen Eosinophilen ist normal oder zeigt Schwankungen nach oben oder unten. In der Zusammenstellung von KOCHERS Schüler TURIN ist angegeben, daß die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen bis auf 3300 heruntergehen könne, während andererseits die absolute Zahl der Lymphozyten auf 4000—5000 steigen kann. Sehr häufig sind relative Lymphozytenmengen von 40—50%. In einem Falle KOCHERS erreichte die Lymphozytose sogar 74%. Eine Vermehrung der Übergangsformen und großen Mononukleären konnte von NÄGELI und TURIN nicht gefunden werden, wohl aber von BLANK.

Von den Angaben KOCHERS ist namentlich diejenige über die Lymphozytose von zahlreichen Autoren (CARO, GORDON und v. JAGIĆ, KAPPIS, VAN LIER, LAMPÉ, BÜHLER, STARCK, ROTH u. a.) bestätigt worden, immerhin gibt es nach KOSTLIVY, BORCHARDT, ROTH und FALTA spärliche Ausnahmen von der Regel. BLANK behauptet sogar, daß fast bei der Hälfte aller Basedowfälle die Lymphozytenwerte normal seien. Auch soll sogar Lymphopenie vorkommen. Häufiger scheint die Leukopenie zu fehlen (KLOSE, LAMPÉ und LIESEGANG, BÜHLER, BLANK), wenn auch eine Leukozytose zu den Seltenheiten gehört (BORCHARDT, ROTH, LEDOUX, v. HABERER). Letztere kann durch dazwischentretende fieberhafte Krankheiten ausgelöst werden (FALTA).

Zu erwähnen ist noch, daß nach FALTA, NEWBURGH und NOBEL, TURIN die Lymphozytose durch Schilddrüsenverabreichung verstärkt wird und daß nach KOCHER, VAN LIER, MORONE, WEISPFENNIG durch die Strumektomie eine mehr oder minder vollständige Rückkehr zum normalen Blutbefund stattfindet, was freilich von BARUCH, KLOSE, LAMPÉ und LIESEGANG, KOSTLIVY, SUDECK nicht bestätigt werden konnte.

Die Entstehung der Lymphozytose ist ganz verschieden erklärt worden. TH. und A. KOCHER und TURIN behaupten, daß das vermehrte Schilddrüsensekret einen unmittelbaren Reiz auf die lymphatischen Apparate ausübe und sie zur Ausschwemmung von Lymphozyten veranlasse. FALTA freilich führt die Lymphozytose in mehr mittelbarer Weise auf die Schilddrüse zurück, indem er sie durch die Vermittlung des gereizten autonomen Nervensystems zustande kommen läßt. Gestützt scheint die thyreogene Theorie durch gewisse experimentelle Ergebnisse, nach welchen es gelingen soll, bei Nichtbasedowikern durch Verabreichung von Schilddrüsenstoffen Leukopenie und Lymphozytose oder wenigstens letztere allein zu erzeugen (CIUFFINI, CARO, TURIN, STÄHELIN, FALTA). Doch stehen auch hier den positiven Resultaten die negativen von BARUCH und KLOSE, LAMPÉ und LIESEGANG gegenüber.

Die letzteren Forscher, sowie HART, CAPELLE und BAYER, SCHUMACHER und ROTH erblicken sogar in der Lymphozytose ein von der Schilddrüse unabhängiges Symptom und führen sie ausschließlich auf die vergrößerte Thymus zurück. Hierfür soll vor allem die Besserung des Blutbildes nach der Thyrektomie sprechen, was aber von v. HABERER nicht in allen Fällen bestätigt werden konnte. v. HABERER sah sogar bei einem schweren Basedow eine Leukozytose von 14000 W mit normaler prozentualer Zusammensetzung nach der Thyrektomie in eine Leukopenie mit starker Lymphozytose umschlagen. Wird die Thymus hier als teilweise lymphatisches Organ in den Vordergrund gestellt, so ist es begreiflich, daß andere Forscher auch den Status lymphaticus zur Erklärung heranziehen (MARAÑON, COENEN, BORCHARDT). Aber auch dies kann nicht für alle Fälle zutreffend sein, denn beim Status lymphaticus fehlt nach STRESS und STORCK die Lymphozytose, solange kein Fieber besteht, und andererseits kann beim Basedowiker ohne Status lymphaticus die Lymphozytose sehr ausgeprägt sein (PETTAVEL).

In neuester Zeit will BERGEL die Lymphozytose als Reaktion gegen das lipoide Krankheitsgift, das vielleicht direkt oder indirekt aus der entarteten Schilddrüse stammt, auffassen, eine Annahme, die noch ganz in der Luft schwebt. Will man nach der BERGELSchen Meinung, wonach überhaupt die Lipide an der Lymphozytose schuld sind, sich eine Vorstellung bilden, so müßte man viel eher an den Fettschwund der Basedowiker und einen eventuellen Fetttransport auf dem Blutwege denken.

Sicher ist jedoch, daß die diagnostische Bedeutung der Lymphozytose für die Basedow'sche Krankheit bedeutend überschätzt wurde. Nicht nur kommt diese auch bei gewöhnlichen Strumen ohne jegliche Basedowsymptome vor, sie ist auch eine Begleiterscheinung einer ganzen Anzahl anderer Krankheiten und abnormer Veranlagungen (Lit. bei MOEVES). Auch ihr Vorkommen beim Myxödem spricht nicht für die von KOCHER angenommene Entstehung. So ist es denn am wahrscheinlichsten, daß die Lymphozytose beim Morbus Basedowii entweder ein Merkmal der abnormen Konstitution (CHVOSTEK) oder aber eine Folge des Fettschwundes ist. Denn die in Deutschland während des Krieges sehr stark verbreitete Lymphozytose bei Unterernährten läßt gerade an letzteres Moment denken (BERGEL), doch kommt die Lymphozytose beim Morbus Basedowii auch ohne Abmagerung vor.

Eine Eosinophilie gehört nach dem übereinstimmenden Urteil der Hämatologen nicht zu den Merkmalen des Basedowblutbildes. Wenn die Eosinophilen auch in einigen Fällen vermehrt waren (KOCHER, NÄGELI, BORCHARDT), so ist doch in der Regel ihre Zahl normal (BLANK). Hingegen sind die Mastzellen entschieden vermindert (NÄGELI), nach BLANK fehlen sie bei 30% der Basedowfälle.

Von Wichtigkeit erscheint noch die Thrombopenie, welche von BLANK in 43% gefunden wurde. Sie liefert uns das Verständnis für die von KOTTMANN und LIDSKY entdeckte Verlangsamung der Blutgerinnung.

Hier sei nur noch kurz erwähnt, daß bei der experimentellen Hyperthyreose neben der Lymphozytose auch eine Beeinflussung der roten Blutkörperchen beobachtet worden ist. So fand BLUMENTHAL bei Hunden und Kaninchen nach einer anfänglichen Verminderung eine Vermehrung der Erythrozyten. Das letztere wird von MANSFELD bestätigt, die Vermehrung soll sogar sehr erheblich sein und nach dem Aussetzen der Schilddrüsenverabreichung anhalten. Was die weißen Blutkörperchen anbetrifft, so hat WASER beim Kaninchen nach Injektion von Schilddrüsensubstanzen eine Zunahme der polynukleären Leukozyten und entsprechende Abnahme der Lymphozyten festgestellt, weshalb er sich, wie DUBOIS und MESSERLI, für eine Reizwirkung der Schilddrüse auf das Knochenmark ausspricht. Mit der Annahme, daß das KOCHER'sche Blutbild eine Folge der Hyperthyreose sei, würden also diese experimentellen Ergebnisse durchaus nicht übereinstimmen, vielmehr sprechen sie dafür, daß die Lymphozytose auf ganz anderer Basis entsteht.

9. Kreislaufsorgane.

Aus den zahlreichen Angaben der älteren und neueren Literatur scheint soviel hervorzugehen, daß ein normales Herz beim Basedowiker eine Ausnahme ist. In der großen Mehrzahl der Fälle wurde eine Vergrößerung des Herzens festgestellt, und zwar kann dieselbe sowohl auf einer einfachen Erweiterung als auch auf Hypertrophie beruhen. Die älteren Autoren (Zusammenstellung bei BUSCHAN) scheinen mehr eine einfache Hypertrophie angenommen zu haben, welche hauptsächlich den linken Ventrikel betreffen sollte, eine Ansicht, die auch von v. GIERKE vertreten wird, während SIMMONDS neben der Hypertrophie des linken Ventrikels auch noch ziemlich regelmäßig eine Erweiterung der rechten Kammer sah. PETTAVAL fand unter 12 Fällen 3 normal große Herzen, 3 mal eine allgemeine Dilatation, 1 mal eine reine Dilatation des linken Ventrikels, 2 mal eine exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels und 3 mal eine beidseitige exzentrische Hypertrophie. Jedenfalls ist nach meinen Erfahrungen die Hypertrophie recht oft mit einer beidseitigen Dilatation verknüpft, wenn auch letztere durch die Totenstarre des Herzmuskels mehr oder minder verdeckt wird.

Darüber, ob eine Hypertrophie vorhanden ist, entscheidet jedoch letzten Endes das Gewicht, und dieses sagt uns, daß beim Morbus Basedowii recht häufig eine Hypertrophie anzutreffen ist. Ich fand bei 13 Basedowsektionen des Berner Instituts (größtenteils in den Arbeiten von MATTI und PETTAVAL verwertet) 3 mal das Herzgewicht unter 250 g, 4 mal zwischen 250 und 300 g, 5 mal zwischen 300 und 350 g und 1 mal über 350 g. Die extremen Werte waren 180 und 510 g, letzteres bei einem 45jährigen Mann mit Lungenemphysem und Arteriosklerose. Die übrigen Zahlen betreffen durchwegs weibliche Individuen. HÄMIG verzeichnet Herzgewichte von 320 und 365 g (♀), HEZEL von 450 g (♀), FAHR von 190, 275 (♀) und 320 g (♂). Nimmt man nun als mittleres Herzgewicht bei der erwachsenen Frau 250 g an, was allerdings nach meinen Erfahrungen etwas zu tief gegriffen ist, so ergeben sich auffallend häufig Gewichte von 250—350 g, und zwar darf man hier um so eher eine leichte Hypertrophie des Herzens annehmen, als es sich im übrigen meistens um muskelschwache, schlank gebaute Individuen handelt. Wie stark die einzelnen Herzabschnitte an der Hypertrophie beteiligt sind, ist noch nicht genauer untersucht. Hier sollten Wägungen nach der W. MÜLLER'schen Methode noch besseren Aufschluß geben. Ich habe aber an meinem Material den Eindruck gewonnen, daß der rechte Ventrikel recht oft an der Hypertrophie teilnimmt, was auch von RAUTMANN hervorgehoben wird.

Was den Klappenapparat des Herzens betrifft, so sind bei älteren Basedowikern sklerotische Veränderungen nicht selten anzutreffen, während bei den jugendlichen die Klappen

zart gebaut sind. Zu erwähnen ist noch das Vorkommen von Parietalthromben infolge terminaler Kreislaufschwäche.

Gehen wir zu den mikroskopischen Veränderungen des Herzens über, so ist bei den an Marasmus gestorbenen Patienten nicht selten eine braune Atrophie (FR. MÜLLER, ASKANAZY, PETTAVEL) anzutreffen. Von größerem Interesse ist die Verfettung der Muskelfasern (ASKANAZY, DELIUS, GEBELE, MATTI, SIMMONDS, PETTAVEL, FAHR), welche meistens fleckweise, selten diffus ist. Doch kann sie auch bei schwerem Basedow völlig fehlen (RAUTMANN, v. HABERER). Die von MATTI und PETTAVEL erwähnte Fragmentation der Muskelfasern kommt wohl als rein agonale Erscheinung nicht in Betracht. Hingegen spricht ASKANAZY von einer interstitiellen Myokarditis, ohne aber davon eine nähere Beschreibung zu geben. Vielleicht hat er dasselbe gesehen, was neuestens FAHR beschreibt, nämlich herdförmige interstitielle Infiltrate von Lymphozyten, denen spärliche Fibroblasten und Leukozyten beigemischt sein können. Die Muskelfasern zeigen an solchen Stellen Fragmentierung und Zerfall. Auch CELEN fand in einem Basedowfall miliare Parenchymnekrosen mit Lymphozytenhof, dazu perivaskuläre, gemischtzellige Herdchen und zahlreiche subepikardiale Rundzelleninfiltrate. Ebenso erwähnt GOODPASTURE Myokardnekrosen. Ich sah in einem Falle eine ausgedehnte Nekrose in einem Papillarmuskel, auf welcher sich ein großer Thrombus gebildet hatte.

Möglicherweise geben solche Herde in späteren Stadien zu Schwielenbildung Anlaß, wie sie von SIMMONDS und PETTAVEL beobachtet worden ist. Ein häufigeres Vorkommen dieser Veränderungen muß ich jedoch auf Grund meiner Erfahrungen bestreiten, auch HEZEL erwähnt gar nichts davon, trotzdem hier das Herz sehr groß war (450 g) und histologisch genau untersucht wurde.

In der Frage nach der Entstehung der Herzvergrößerung ist eine Einigung noch nicht erzielt. Jedenfalls genügen die oben angeführten histologischen Myokardveränderungen nicht zur Erklärung der Hypertrophie, allerhöchstens könnten sie für eine mehr terminale Dilatation verantwortlich gemacht werden. Fälle, bei denen jegliche degenerative Veränderungen des Myokards fehlen und trotzdem eine exzentrische Hypertrophie besteht (RAUTMANN), zeigen jedenfalls, daß die Herzvergrößerung durchaus nicht von einer primären „Myokarditis“ oder Degeneration abhängig ist. Hypertrophie und Dilatation müssen also rein funktionell durch Änderungen in der Blutströmung entstehen, und da der Blutdruck beim Basedow nicht erhöht oder sogar leicht herabgesetzt ist, so wurde vor allem die Tachykardie als Ursache der Hypertrophie angenommen (SATTLER, RAUTMANN). Aber die Tachykardie an sich wird noch keine Mehrarbeit des Herzens fordern, wenn z. B. das Schlagvolumen entsprechend verkleinert ist. Dies scheint nun aber nicht der Fall zu sein, vielmehr dürfte es normal groß oder sogar erhöht sein, denn darauf weist die klinisch recht häufig feststellbare Dilatation hin. KRAUS spricht von einem abnormen Gefälle vom Zentrum zur Peripherie, und die häufigen akzidentellen Geräusche am Herzen, sowie die Gefäßgeräusche lassen auf eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit schließen. Kommt dazu noch eine Herabsetzung der Blutviskosität (KAESS), so ist die Blutfüllung des Herzens in der Zeiteinheit verstärkt, und die Folge ist eine Dilatation und sekundäre Hypertrophie des Herzens (PETTAVEL).

Bei den degenerativen Veränderungen des Myokards, welche sich bis zur Nekrose steigern können, kommen ätiologisch am ehesten toxische Schädigungen in Betracht. Eine terminale Kreislaufschwäche allein kann z. B. die Verfettung kaum erklären, denn sie findet sich auch bei akutem Operationstod ohne voraufgegangene Narkose (PETTAVEL). Auch die von FAHR entdeckten chronisch-entzündlichen Veränderungen, welche mit Untergang des Parenchyms verknüpft sind, können am ehesten durch eine Toxineinwirkung erklärt werden. Ob dieses Toxin nun das Schilddrüsensekret selbst ist oder ein Produkt des gesteigerten Stoffwechsels oder endlich von einer terminalen Infektion ausgeht, kann vorläufig nicht sicher entschieden werden. Immerhin sprechen die Tierversuche FARRANTS dafür, daß die Degenerationen direkt oder indirekt mit der Hyperthyreose zusammenhängen, denn dieser Forscher erhielt bei Verfütterung oder Einspritzung von Senilidrisenstoffen eine hyaline Degeneration und Kernschwund in den Herzmuskelfasern, und HASHIMOTO beschreibt myokarditische Herde mit dichten Haufen von großen Histiozyten und Lymphozyten bei weißen Ratten, die mit Schilddrüse gefüttert wurden. Diese Zellen sollen später Fibroblasten Platz machen, und die Herde sollen ASCHOFFS rheumatischen Knötchen gleichen. TAKANE erhielt leukozytäre Infiltrate bei Fütterung mit Thyreoidin und Jodsalzen. Nur das möchte ich noch betonen, daß die Lymphozyteninfiltrate im Myokard nach der neuesten Mitteilung FAHRS durchaus nicht von einem Status lymphaticus abhängig sind, denn sie kommen auch bei Basedowfällen ohne Status lymphaticus vor.

An den Blutgefäßen sind, abgesehen von der starken Erweiterung und Dickwandigkeit der Schilddrüsenarterien, charakteristische Veränderungen bis jetzt nicht beobachtet worden. Die Erscheinungen der Arteriosklerose sind jedenfalls, soviel ich aus den Protokollen meines Instituts ersehe, meistens nur in geringem Grade, jedenfalls nicht stärker als bei gleichaltrigen, an anderen Krankheiten verstorbenen Individuen ausgeprägt. SCHNITZ-

LER, DELIUS und v. HABERER berichten über eine auffallende Enge der Aorta, doch war in dem Fall von DELIUS auch das Herz hypoplastisch.

10. Nervensystem.

Die alte Anschauung, daß der Morbus Basedowii eine Erkrankung des Nervensystems sei, hat zur Folge gehabt, daß in den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts bei den Sektionen von Basedowfällen aufs eifrigste nach morphologischen Veränderungen der nervösen Substanz geforscht wurde. Und zwar wandte man entsprechend der zuerst von ARAN aufgestellten Theorie, daß beim Morbus Basedowii besonders der Sympathikus erkrankt sei, sein Augenmerk hauptsächlich den Ganglien des Grenzstranges zu. Makroskopisch wurde hier in einigen Fällen eine Verdickung, in anderen wieder eine Atrophie gefunden, ferner berichtet KÖPPEN von einer abnormen Länge des Ganglion cervicale supremum, WAEHNER von einer auffallenden Größe der ersten zwei Brustganglien. Mikroskopisch haben eine ganze Anzahl von Forschern (Trousseau, Virchow, Franke, Reith, Knight, Johnstone, Moore, Biermer, Peter-Lancereaux, Hopfengärtner u. a.) eine Verminderung der nervösen Anteile mit gleichzeitiger Bindegewebs- oder Fettgewebswucherung konstatiert, und nach Hezel und Greenfield kommt auch noch eine Rundzelleninfiltration hinzu. Askanazy fand dieselbe in einem Fall auf die Umgebung der Blutgefäße beschränkt. Abnorme Pigmentation der Ganglienzellen wird von Ebstein, Geigel, Johnstone, Degeneration derselben von Greenfield, Ehrlich, Hezel, Klien, Fr. Müller u. a. angegeben. Im wesentlichen handelt es sich um schlechte Färbbarkeit der Kerne, Schwund der Fortsätze, Verfettung. In neuerer Zeit ist meines Wissens eine Untersuchung des Hals- und Bauchsympathikus einzig von Aoyagi, Wilson und Durante, Reinhard mit modernen Methoden vorgenommen worden, wobei ersterer in den Ganglienzellen zum Teil eine Schrumpfung und Vakuolisierung mit exzentrischer Verlagerung oder Schwund des Kernes, sowie Verdickung, Fragmentation oder feinkörnigen Zerfall der Neurofibrillen feststellen konnte. Wilson fand bei 11 seziierten Fällen im oberen und mittleren Zervikalganglion Atrophie, Hyperpigmentation und granuläre Degeneration der Ganglienzellen, ferner in vielen Fällen auch eine Verminderung in der Zahl der Ganglienzellen und eine Vermehrung des Bindegewebes. Zwei Fälle zeigten sogar eine ausgesprochene Sklerose. Ähnliche Befunde hatten Wilson und Durante schon vorher an operativ entfernten Zervikalganglien bei Basedowpatienten erhoben. Wilson betont, daß der Grad der Veränderungen der Dauer des Hyperthyreoidismus parallel geht und daß zuerst ein aktiver Reiz und vermehrte Funktion, dann progressive Degeneration der Ganglienzellen erfolgt. Chronische zehrende und Infektionskrankheiten erzeugen keine so schweren Zelldegenerationen wie die Basedowsche Krankheit. Bei 4 Fällen, bei welchen auch die übrigen sympathischen Ganglien untersucht wurden, waren diese im Vergleich mit den Zervikalganglien viel weniger verändert. Dies würde eher dafür sprechen, daß die Zervikalganglien der primäre Sitz eines krankhaften Prozesses sind und nicht erst durch die allgemeine Störung geschädigt werden. Nach Reinhard-Marburg besteht in den Ganglien ein chronisch proliferativer Prozeß nach degenerativer Schädigung des Parenchyms. Rundzelleninfiltrate sind selten.

Den positiven Befunden stehen aber weit mehr negative gegenüber (Geigel, v. Recklinghausen, Paul, Fournier und Olivier, Rabejac, Goodhart, Habershon, Eger, Möbius, Waechner, Bristowe, Drummond, Mendel, Hale White, Eulenburg und Guttmann, Askanazy u. a.), und wenn man bedeckt, wie variabel der Sympathikus schon unter normalen Verhältnissen ist und wie oft die erwähnten Veränderungen auch bei anderweitigen Erkrankungen auftreten (White, Fr. Müller), so wird man ihnen kein allzu großes Gewicht beilegen können. Besonders sei noch erwähnt, daß Hezel die Herzganglien ganz normal fand.

Vom parasymphathischen System wurde in einigen Fällen der Vagus, und zwar mit meist negativem Ergebnis untersucht — Degeneration fanden Fr. Müller, Joffroy und Achard — und ebenso zeigten die übrigen peripheren Nerven (Marie und Marinesco, Dinkler, Askanazy) in der Regel ganz normale Verhältnisse, nur selten wurde eine Degeneration beobachtet (Joffroy und Achard).

Ähnlich steht es mit den Angaben über das zentrale Nervensystem, denn auch hier zeichnen sich die gefundenen Veränderungen durch ihre Mannigfaltigkeit und Unregelmäßigkeit aus. Seit Fiehné 1879 seine Versuche über die Erzeugung der drei Kardinalsymptome des Morbus Basedowii durch Verletzung der Corpora restiformia mitgeteilt hatte, wandte sich das Interesse vor allem der Medulla oblongata zu. Hier schien zunächst der Befund von Mendel, nämlich eine Atrophie des linken Corpus restiforme und rechten Tractus solitarius, die Theorie von der bulbären Entstehung gut zu stützen, aber die Degeneration der Corpora restiformia konnte nur in ganz wenigen Fällen (Joffroy und Achard, Klien, Kedzior und Zanietowski) bestätigt werden, während andere, z. B. Fr. Müller, Hezel und Askanazy, die betreffenden Faserbündel ganz unversehrt fanden und außerdem Oppenheim eine Degeneration der Corpora restiformia ohne jegliche Basedowsymptome

antraf. Eine isolierte Degeneration des Tractus solitarius sahen JOFFROY und ACHARD, MARIE und MARINESCO. Von weiteren Veränderungen der Medulla oblongata sind beim Morbus Basedowii Degenerationen der Ganglienzellen am Boden des 4. Ventrikels und der austretenden Wurzelfasern (DINKLER), kleine enzephalitische und Erweichungsherde und weitaus am häufigsten kleine Blutungen beschrieben worden. Letztere sind aber in der Regel ganz frisch entstanden und können für die Pathogenese der Basedowschen Krankheit sicher nicht verwertet werden, wie schon FR. MÜLLER, ASKANAZY und MOEBIUS betont haben. Sie sind wohl auf die agonale Kreislaufschwäche zurückzuführen und sind oft mit allgemeiner Hyperämie des zentralen Nervensystems verbunden.

Die Veränderungen in den übrigen Teilen des Gehirns (Blutungen und Erweichungen, teils hämorrhagischer, teils anämischer Natur) sowie im Rückenmark (Hyperämie, Blutungen, Sklerose einzelner Strangsysteme) sind von KLIEN und CHVOSTEK zusammengestellt worden und können bei ihrer Unbeständigkeit auf keinen Fall als charakteristisch für den Morbus Basedowii angesehen werden. KLIEN hält all die geschilderten Veränderungen des zentralen Nervensystems für eine Wirkung des Basedowgiftes, wobei er freilich die Möglichkeit zugeht, daß die häufige Schädigung der Medulla oblongata gewisse Basedowsymptome hervorrufen kann. Auch die in einigen Fällen gefundenen Anomalien des Zentralkanal (GETTEL, WAHNER, FR. MÜLLER, ASKANAZY, MATTIASEN), bestehend in Obliteration oder leichter Erweiterung mit Gliose, fallen durchaus in den Rahmen der häufig anzutreffenden, beinahe physiologischen Variationen dieses Hohraumes. Von Interesse ist vielleicht der Fall von DINKLER, weil hier ausgesprochene psychische Symptome, sowie choreatische Zuckungen, linksseitige Hemiplegie und bulbäre Störungen ihre anatomische Unterlage in Degenerationen des Hirnmantels, besonders der Zentralwindungen, in einer absteigenden Degeneration der Pyramidenbahn und in partiellen Degenerationen der bulbären Nervenkerne hatten. Außerdem waren die Vorderhornganglienzellen des Rückenmarks zum Teil degeneriert. Von neueren ganz negativen Untersuchungen des zentralen Nervensystems seien diejenigen von ASKANAZY (3. Fall) und HEZEL erwähnt.

Überblicken wir die vorliegenden Veränderungen des Nervensystems, so wird jeder unbefangene Beobachter zugestehen müssen, daß sie in ihrer bunten Mannigfaltigkeit keinen einzigen hervorstechenden Zug aufweisen und daß der Versuch, die nervösen Symptome des Basedow auf morphologischer Basis aufzubauen, scheitern muß. Damit ist nun natürlich noch keineswegs ein ablehnendes Urteil über die neurogene Theorie des Morbus Basedowii ausgesprochen, soweit sich letztere daran hält, den Basedow im wesentlichen als eine funktionelle Erkrankung des Nervensystems, als eine Neurose aufzufassen. Nur wird man sich fragen müssen, ob nicht feinere Läsionen des Nervensystems in Form von sekundären Schädigungen der Ganglienzellen und Nervenfasern erst im Verlaufe der Krankheit auftreten können, ähnlich wie auch andere Organe, wie Herz, Leber und Nieren, degenerative Veränderungen auf toxischer Basis erleiden können. Hier besteht entschieden eine Lücke in unseren Kenntnissen, und es muß offen zugestanden werden, daß die Durchforschung des Nervensystems vernachlässigt worden ist, seit die Schilddrüsen- und Thymustheorie obenaufschwimmen. Zum Beispiel hat in neuerer Zeit SIMCHOWICZ bei experimenteller Thyreotoxikose sowohl im zentralen Nervensystem als in den spinalen und sympathischen Ganglien schwere degenerative Veränderungen nachweisen können, wobei das Rückenmark und die spinalen und sympathischen Ganglien am stärksten betroffen waren, etwas weniger Medulla oblongata, Pons, Mittel- und Kleinhirn und am wenigsten die Großhirnrinde. Die Veränderungen bestanden hauptsächlich in Verflüssigungsprozessen an den Ganglienzellen, Zerfall von Markscheiden (in einem Fall mit Bildung einer größeren Plaque im Rückenmark), amöboider Umwandlung und Wucherung der Gliazellen. Im Kleinhirn wurden eigenartige Degenerationen der kleinen Ganglienzellen der Molekularschicht gefunden, ebenso im Tuberculum acusticum und den Hinterhörnern des Rückenmarks.

Sollten derartige Veränderungen beim Morbus Basedowii öfters gefunden werden, so würden sie uns immerhin gewisse Symptome, welche erst im Verlaufe der Krankheit in einzelnen Fällen auftreten, z. B. Schluckstörungen oder die oben erwähnten motorischen Störungen im Fall DINKLER, erklären können.

11. Skelettmuskulatur.

Während klinisch die Muskelschwäche bei vielen Basedowfällen schon längst aufgefallen war, sind anatomische Veränderungen der Muskulatur erst seit der Arbeit ASKANAZYS im Jahre 1898 genauer bekannt. ASKANAZY fand makroskopisch blasse Färbung, leichte Trübung und Lipomatose der Muskeln und als histologische Unterlage neben der Einlagerung von Fettgewebe eine Atrophie der Fasern mit feintropfiger Verfettung, undeutliche Querstreifung und scholligen Zerfall einzelner Fasern. Dazu gesellen sich in den atrophischen Fasern mehr oder minder starke Kernwucherungen, welche schließlich in einer Verklumpung der Kernhaufen mit Bildung von ganz abenteuerlichen Figuren enden können. An der Degeneration nehmen auch die Muskelspindeln teil. Diese Befunde wurden seither von

PETTAVEL, RAUTMANN und SCHÜTZ in einer größeren Zahl von Fällen bestätigt, doch scheinen sie nicht immer nachweisbar zu sein (EHRICH, PETTAVEL). Jedenfalls möchte ich das Hauptgewicht auf die Atrophie der Fasern und die Kernwucherungen legen, denn die feintropfige Verfettung der Fasern ist, wie mein Schüler SURBEK gezeigt hat, ein überaus häufiger Befund bei allen möglichen Krankheiten. Besonders kann die stärkere Verfettung der Augenmuskelfasern und des Zwerchfells nicht als eine Eigentümlichkeit des Basedow betrachtet werden, da sie eine normale Erscheinung ist. Unbedingt aber muß man ASKANAZY darin beipflichten, daß die Lipomatose nur eine Begleit- oder Folgeerscheinung der Atrophie ist. In den Augenmuskeln ist die degenerative Atrophie besonders stark, hier fand SCHÜTZ auch Herde von Lymphozyten und Plasmazellen ohne Beziehung zu den Veränderungen der Muskelfasern, weshalb SCHÜTZ sie als Ausdruck des Status lymphaticus betrachtet.

Welches ist nun die Ursache dieser Atrophie, die sich oft über die gesamte Skelettmuskulatur ausbreitet, während sie die Herzmuskulatur und die glatte Muskulatur intakt läßt? ASKANAZY ist der Meinung, daß die Atrophie weder vom Nervensystem noch von der Kachexie abhängt, sondern am ehesten durch Einflüsse von seiten der Schilddrüse sich erklären läßt. Mir scheint der erhöhte Stoffwechsel, und zwar hauptsächlich der gesteigerte Eiweißumsatz, die Schuld an der Atrophie zu tragen. Die mehr akuten Veränderungen, wie Verlust der Querstreifung, scholliger Zerfall, können hingegen sehr wohl auf toxischer Basis entstehen, denn die experimentelle Hyperthyreose verursacht ähnliche Veränderungen (FARRANT).

In neuerer Zeit hat die Kombination von Basedowscher Krankheit mit schwerer Myasthenie auch dazu Anlaß gegeben, die Beziehungen zwischen Thymus und Muskulatur zu erörtern. SCHUMACHER und ROTH sind z. B. der Ansicht, daß die Thymushyperplasie die Myasthenie verstärkt, wenn auch letztere von den beiden Forschern auf die Epithelkörperchen zurückgeführt wird. Dazu ist zu sagen, daß nach den Untersuchungen von H. MÜLLER und DEL CAMPO Thymusextrakt die Muskelermüdung in günstigem Sinne beeinflusst und man also bei vermehrter Thymusfunktion gerade das Gegenteil einer Myasthenie erwarten sollte, vorausgesetzt, daß nicht gerade durch eine primäre Myasthenie erhöhte Mengen von Thymusekret benötigt werden.

12. Skelett.

Wohl der wichtigste Punkt unter den spärlichen Angaben, die sich auf das Skelett der Basedowiker beziehen, ist die in manchen Fällen festgestellte abnorme Körpergröße. In der älteren Literatur liegen eine Reihe solcher Berichte vor, und in den letzten Jahren hat ganz besonders HOLMGREN betont, daß jugendliche Basedowiker gegenüber gleichaltrigen Individuen ein rascheres Knochenwachstum aufweisen, das freilich wegen des vorzeitigen Aufbrauches der Epiphysenknorpel auch früher zum Stillstand kommt. Eine Körperlänge, die dem eigentlichen Riesenwuchs zuzuzählen ist, wird freilich dabei nur selten erreicht (STERN, BALLET).

Es liegt natürlich am nächsten, das beschleunigte Knochenwachstum, das uns von der Schilddrüsenfütterung beim Tier bekannt ist (E. BIRCHER), auch beim Morbus Basedowii auf die Hyperthyreose zurückzuführen; besonders wenn man bedenkt, daß die A- und Hypothyreose die stärksten Hemmungen des Knochenwachstums im Gefolge hat. Doch soll nicht verschwiegen werden, daß CHVOSTEK die HOLMGRENSCHEN Fälle nicht als Morbus Basedowii anerkennt, sondern sie als einfache Degenerationszustände kombiniert mit gewissen Rasseigentümlichkeiten auffaßt. Hochwüchsige Rassen könnten für Basedow mehr veranlagt sein, weil bei ihnen höhere Ansprüche an die Schilddrüsenfunktion von seiten des stark wachsenden Knochensystems gestellt werden. Die abnorme Funktion mehrerer Blutdrüsen soll hier mitspielen. Für das letztere würden die von klinischer Seite beschriebene Kombinationen von Basedowscher Krankheit und Akromegalie sprechen.

Im allgemeinen werden die Knochen der Basedowiker als schlank bezeichnet, doch finden sich auf der anderen Seite auch Angaben über eine ungewöhnliche Dicke der Schädelknochen (PETER). Störungen in der Verkalkung fehlen beim einfachen Basedow durchaus, hingegen ist in einzelnen Fällen (v. RECKLINGHAUSEN, REVILLIOD, HÄMIG, HOENNICKE, TOLOT und SARVONAT, HILDEBRAND, KOEPPEN) ein Zusammentreffen mit Osteomalazie beobachtet worden, was wohl für eine pluriglanduläre Erkrankung mit Beteiligung der Ovarien oder Nebennieren (HILDEBRAND) spricht.

13. Haut.

Von den beim Morbus Basedowii auftretenden Hautveränderungen ist wohl die wichtigste die abnorme Pigmentierung, welche nach SATTLERS Zusammenstellung ungefähr bei 18% aller Basedowfälle gefunden wird. Sie betrifft ganz besonders die Haut der Augenlider, auf die sie manchmal auch beschränkt bleibt, während bei anderen Fällen auch das übrige Gesicht, der Hals, die Umgebung der Brustwarzen, die Achselfalten, Ellbeugen

und Kniekehlen, sowie die äußeren Geschlechtsteile braun gefärbt werden. Mit der Besserung der Krankheit können auch diese Pigmentierungen wieder schwinden. In seltenen Fällen sind auch die Schleimhäute der Konjunktiva und der Mundhöhle von der Pigmentierung betroffen (EULENBURG, FR. MÜLLER, A. KOCHER, OPPENHEIM, STRÜMPELL, ORTNER). Histologische Untersuchungen sind meines Wissens nur von FARNER vorgenommen worden, der angibt, daß das Pigment vorzugsweise in der tiefen Schicht der Epidermis sitzt und daß nur vereinzelte kleine Gruppen von Pigmentkörnern im Korium, und zwar zum Teil in der Umgebung der Blutgefäße, zu finden sind. Also dieselben Verhältnisse wie beim Morbus Addisonii.

Was die Entstehung der Pigmentierungen betrifft, so wird die Pigmentierung der Auglider von CHVOSTEK auf Funktionsstörungen der Geschlechtsorgane zurückgeführt, während die übrigen Lokalisationen des Pigments denjenigen beim Morbus Addisonii gleichgestellt werden. Letzteres muß wohl als zutreffend bezeichnet werden, und wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir die Pigmentierung auf die Hypoplasie der Nebennieren zurückführen. Fälle wie der RÖSSLÉSche, bei denen sich Basedowsche und Addisonische Krankheit zu voller Blüte nebeneinander entwickelt haben, zeigen die Nebenniereninsuffizienz auf ihrer höchsten Stufe. Immerhin wäre künftig darauf zu achten, ob Fälle mit stärkerer Hautpigmentierung regelmäßig auch morphologisch minderwertige Nebennieren aufweisen. In einem Fall mit geringer Pigmentierung fand ich die Nebennieren 12 g schwer. Daß es beim Morbus Basedowii wohl verhältnismäßig leicht zu Pigmentierungen kommt, beruht wahrscheinlich auf dem vermehrten Eiweißfall, der Vorstufen des Pigments liefert. Doch wäre auch zu prüfen, wie sich das oxydierende Ferment in den Epidermiszellen, die Dopaoxydase von BLOCH, verhält.

Von weiteren Hautveränderungen sind noch der Haarausfall, oder abnorm starkes Wachstum der Haare, ferner trophische Störungen der Nägel, Vitiligo, Sklerodermie usw. zu nennen. Die Anomalien der Haare und Nägel stehen wahrscheinlich in unmittelbarer Beziehung zur Basedowschen Krankheit, müssen aber nicht unbedingt thyreoidalen Ursprungs sein, sondern können zum Teil auch auf die Keimdrüsen oder allgemein trophische Verhältnisse zurückgeführt werden. Nach den Erfahrungen, die man bei der Verfütterung oder Injektion von Schilddrüsenstoffen gemacht hat, scheint am ehesten der Haarausfall eine regelmäßige Folge der Hyperthyreose zu sein (FARRANT, SIMCHOWICZ u. a.).

14. Sinnesorgane.

Augen. Von anatomischem Interesse ist hier wohl nur das Ulcus corneae, welches sich bei schweren Basedowfällen in der Lidspaltenzone entwickeln kann. Es beginnt mit Infiltraten in der Hornhaut, die eitrig einschmelzen und tiefer greifen, bis schließlich sogar Durchlöcherung der Kornea mit Vorfall der Iris eintritt (SATTLER). Genetisch kommt wohl in den meisten Fällen die Austrocknung des Hornhautepithels infolge des mangelhaften Lidchlusses mit sekundärer Infektion in Betracht (Keratitis xerotica), doch sind auch Eiterungen bei fehlendem Exophthalmus und ohne Vertrocknung des Epithels sichergestellt. Dies hat SATTLER veranlaßt, an giftige, aus dem Blut stammende Stoffe zu denken, welche die Widerstandsfähigkeit des Hornhautgewebes gegen äußere Schädlichkeiten herabsetzen sollen.

Weiter sei hier die Sehnervenatrophie genannt, welche in seltenen Fällen eine Teilerscheinung des Basedow darstellt und die bei längerer Schilddrüsenfütterung sogar experimentell beim Hunde hervorgebracht werden kann (BIRCH-HIRSCHFELD und INOUYE). Sie ist wohl den degenerativen Veränderungen, welche im zentralen Nervensystem nach Gebrauch von Schilddrüsenstoffen auftreten, durchaus analog.

Endlich hat SCHÜTZ bei einem alten Basedowfall im retrobulbären Fettgewebe eine Erweiterung und Vermehrung der Gefäße und eine Verdickung der Bindegewebsbalken gefunden. Er erblickt deshalb die Ursache des Exophthalmus in einer Erweiterung der retrobulbären Gefäße und einer Verminderung des Tonus der Augenmuskeln.

15. Respirationsorgane.

Von den Veränderungen der Atmungswege ist hier nur die Verengerung der Trachea erwähnenswert, die aber beim Morbus Basedowii verhältnismäßig selten ist, da ja die Struma im allgemeinen keine übermäßige Größe erreicht (Lit. bei RAUTMANN).

In den Lungen entwickelt sich terminal oft eine Pneumonie, die wohl auf Hypostase und bronchogene Infektion zurückzuführen ist und meistens von Ödem begleitet wird.

Auffallend ist die Seltenheit der Lungentuberkulose bei den Autopsien von Basedowfällen (Fälle von EGER, HOPFENGÄRTNER, MATTIENEN, RÖPER, THORBECKE). Unter 16 Fällen, die in meinem Institut sezirt wurden, findet sich nur ein einziger (6%) mit einer aktiven chronischen Lungentuberkulose, verbunden mit einer käsigen Tuberkulose der Bronchial-, Tracheal- und Mediastinallymphknoten und vereinzelten miliaren Tuberkeln in Pleura, Milz

und Leber. In einem zweiten Fall wurde eine alte Spitzennarbe mit Verkäsung einer Bronchialdrüse gefunden. Diese Ergebnisse stehen in auffallendem Widerspruch zu der von klinischer Seite (GILBERT und CASTAIGNE, DUMAS, SAATHOFF, VON BRANDENSTEIN, LÉVY) verbreiteten Auffassung, daß die Basedowsche Krankheit häufig infolge einer Lungentuberkulose aufträte, indem die Schilddrüse auf den tuberkulösen Prozeß mit einer Hyper- oder Dysfunktion reagiere. Einzelne Basedowsymptome mögen bei Tuberkulösen nicht selten sein, aber sie kommen wohl eher unmittelbar auf nervösem Wege als auf dem Umwege über die Schilddrüse zustande. Der typische Morbus Basedowii ist auf alle Fälle verhältnismäßig selten mit einer Lungentuberkulose verbunden, wie schon GREENFIELD betont und BRANDT neuerdings bestätigt hat.

16. Magen und Darm.

Die nicht seltenen Schleimhautblutungen in Magen und Darm sind als Folgen terminaler Stauung oder toxischer Schädigung zu betrachten. Sie sind auch bei Verfütterung und Injektion von Schilddrüsenstoffen häufig zu beobachten (FARRANT).

Zweifelhaft in ihrer Bedeutung ist die abnorme Kürze des Dünndarms, die von HÜBSCHMANN in 3 Basedowfällen festgestellt wurde. HÜBSCHMANN fand Werte von 4,25, 4,75 und 5 Metern (normal $5\frac{1}{2}$ – $6\frac{1}{2}$ m). Eine Nachprüfung seiner Angaben an einem größeren Material liegt bisher nicht vor, GIERKE fand in einem Fall eine Länge von 5,75 m, PETTAVEL einmal 4,73 und ein anderes Mal 5,15 m. HÜBSCHMANN geht jedenfalls zu weit, wenn er die Kürze des Dünndarms als Ursache von Resorptionsanomalien betrachtet oder sie für die Bildung giftiger Stoffe verantwortlich macht und in ihr eine ätiologische Komponente erblickt. Eher dürfte er darin Recht haben, daß die besondere Kürze des Dünndarms eine Anomalie bei erblich Entarteten, also ein konstitutionelles Merkmal sein könnte. Mit der klinisch häufig beobachteten Diarrhöe, bei der wohl rein funktionelle Störungen vorliegen, hat sie nichts zu tun.

In einem Fall sah ich eine sehr ausgesprochene Enteroptose, wohl ebenfalls ein Merkmal einer abnormen Konstitution.

17. Pankreas.

Da der Morbus Basedowii öfters mit Störungen im Kohlehydratstoffwechsel (Glykosurie) einhergeht und sich sogar mit echtem Diabetes mellitus verbinden kann, so hat man in neuerer Zeit auch auf Veränderungen des Pankreas gefahndet, obwohl es sehr wohl möglich ist, daß die Glykosurie durch andere endokrine Organe, z. B. die Hypophyse, vermittelt wird. Immerhin sprechen vereinzelte Beobachtungen dafür, daß auch die Pankreasfunktion Störungen erleiden kann, soweit wenigstens die LANGERHANSschen Inseln in Betracht kommen. LANDAU hat nämlich in einem Basedowfall eine Atrophie der LANGERHANSschen Inseln ähnlich wie beim Diabetes mellitus gefunden, ebenso E. KRAUS; v. HABERER und HOLST verzeichnen eine auffallende Armut an LANGERHANSschen Inseln, und weiter hat PETTAVEL in einem Fall, der sich klinisch durch alimentäre Glykosurie ausgezeichnet hatte, in manchen Inseln völlige Nekrose, in anderen eine Eosinophilie der Zellen mit Pyknose der Kerne, verbunden mit Lymphozyteninfiltration, festgestellt. Sonst fand sich nur in vereinzelt Lappchen eine Vermehrung des Bindegewebes mit mäßiger Atrophie der Drüsenbläschen. PETTAVEL lehnt eine Gleichheit der Inselveränderungen mit den beim Diabetes mellitus gefundenen ab und denkt an eine direkte Schädigung der Inseln seitens der Schilddrüsenstoffe oder des durch die Schilddrüsenstoffe wirksam gemachten Adrenalins. Ersteres würde mit den Versuchen von PIRERA übereinstimmen, der bei Hunden im Verlaufe der experimentellen Hyperthyreose toxische Schädigungen der LANGERHANSschen Inseln auftreten sah. FARRANT hingegen fand im Pankreas seiner hyperthyreotischen Tiere fast regelmäßig eine Vergrößerung der Inseln. Nach KATO sind die Inseln im allgemeinen unregelmäßig angeordnet, verschieden groß und spärlich, Atrophie und Sklerose kommt neben ausgleichender Hypertrophie vor. HOLST sah in einem Fall Häufchen von nekrotischen Epithelien von derbem Bindegewebe umschlossen und im Innern der Inseln zum Teil fibröse Umwandlung. Nehmen wir noch hinzu, daß PETTAVEL in einem zweiten Fall Lymphozyten in den Inseln antraf und in einem dritten eine beginnende Epitheldegeneration, so ist nicht zu bezweifeln, daß in einer Anzahl von Basedowfällen Inselveränderungen vorhanden sind, was wahrscheinlich eine gewisse Bereitschaft zur Glykosurie zur Folge hat. Aber die negativen Befunde sind doch entschieden häufiger, ich selbst fand wenigstens in 4 Fällen das Pankreas histologisch normal.

Von einiger Bedeutung ist vielleicht noch der Umstand, daß das Pankreas öfters schon makroskopisch atrophisch erscheint. In 2 Fällen fand PETTAVEL Gewichte von nur 39 und 42 g, E. KRAUS in 1 Fall 37 g, in 2 anderen Fällen fand ich 50 und 58 g, doch kann das Pankreas auch normale Größe und normales Gewicht (75–95 g) aufweisen. Auch KATO betont die Atrophie des Parenchyms und HOLST fand in 6 von 10 Fällen das Pankreasgewicht auf 50% vermindert.

18. Leber.

Die Leber ist, soviel ich aus den Sektionsprotokollen des Berner Instituts ersehe, häufig etwas klein, die meisten Gewichte liegen zwischen 1000 und 1400 g, einzelne gehen aber unter 1000 g herunter. Die Schnittfläche weist in manchen Fällen die Zeichen der Stauung, noch häufiger aber eine diffuse oder periphere Verfettung auf. Letztere findet sich meistens mit Stauung kombiniert und ist wohl zum Teil durch diese hervorgerufen. Doch kann die Verfettung auch ohne jede Stauung auftreten, was darauf hinweist, daß sie wohl in der Hauptsache auf einer toxischen Schädigung der Leberzellen beruht (PETTAVEL, RAUTMANN). Hierfür spricht auch die nicht seltene Verfettung der Sternzellen. LANDAU fand in einigen Fällen auch eine Leberzirrhose, die er ausdrücklich nicht auf Blutstauung, sondern auf Toxinwirkung zurückführt. Auch ASKANAZY, MATTI, GOODPASTURE, PETTAVEL, HOLST sahen je einmal eine Zirrhose, MARINE und LENHART sogar in 5 von 6 Fällen, und es ist demnach wahrscheinlich, daß die Verfettung einen ganz allmählichen Untergang des Parenchyms einleitet, der weiter eine typische Zirrhose mit starker Wucherung der Glissonschen Scheiden nach sich ziehen kann. Damit stimmt überein, daß in einzelnen Fällen Ikterus beobachtet worden ist (Lit. bei SATTLER). Der Fall von RAAB und TERPLAN war sogar mit subakuter Leberatrophie kombiniert.

Die Leberzellen fand PETTAVEL meistens frei von Glykogen, in einem Fall wurde Kernglykogen nachgewiesen. Ich kann dies an einem weiteren Fall bestätigen. Die Abwesenheit oder Armut an Glykogen läßt sich wohl mit dem starken Stoffverbrauch bei schweren Basedowfällen gut vereinen und steht vielleicht mit der Verstärkung der Adrenalinwirkung durch das Basedowserum im Zusammenhang.

Bei der experimentellen Hyperthyreose ist Verfettung (FARRANT) und Glykogenschwund (CRAMER und KRAUSE, PARHON, KURIYAMA, ABELIN und JAFFÉ) etwas Gewöhnliches.

19. Nieren.

Ähnlich wie in Myokard und Leber treten auch in den Nieren die degenerativen Veränderungen in den Vordergrund. Am häufigsten scheint die Verfettung zu sein, die von zahlreichen Autoren (ASKANAZY, DINKLER, DIETRICH, GRAUPNER, W. FISCHER, PRYM, HUISMANS, MATTI, PETTAVEL, RAUTMANN, v. HABERER), allerdings in verschiedenem Masse, gefunden worden ist. Da in den Schaltstücken und Henleschen Schleifen die Fettablagerung als normal gelten darf, so kommt natürlich nur der Verfettung der übrigen Kanälchenabschnitte, vor allem der Hauptstücke, eine besondere Bedeutung zu. Hier ist sie auch von PETTAVEL fast regelmäßig angetroffen worden, und zwar in Form von feinen Tröpfchen, doch gibt es auch Fälle, bei denen sämtliche Kanälchenabschnitte verfettet sind (GRAUPNER, PETTAVEL). Selbst die Glomeruli und Kapselepithelien können fettig sein. An Stelle der Verfettung kann auch trübe Schwellung der Nierenepithelien auftreten (ASKANAZY) oder es kommt sogar zur Nekrose der Epithelien (ASKANAZY, SCHMORL, GRAUPNER, HUISMANS). In GRAUPNERS und HUISMANS Fall waren die Nekrosen ausgesprochen streifenförmig, und auch ich fand in einem Fall herdförmige Nekrosen in der Rinde, so daß der Prozeß kaum ein rein postmortaler sein kann, wie PETTAVEL vermutet. Immerhin dürften die Nekrosen sehr frischen Datums sein, da irgendwelche Reaktion von seiten des Stromas bis jetzt fast immer vermißt wurde. Nur GRAUPNER erwähnt, daß er in einem Fall stellenweise spärliche Leukozyten im Stroma fand.

Von einer Nephritis zu sprechen, wie GRAUPNER und HUISMANS dies tun, hat man in der großen Mehrzahl der Fälle durchaus keine Berechtigung. Denn wie PETTAVEL schon hervorgehoben hat, handelt es sich um rein degenerative Prozesse, die höchstens in die Gruppe der „Nephrosen“ eingereiht werden können, aber mit einer Entzündung nichts zu tun haben. Die ganz vereinzelt kleinen Schrumpfungsherde, die PETTAVEL in 2 Fällen fand, sind ganz unabhängig von den Nekrosen. Von klinischer Seite ist nach SATTLER in etwa 11% der Basedowfälle Albuminurie gefunden worden, hingegen fehlen Epithelien und Zylinder im Urin. Letzteres stimmt mit den anatomischen Befunden durchaus überein.

Was die Entstehung der Parenchymdegenerationen betrifft, so liegt eine toxische Einwirkung auf der Hand. Aber über die Natur des Toxins ist noch nichts Sicheres bekannt. Während GRAUPNER und PETTAVEL an die Schilddrüsenstoffe denken und der erstere Autor deshalb von einer thyreogenen Nephritis spricht, nimmt HUISMANS eine Intoxikation von seiten der Thymus an. Aber ebenso gut ist es möglich, daß toxische Stoffwechselprodukte, welche sich erst kurz vor dem Tode bilden, die Nierenschädigung hervorbringen, die übrigens gewisse gemeinsame Züge mit der Schädigung durch das Eklampsiegift oder die Toxine der akuten Leberatrophie hat. Immerhin macht es die Übereinstimmung mit den Nierenveränderungen, welche bei der experimentellen Hyperthyreose auftreten, sehr wahrscheinlich, daß die Schilddrüsenstoffe ätiologisch in erster Linie in Betracht kommen (CORONEDI, FARRANT).

Von PETTAVEL wurde auch der Glykogengehalt der Nieren geprüft, wobei es sich ergab, daß in 2 Fällen, welche sich während des Lebens durch alimentäre Glykosurie ausgezeichnet hatten, in der Niere eine Glykogenablagerung nachgewiesen werden konnte. Das Glykogen war in den Glomeruli, den spiraligen Endabschnitten der Hauptstücke und Schleifen lokalisiert und zeigte somit dieselbe Verteilung wie beim Diabetes mellitus, nur waren die Mengen bedeutend geringer als in der Diabetikerniere.

Endlich sei noch erwähnt, daß den meisten Forschern, welche die Nieren histologisch untersucht haben, eine beträchtliche Hyperämie aufgefallen ist, welche wohl als Folge der terminalen Stauung angesehen werden darf.

V. Pathogenese des Morbus Basedowii.

Versuchen wir, auf Grund der gesamten anatomischen Veränderungen des Morbus Basedowii einen Überblick über das Wesen der Krankheit und zugleich einen Ausblick auf die Pathogenese zu gewinnen, so prägt sich vor allem die Tatsache ein, daß außerordentlich häufig, um nicht zu sagen immer, neben der Schilddrüse noch eine ganze Anzahl Organe erkrankt oder ungenügend ausgebildet sind. Vor allem gilt dies von den endokrinen Drüsen, von denen einige, wie Thymus, Nebenniere und weibliche Keimdrüsen, bei den tödlich endigenden Basedowfällen so oft verändert gefunden worden sind, daß einige Autoren, wie z. B. ORTNER, RAUTMANN, CHVOSTEK von einer pluriglandulären Erkrankung sprechen. Aber der Pathologe hat nicht bloß die Aufgabe, morphologische Veränderungen aufzudecken und aneinander zu reihen, er soll sie womöglich auch nach ihrem zeitlichen Auftreten und ihrer Wertigkeit, sowie nach ihren gegenseitigen Beziehungen beurteilen.

Wie sehr aber ein derartiger Versuch von der augenblicklich herrschenden Theorie abhängig ist, zeigt die Geschichte des Morbus Basedowii aufs deutlichste. In früheren Jahrzehnten, als die Theorie von der nervösen Entstehung fast allgemein Geltung hatte, wurden die Veränderungen anderer Organe, abgesehen vielleicht von der Schilddrüse und dem Herzen, kaum beachtet, jedenfalls wußte man nichts mit ihnen anzufangen, denn wie sollten sie auf nervösem Wege entstanden sein? Die ganze anatomische Forschung richtete sich auf das Nervensystem, doch blieb das Ergebnis dieser Bemühungen absolut unbefriedigend, so daß die Anschauung, der Morbus Basedowii sei eine Neurose, wohl am meisten Berechtigung zu haben schien (TROUSSEAU, CHARCOT, BUSCHAN, EULENBURG u. a.). Dann kam unter dem Einfluß der MOEBIUSschen Arbeiten der Umschlag in der Richtung der Schilddrüsentheorie, die ganz besonders durch die klinischen Untersuchungen und operativen Erfolge TH. KOCHERS zu Ansehen gelangte und von nun an auch die anatomischen Erhebungen beherrschte. Aber die Befunde an der Schilddrüse waren zu wechselnd, als daß sie allein hätten Klarheit schaffen können, weshalb denn auch andere, bisher vernachlässigte Organe wieder zu Ehren gezogen wurden. Zunächst wandte sich das Interesse der Thymus, dem lymphatischen System und dem Blute, dann auch anderen endokrinen Drüsen zu.

Sind nun die gefundenen Veränderungen gleichwertig oder dürfen die einen von den anderen einen Vorzug beanspruchen? Was zunächst die Regelmäßigkeit des Vorkommens betrifft, so bestehen schon in diesem Punkte gewisse Verschiedenheiten, welche uns nicht erlauben, alle Veränderungen gleich hoch einzuschätzen. Denn das einzige, was in jedem Fall faßbar ist und ausnahmslos wiederkehrt, ist für den Anatomen die Schilddrüsenveränderung, die Struma. Auf Grund meiner eigenen Erfahrung, die sich auf mehr als 100 Fälle stützt, kann ich die Behauptung TH. KOCHERS und seiner Schule nur bestätigen, daß eine völlig normale Schilddrüse beim Morbus Basedowii nicht vorkommt. Nun hat freilich die Tatsache, daß ein histologisch einheitlicher Typus der Basedowstruma fehlt, dazu geführt, die Bedeutung der

Schilddrüsenveränderung abzuschwächen oder zu bestreiten, aber auf die Zeichen der Epithelwucherung und meist auch der Kolloidverflüssigung stößt man doch bei einer genauen Untersuchung, solange die Krankheit auf ihrer Höhe ist, wohl ausnahmslos, und diese Veränderungen steigern sich in vielen Fällen zu einem Bild, das für den Morbus Basedowii und nur für diesen charakteristisch ist. Nach SAUER ist sogar ein weitgehender Parallelismus zwischen der Stärke der histologischen Veränderungen und dem klinischen Bilde vorhanden. Weshalb das histologische Bild der Struma so wechselnd ist, wurde oben schon besprochen. Krankheitsstadium, Jodzufuhr, Beschaffenheit der Schilddrüse vor dem Ausbruch der Krankheit spielen hier eine wesentliche Rolle und haben sicher auch einen Einfluß auf die Funktion des Organs. Aber an dem regelmäßigen Vorkommen der Schilddrüsenveränderung kann nicht gezweifelt werden.

Dasselbe kann nun von den Veränderungen der übrigen endokrinen Drüsen nicht behauptet werden. Vielleicht noch am ehesten von den Ovarien, aber hier sind unsere Erfahrungen, soweit sie sich auf histologische Untersuchungen stützen können, noch viel zu spärlich, als daß wir ein sicheres Urteil abgeben könnten. Für Thymus, lymphatische Apparate und Nebennieren steht fest, daß sie zwar in einer großen Zahl (etwa $\frac{3}{4}$) aller Basedowfälle ein abnormes Verhalten zeigen, daß aber Thymushyperplasie, Status lymphaticus und Hypoplasie der Nebennieren doch nicht durchaus notwendige Bestandteile des Basedowbildes sind. Noch viel weniger gilt dies von den Veränderungen der Hypophyse, der Epithelkörperchen, des Pankreas, da solche bis jetzt nur selten nachgewiesen werden konnten. Von den übrigen Organen ist das Herz in der Mehrzahl der Basedowfälle erweitert und hypertrophisch, Herz- und Skelettmuskulatur, sowie Leber und Nieren zeigen sehr häufig degenerative Veränderungen. Ob solche auch im Nervensystem annähernd regelmäßig wiederkehren, müssen erneute Untersuchungen mit einwandfreien Methoden erst noch lehren.

Müssen wir also vom anatomischen Standpunkt aus die regelmäßig veränderte Schilddrüse als den Mittelpunkt anerkennen, um den sich die übrigen Organveränderungen gruppieren, so erhebt sich immer noch die Frage, ob nun die unbeständigen extrathyreoidalen Veränderungen eine Folge der abnormen Schilddrüsenfunktion sind oder ob sie der Basedowstruma als selbständige Merkmale an die Seite gestellt werden dürfen. Dabei ist weiter zu prüfen, ob der als Hauptstütze der thyreogenen Theorie aufgestellte Antagonismus zwischen Basedow und Myxödem anatomisch wirklich zu Recht besteht oder ob er Lücken aufweist.

Für die Thymushyperplasie und den Status lymphaticus ist, wie oben angeführt, die Entscheidung, ob ein Zusammenhang mit der veränderten Schilddrüsenfunktion besteht, sehr schwierig zu treffen. Wir haben uns dahin ausgesprochen, daß zwar für die Lymphapparate eine nachträgliche Schwellung durch in Blut und Lymphe kreisende Schilddrüsenstoffe nicht unmöglich erscheint und daß auch für die lymphatische Thymusrinde eine sekundäre Hyperplasie im Sinne HAMMARS angenommen werden darf. Auf der anderen Seite aber weist das Mark der Basedowthymus doch gewisse Sonderzüge auf (HAMMAR), welche an konstitutionelle Eigentümlichkeiten denken lassen, und dann ist nach unseren bisherigen Kenntnissen der Status thymicolymphaticus mit dem chromaffinen System so eng verknüpft, daß es noch näher liegt, ihn auf die Insuffizienz der Nebenniere als auf die veränderte Schilddrüsenfunktion zurückzuführen.

Einfacher und klarer liegen die Verhältnisse bei den Nebennieren. Zwar hat HOLST die Meinung ausgesprochen, daß die Hypoplasie, welche beim Morbus Basedowii so häufig Mark und Rinde betrifft, eine sekundäre, von der Basedowstruma erzeugte Veränderung sei. Er betrachtet sie als eine Inaktivitätsatrophie, hervorgerufen durch den geringeren Adrenalinbedarf des Organismus beim

Basedow. Dieser Bedarf wird aber kaum kleiner sein als beim normalen Organismus, auch wenn die Produkte der Basedowstruma die Adrenalinwirkung verstärken, denn die Gefäße sind ja eher erweitert. Ferner ist histologisch kein Anhaltspunkt für einen sekundären Schwund des Markgewebes vorhanden. Mit der Hypoplasie des Markes schien anfänglich die von KRAUS und FRIEDENTHAL, FRÄNKEL, KOSTLIVY u. a. gefundene Vermehrung des Blutadrenalins im Widerspruch zu stehen, doch haben die Untersuchungen von O'CONNOR, GOTTLIEB, ASHER und v. RODT seither gezeigt, daß es sich bei den betreffenden Substanzen, welche die Sympathikusendigungen reizen, keineswegs um Adrenalin handelt. Histologisch könnte höchstens die Vergrößerung der Kerne in den Markzellen als ein Anlauf zu vermehrter Sekretion gedeutet werden. Sie genügt aber auf keinen Fall, um den Morbus Basedowii als eine primäre Hypersekretion der Nebennieren hinzustellen, wie dies von SWIECICKI u. a. geschehen ist.

In ähnlicher Weise können wir uns auch für die Ovarien aussprechen. Denn die geringe Zahl der Primitivfollikel und die Rindenverdickung bei jugendlichen Personen sind viel eher der Ausdruck einer Hypoplasie als einer sekundären Atrophie. Hiermit stimmt überein, daß bei einem Teil der Basedowfälle auch die sekundären Geschlechtsmerkmale nur mangelhaft ausgebildet sind. Schädliche Wirkungen auf die Genitalorgane von seiten der Schilddrüsenstoffe sind daneben nicht ausgeschlossen.

Von Epithelkörperchen und Hypophyse sind bis jetzt noch keine genügend sicheren Veränderungen bekannt, welche sich in dieser oder jener Weise mit der Basedowstruma in Verbindung bringen ließen, und beim Pankreas sind es nur vereinzelte Befunde von PETTAVEL und HOLST, die auf Schädigung der Langerhansschen Inseln durch Schilddrüsensekret hindeuten. Auffallend ist immerhin das nicht selten sehr niedrige Gewicht des gesamten Organs.

Von den übrigen Organveränderungen interessiert besonders die Erweiterung und Hypertrophie des Herzens, die wir als funktionell bedingt hinstellten. Welcher Art aber die Funktionsstörung ist, ob sie thyreogen ist und sich dem „thyreotoxischen Kropfherzen“ anreihet, ist noch umstritten. Experimentell führt die Einspritzung von Schilddrüsenensaft bald zur Verlangsamung, bald zur Beschleunigung des Pulses. Neuerdings haben ASHERS Schüler RICHARDSON und KAKEHI sogar gezeigt, daß Schilddrüsenpräparate gar keine unmittelbare Wirkung auf das Herz haben und nur mittelbar durch Verstärkung der Adrenalinwirkung die Herznerven beeinflussen. Auf diese Weise kann die Reizung des Akzelerans eine Tachykardie zur Folge haben, welche im Verein mit der Beschleunigung der Blutströmung zur Erweiterung und Hypertrophie des Herzens führt. Ganz anderer Meinung ist HART, der die Herzhypertrophie und Dilatation rein durch die abnorme und vermehrte Funktion der Thymus entstehen läßt. Da aber die künstliche Hyperthymisation bis jetzt im Vergleich zur experimentellen Hyperthyreose noch sehr wenig Positives zu Tage gefördert hat und zudem die Thymus nicht bei allen Basedowfällen hyperplastisch gefunden wird, ist diese Hypothese sehr unwahrscheinlich.

Die degenerativen Veränderungen in Myokard, Leber, Nieren, Skelettmuskulatur, sowie ein Teil der im Nervensystem beschriebenen Veränderungen sind entschieden auf toxische Einwirkungen zurückzuführen. Aber ob es sich hier einfach um Schilddrüsenstoffe oder um schädliche Substanzen handelt, welche erst infolge der Stoffwechselstörung entstehen, ist noch keineswegs abgeklärt. Erneute experimentelle Prüfungen erscheinen daher sehr wünschenswert. Immerhin läßt sich nach den sorgfältigen Untersuchungen von FARRANT jetzt schon sagen, daß diese Veränderungen direkt oder mehr indirekt von der Hyperthyreose abhängig sind. Was endlich das Blut anbelangt, so ist seine häufigste Anomalie, die Lymphozytose, in ihrer Abhängigkeit von der

Schilddrüsentätigkeit auch noch nicht unumstößlich festgestellt. Manches spricht dafür, daß sie schon vor dem Ausbruch der Erkrankung als degeneratives Merkmal besteht, ihre Verstärkung durch künstliche Zufuhr von Schilddrüsenstoffen ist keineswegs von allen Forschern anerkannt und kann deshalb auch nicht als sicherer Beweis für den thyreogenen Ursprung der Lymphozytose gelten. Daß auch hier an Stelle der Schilddrüse von einigen Autoren die Thymus angeschuldigt wird, wurde schon erwähnt.

Ziehen wir nun auf Grund der anatomischen Befunde beim Morbus Basedowii die Parallele zu den A- und Hypothyreosen, so gelangen wir rasch zu der Einsicht, daß der von MOEBIUS und KOCHER mit so viel Nachdruck verkündigte Antagonismus nicht auf der ganzen Linie besteht. Schon bei der Beurteilung der Struma stoßen wir auf gewisse Schwierigkeiten, da bei einem allerdings kleinen Teil der Basedowstrumen die degenerativen Veränderungen des Epithels so stark hervortreten, daß man eine erhöhte Funktion der Drüse unmöglich mehr annehmen kann. In den Anfangsstadien scheint freilich der Gegensatz der Basedowstruma zur Myxödemschilddrüse vollständig zu sein. In ersterer Wucherung, in letzterer Atrophie des Drüsengewebes.

Weitere Gegensätze bestehen in bezug auf das wachsende Skelett, das Knochenmark, die Thymus und das lymphatische Gewebe. Auch die Haut zeigt wenigstens am Lebenden beim Myxödem ein dem Morbus Basedowii entgegengesetztes Verhalten. Von den Epithelkörperchen hingegen können wir bis jetzt nichts Ähnliches behaupten, denn sie scheinen bei beiden Zuständen keine Abweichung von der Norm zu zeigen. Die Hypophyse ist zwar in einigen Basedowfällen eher verkleinert gefunden worden, was zu der Hyperplasie bei A- und Hypothyreosen im Gegensatz stehen würde, aber letztere ist, wie wir gesehen haben, auch keine ganz regelmäßige Erscheinung, und histologisch ist bei beiden Zuständen, soweit die spärlichen Hypophysenbefunde bei Basedow ein Urteil erlauben, eine Vermehrung der Hauptzellen gemeinsam, die allerdings beim Basedow seltener und weniger ausgeprägt ist als beim Myxödem.

Gehen wir zur Nebenniere über, so können wir keine absolute Gegensätzlichkeit erkennen. Zwar ist das Mark bei der Hypo- und Athyreosis, soviel wir wissen, relativ gut ausgebildet, beim Basedow hingegen meist hypoplastisch, aber die Rinde ist hier wie dort hypoplastisch, wobei sich die Hemmung des Wachstums namentlich in der geringen Breite und Sklerose der Zona glomerulosa ausdrückt. Der Lipoidgehalt ist freilich beim Basedow gering, beim Myxödem hingegen normal, was wohl mit der ganz verschiedenen Stoffwechsellätigkeit zusammenhängt.

Absolut gleichsinnige Veränderungen finden sich in den Ovarien, die sowohl beim Myxödem wie beim Basedow in der Entwicklung zurückbleiben und infolge der mangelhaften Reifung der Rindenschicht zu kleinzystischer Entartung neigen. Dementsprechend sind auch die funktionellen Störungen bei beiden Zuständen ähnlich, und der genitale Infantilismus sowie die mangelhafte Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale sind hier wie dort zu finden, wenn auch beim Basedow die Störung weniger häufig und schwächer zu sein pflegt als beim Myxödem. Ob auch die männlichen Keimdrüsen bei Basedow und Myxödem hypoplastisch sind, können wir zur Zeit nicht entscheiden, da histologische Untersuchungen noch beinahe völlig fehlen.

Hier sei nur noch einmal an die merkwürdige Tatsache erinnert, daß beim Menschen sowohl der Morbus Basedowii wie das kongenitale und erworbene Myxödem ganz überwiegend (in $\frac{4}{5}$ — $\frac{9}{10}$) das weibliche Geschlecht befallen, so daß man versucht ist, einen geschlechtsbegrenzten Erbfaktor anzunehmen (LENZ). Da aber beim Morbus Basedowii die Beteiligung des weiblichen Geschlechts noch über die Verhältniszahl der dominanten, geschlechtsbegrenzten

Vererbung (1 Mann auf 3 Frauen) hinausgeht, so denkt WEINBERG an eine häufigere Auslösung durch Gelegenheitsursachen, wie Blutungen bei Geburten, oder an die frühzeitige Ausmerzung der künftigen männlichen Basedowiker oder endlich an die Notwendigkeit zweier oder mehrerer Gene bei der Entstehung der Basedowschen Krankheit.

Gemeinsam ist dem Morbus Basedowii und dem Myxödem auch der Blutbefund, vor allem die Lymphozytose und die häufige neutrophile Leukopenie. Daß aber diese Übereinstimmung nicht in gleichen Ursachen begründet ist, geht daraus hervor, daß bei den Hypothyreosen das Blutbild durch Schilddrüsentherapie zur Norm gebracht werden kann, während beim Morbus Basedowii wenigstens nach den Angaben eines Teils der Forscher der pathologische Blutbefund durch die Organotherapie nur verschlimmert und andererseits auch durch die Strumektomie nicht immer beseitigt wird. Dies zeigt, daß der Blutveränderung bei den zwei Affektionen eine ganz verschiedene Bedeutung zukommt. Bei der Hypothyreose beruht sie auf dem Wegfall eines Reizes auf das Knochenmark, beim Basedow hingegen ist sie ein konstitutionelles Merkmal.

Endlich sei daran erinnert, daß sowohl bei den A- und Hypothyreosen wie beim Morbus Basedowii degenerative Erscheinungen in Myokard, Skelettmuskulatur, Leber und Nieren beobachtet worden sind, die zum Teil einander sehr ähnlich sind und zeigen, daß wohl nicht ein ganz bestimmtes Toxin, sondern die gänzlich veränderten Stoffwechselverhältnisse den Grund dieser Veränderungen abgeben.

Die Gesamtheit der anatomischen Veränderungen beim Morbus Basedowii läßt sich somit auf keinen Fall restlos auf die Formel der Hyperthyreose bringen. Letztere ist zwar unzweifelhaft eine der wichtigsten Störungen — wenn nicht die wichtigste — beim Morbus Basedowii, und ihre Bedeutung ergibt sich ohne weiteres aus der Stoffwechselstörung, aus der fast regelmäßigen Verschlimmerung durch die Schilddrüsentherapie, aus den Erfolgen der teilweisen — oder sogar vollständigen (SUDECK) — Strumektomie, aber eine vollkommen ausreichende Erklärung des anatomischen Befundes kann sie nicht liefern. Auch die klinisch-funktionelle Seite des Morbus Basedowii hat mit der Theorie der Hyperthyreose durchaus nicht alles gewonnen, denn wenn man ausschließlich letztere den Symptomen zugrunde legt, so klaffen Lücken, wie z. B. bei den Augensymptomen, oder es ergeben sich sogar Widersprüche wie bei manchen Veränderungen der sexuellen Funktionen. Auf das Unbefriedigende der reinen Hyperthyreose-Theorie des Morbus Basedowii ist deshalb neuerdings von verschiedenen Autoren (OSWALD, SAHLI, CHVOSTEK) mit großem Nachdruck hingewiesen worden. OSWALD greift auf die alte Neuroselehre zurück, wie sie von CHARCOT, BUSCHAN u. a. vertreten worden ist und läßt sowohl das sympathische als auch das parasympathische System an der Neurose teilnehmen, wobei dann die Schilddrüse einen vermehrten Anreiz zur Funktion auf nervösem Wege empfängt und ihrerseits wieder die nervöse Störung potenziert. SAHLI nimmt ähnlich wie FR. MÜLLER, der die angeborene oder erworbene neuropathische Disposition und die Erkrankung der Schilddrüse als ätiologische Faktoren zusammenwirken ließ, eine Koordination der funktionellen Störung der Schilddrüse und der Störungen des Nervensystems an, wobei er allerdings bei der Entstehung der Krankheit dem Nervensystem den Vorrang zuerkennt und von hier aus die Schilddrüse verstärkt funktionieren läßt. Demgegenüber holt CHVOSTEK etwas weiter aus, indem er dem Basedowiker eine abnorme Körperkonstitution zuschreibt, die sich in dem Vorkommen verschiedener degenerativer Zustände sowohl somatischer wie psychischer Natur äußert. Erst auf dieser Grundlage, welche in einer hereditären Belastung gegeben ist und zu der sich noch als weitere Faktoren Alter

und Geschlecht gesellen, kann sich der Morbus Basedowii entwickeln. Mit dieser Anschauung, die auch von J. BAUER geteilt wird, wird CHVOSTEK entschieden auch den oben angeführten Erfahrungen der pathologischen Anatomie gerecht, welche sich nicht allein auf Struma, Nervensystem und Herz beschränken, sondern sich auf das ganze System der endokrinen Drüsen und weitere Organsysteme beziehen. Dabei leugnet CHVOSTEK die Bedeutung der Schilddrüsenerkrankung keineswegs, vielmehr betont er, daß ihr eine wesentliche, wenn auch nicht allein maßgebende Rolle bei den Erscheinungen des Morbus Basedowii zufällt und daß die Überfunktion wahrscheinlicher ist als die Dysfunktion. Aber neben der Schilddrüse können auch die übrigen Blutdrüsen das Symptombild beeinflussen. Eine reine Neurose ist der Basedow nach CHVOSTEK nicht, obwohl nervöse Einflüsse ebenso wie Erkrankungen der Schilddrüse den Anstoß zum Auftreten des Morbus Basedowii geben können. Von den Chirurgen, welche ähnliche Anschauungen vertreten, sei hier KLOSE genannt, der als letzte Grundlage des Morbus Basedowii „eine nervöse Systemerkrankung annimmt, die sich in spezifischen Veränderungen bestimmter Drüsen, besonders der Schilddrüse und Thymusdrüse widerspiegeln, aber auch primär von diesen her ausgelöst werden kann“. HOLST, der die klinischen Bilder des Morbus Basedowii als primäre Thyreosen bezeichnet, räumt wenigstens der wechselnden individuellen Reaktion auf die thyreogene Einwirkung eine gewisse Bedeutung ein.

Mit der Annahme einer Konstellation mehrerer degenerativer Stigmen kommt CHVOSTEK der Wirklichkeit jedenfalls viel näher als RAUTMANN, der in der anatomischen Grundlage des Morbus Basedowii eine charakteristische infantile Struktur erblickt. Denn daß die Basedowstruma dem kindlichen Schilddrüsentypus entspricht, muß ich bestreiten. Wenn sie auch einzelne Züge, wie die Epithelwucherung, mit der wachsenden Schilddrüse gemeinsam hat, so fehlen doch in letzterer die verstärkte Desquamation, die vermehrte Kolloidverflüssigung und vor allem die Lymphozytenhaufen. Auch für die Basedowthymus trifft nach HAMMAR der kindliche Charakter keineswegs zu, und ebenso muß ich dies für die Ovarien mit ihren spärlichen Primitivfollikeln und die Nebennieren mit ihren Besonderheiten der Rinde ablehnen. Vielmehr haben wir hier den Ausdruck einer abnormen Anlage vor uns. Nicht umsonst tritt bei vielen Basedowkranken schon rein äußerlich ein Status hypoplasticus hervor und spielt auch die familiäre Disposition keine geringe Rolle. Im übrigen dürfte RAUTMANN recht haben, wenn er der Schilddrüse und der Thymus eine vermehrte Funktion, den Nebennieren, Ovarien und Langerhansschen Inseln eine verminderte Funktion zuschreibt. Seine weiteren Annahmen, z. B. daß auch Epithelkörperchen und Hypophyse zuweilen in verstärktem Maße tätig sind, sind freilich rein hypothetisch.

Es fragt sich nur, auf welchem Wege die Überfunktion der Schilddrüse zustande kommt. Denn daß sie nicht ganz spontan auftritt, sondern eines äußeren Anstoßes bedarf, wird auch von den eifrigsten Vertretern der thyreogenen Theorie (MOEBIUS, TH. und A. KOCHER, MARAÑÓN) zugegeben. Auslösung der Überfunktion durch chemische Reize ist bei drüsigen Organen und ganz besonders bei endokrinen Drüsen das, woran man in erster Linie denkt. Dies gilt vor allem für den Jodbasedow, bei welchem die vermehrte Jodzufuhr die Hypersekretion der Schilddrüse verursacht. Geographische Faktoren sind hier jedenfalls von großer Bedeutung. Interessant ist namentlich die Mitteilung von HOLST, wonach in gewissen Küstengegenden Norwegens, in welchen Knotenkröpfe häufig sind, ein latenter Basedow in Form eines erhöhten Basalstoffwechsels vorkommt, der leicht in echten Basedow umschlägt. Die erhöhte Jodzufuhr aus Luft und Erdboden ist hier wahrscheinlich das auslösende Moment.

Aber auch hier kommen wir nicht um die Annahme herum, daß eine abnorme Reaktionsfähigkeit des Nervensystems erst das vollständige Bild des Basedow ermöglicht.

Noch auf einen Punkt sei hier hingewiesen. Schon RÖSSLE hat bemerkt, daß beim Morbus Basedowii ein erhöhter Bedarf an Schilddrüsensekret vorliegen und es deshalb zur vermehrten Tätigkeit der Drüse kommen könnte. Hier werden also die Erfolgsorgane zur Erklärung der Überfunktion herangezogen, ein Gedanke, der auch von CHVOSTEK verwertet wird. Die Hypoplasie des chromaffinen Systems könnte z. B. zur Folge haben, daß die Adrenalinwirkung an der neuroplasmatischen Zwischensubstanz der Gefäße ungenügend ist und deshalb mehr Schilddrüsensekret benötigt wird, da ja letzteres die Gefäße für die Adrenalinwirkung sensibilisiert (ASHER). In ähnlicher Weise könnten von seiten des wachsenden Skeletts oder von den hypoplastischen Keimdrüsen erhöhte Ansprüche an die Schilddrüsentätigkeit gestellt werden. Doch wird auch hier die neuropathische Anlage zur Entwicklung des Basedowschen Bildes unbedingt notwendig sein.

In ähnlicher Weise wird die Hyperthyreose, welche bei lokalen Veränderungen der Schilddrüse (Geschwülste, Thyreoiditis, Strumitis, Tuberkulose, Syphilis usw.) infolge vermehrter Sekretresorption eintritt, nur dann einen sekundären Basedow im Gefolge haben, wenn die konstitutionelle neuropathische Anlage gegeben ist. Denn sonst müßten wir bei den genannten Affektionen, vor allem bei der Struma nodosa, viel öfter einen typischen Basedow auftreten sehen. Nicht umsonst sind gerade hier die *Formes frustes* (Basedowoid) verhältnismäßig häufig, weil hier die vermehrte Sekretresorption zwar einzelne Erscheinungen der Hyperthyreose, aber keinen voll ausgeprägten Basedow schafft. CHVOSTEK hat versucht, diese Fälle, die er als Thyreoidismus bezeichnet, vom eigentlichen Morbus Basedowii abzutrennen, doch ist je nach den konstitutionellen Merkmalen die Zahl der Basedowsymptome größer oder geringer, und so wird es schwer halten, die Trennung streng durchzuführen.

Nun dürfen wir aber nicht vergessen, daß der Anreiz zur vermehrten Schilddrüsenfunktion auch vom Nervensystem ausgehen kann. Wie sehr die Reizung der Schilddrüsenerven außer der Schilddrüse noch andere Organe beeinflußt, haben die bedeutungsvollen Feststellungen von ASHER und FLACK gezeigt. Erneut wendet sich das Interesse dem Sympathikus zu. Dessen konstante Reizung (Verbindung des Halssympathikus mit dem Nervus phrenicus) soll nach CANNON deutliche Symptome der Hyperthyreose, ja sogar Exophthalmus auf der operierten Seite erzeugen, was freilich von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnte (TROELL, BURGET, MARINE, ROGOFF und STEWART). Auch werden die von WILSON beschriebenen Veränderungen der sympathischen Halsganglien von HOLST als sekundär aufgefaßt und die experimentell erzeugte chronische Entzündung dieser Ganglien hat nach demselben Forscher weder Basedowsymptome zur Folge, noch ruft sie Veränderungen der Schilddrüse hervor. Andererseits soll die Exstirpation des Halssympathikus einen günstigen, manchmal sogar heilenden Einfluß auf die Basedowsche Krankheit haben (REINHARD). Jedenfalls ist durch die Schilddrüsenerven die Bahn deutlich vorgezeichnet, auf welcher Reize vom zentralen Nervensystem bis zur Schilddrüse vordringen können. Es wäre denkbar, daß in ähnlicher Weise auch die Thymus durch nervöse Reize zu vermehrter Tätigkeit angeregt würde, doch wissen wir hierüber leider noch nichts bestimmtes. Daß ja psychische Erschütterungen als auslösendes Moment für den Morbus Basedowii außerordentlich häufig in Betracht kommen, ist unbestritten und derart ausgelöste, auf den Sympathikus übergreifende Neurosen können, wie die Erfahrungen des Weltkrieges lehren

(PULAY), bei vorhandener abnormer Konstitution den Anlaß zum Ausbruch einer Basedowschen Krankheit geben.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß die im Verlauf von Infektionskrankheiten auftretenden Basedowsymptome zwar wegen vermehrter Kolloidresorption auf einer vorübergehenden Hyperthyreose beruhen können, aber dem typischen Morbus Basedowii wohl nicht gleichwertig sind. Besonders gilt das für die Tuberkulose, welche von PONCET, COSTA, GILBERT und CASTAIGNE, DUMAS, v. BRANDENSTEIN, LÉVY, SAATHOFF, MASSUR u. a. in ätiologische Beziehung zum Basedow gebracht wird. Wir haben jedoch gesehen, daß gerade beim typischen Basedow die Lungentuberkulose eine recht seltene Erkrankung ist und daß auf rein äußerliche Ähnlichkeiten kein allzu großes Gewicht gelegt werden darf, besonders wenn man bedenkt, wie manche dieser Symptome (Schweiß, Tachykardie) direkt auf die Infektion zurückgeführt werden können und nicht auf dem Umwege über die Schilddrüse entstehen müssen. Auch HOLST verneint den Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Basedow. Inwieweit die Schilddrüsenveränderungen, welche im Verlaufe von Infektionskrankheiten auftreten, zu den Erscheinungen der Hyperthyreose Anlaß geben können, ist in dem Kapitel über Thyreoiditis besprochen. Immerhin können akute Infektionskrankheiten ausnahmsweise einen echten Morbus Basedowii auslösen (BREITNER).

Ohne auf die unendliche Mannigfaltigkeit des klinischen Bildes und die große Zahl der rein funktionellen, im Experiment erhältlichen Störungen näher einzugehen, können wir jedenfalls behaupten, daß der klassische Morbus Basedowii nach seinen anatomischen Grundlagen nicht eine reine Schilddrüsenenerkrankung ist, sondern auf einer ganzen Anzahl von Veränderungen verschiedener Organe beruht, welche nur zum Teil von der Störung der Schilddrüsenfunktion abhängen, zum Teil jedoch primär gegeben sind. Dazu kommt jedenfalls noch eine abnorme Reaktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems (FR. KRAUS), welche wahrscheinlich in einer konstitutionell minderwertigen Anlage gegeben ist und sich auch im Verhalten gegenüber dem Schilddrüsensekret äußert. Immerhin ist die Erkrankung der Schilddrüse der regelmäßige und überragende Faktor, dessen Beseitigung instande ist, den Circulus vitiosus zu durchbrechen und trotz der abnormen Konstitution annähernd normale Verhältnisse herbeizuführen. Die Erkrankung der Schilddrüse, welche wenigstens anfangs als Hyperplasie mit Überfunktion bezeichnet werden darf, kann entweder durch vermehrte chemische Reize, zu welchen auch hormonale Beeinflussungen seitens anderer endokriner Drüsen zählen, oder durch nervöse Reize ausgelöst werden. Doch können bei gegebener konstitutioneller Grundlage auch andere krankhafte Prozesse in der Schilddrüse zu den Erscheinungen des Morbus Basedowii Veranlassung geben. In diesem Falle wird je nach der Zahl, Art und Stärke der konstitutionellen Merkmale das klinische Bild des Morbus Basedowii mehr oder minder vollständig sein, so daß gerade in dieser Gruppe die „Formes frustes“ verhältnismäßig zahlreich vertreten sind.

Zur Entstehung der Basedowschen Krankheit bedarf es also einer besonderen Konstellation von verschiedenen Faktoren. Neben die abnorme Konstitution, deren wichtigste Teilerscheinung wohl die besondere Reaktionsweise des Nervensystems ist, tritt die Hyperthyreose, deren Auslösung entweder durch psychische Einflüsse über die sekretorischen Nerven der Schilddrüse oder auf chemischem Wege durch vermehrte Ansprüche seitens der Erfolgsorgane oder endlich durch krankhafte Prozesse in der Schilddrüse selbst zustande kommt.

33. Der endemische Kropf.

I. Histogenese und vergleichende Morphologie.

Die Formen, unter denen der endemische Kropf auftritt, sind nach ihrer morphologischen Seite in den vorhergehenden Kapiteln eingehend besprochen worden, und es bleibt uns nur noch übrig, sie hier noch einmal zusammenzufassen und in einen genetischen Zusammenhang zu bringen.

Lange Zeit stand die häufigste anatomische Form des endemischen Kropfes, die Struma nodosa, trotz ihres durch HITZIG und MICHAUD aufgeklärten Ursprungs gleichsam unvermittelt neben der beim Erwachsenen selteneren Struma diffusa. Eine gemeinsame Grundlage für diese beiden Formen fehlte bis zu dem Zeitpunkt, da durch die LANGHANSsche Schule (HESSELBERG, ISEN-SCHMID, SANDERSON, CLERC, WEGELIN) genaue vergleichende Untersuchungen an einem Material vorgenommen wurden, das einerseits dem kropffreien nord-deutschen Küstenstrich (Kiel, Königsberg), andererseits der Gegend von Bern, die als Kropfzentrum gelten darf, entstammte. Mit vollem Recht richtete LANGHANS sein Augenmerk hauptsächlich auf die früheren Altersstufen, denn hier waren am ehesten die der Struma nodosa vorangehenden Veränderungen zu erwarten. Alle Strumen mit großen Adenomknoten wurden von vornherein ausgeschaltet, da letztere zu sekundären Veränderungen des Schilddrüsengewebes führen.

Die auffallendsten Unterschiede betreffen das Gewicht der verschiedenen Schilddrüsen. Zwar hatte schon OSWALD (1897) das Gewicht von Schilddrüsen aus Zürich, Aarau, Basel, Bern, Lausanne und Genf bestimmt und dabei in 73% einen Wert von über 50 g und nur in 5% ein Gewicht unter 25 g gefunden, aber da sein Material zu einem erheblichen Teil aus großen Knotenkröpfen bestand, kann es zum unmittelbaren Vergleich mit den knotenfreien nord-deutschen Schilddrüsen nicht benützt werden. Nur knotenfreie Drüsen oder solche mit ganz spärlichen kleinen Knötchen sind hierzu tauglich.

Ich gebe im folgenden eine Tabelle wieder, welche die Gewichte der Schilddrüse nach Herkunft und Altersstufen enthält. Zwischen die beiden Extreme Kiel und Bern sind Königsberg, Berlin, München und La Chaux-de-Fonds eingeschoben, die beiden ersteren Städte als Vertreter eines kropffreien oder wenigstens kropffarmen Gebietes, die beiden letzteren als Vertreter einer leichteren

Alter	Kiel	Königs- berg	Berlin	München	Chaux-de- Fonds	Bern
Neugeborene bis zum 10. Tag	g 1,9	g 3,5	g —	g 6,0	g —	g 8,2
1/2 Jahr	1,55	—	—	2,03	3,0	2,9
1 ..	2,4	—	—	3,28	2,37	5,33
2 ..	3,73	—	—	5,96	5,0	7,45
3 ..	6,1	—	—	6,15	—	14,25
4 ..	6,12	—	—	9,22	9,0	14,5
3 ..	8,6	—	—	14,4	8,0	17,62
6.—10.	7,4	—	—	11,9	9,2	18,58
11.—15.	11,2	—	—	11.—20. Jahr =36,7	20,0	23,85
16.—20.	22,0	18,0	22,0	—	24,4	36,0
21.—30.	23,5	—	32,1	37,2	28,9	43,0
31.—40.	24,0	32,0	30,6	40,6	30,6	42,6
41.—50.	25,3	20,3	28,6	38,2	42,6	38,5
51.—60.	19,0	22,2	23,6	49,7	33,9	47,0
61.—70.	20,6	19,7	22,8	46,6	20,5	38,8
71.—80.	21,2	—	32,0	37,8	36,3	41,0

oder mäßig starken Endemie (Zahlen für München nach WEIBGEN, für La Chaux-de-Fonds aus der Arbeit von SARBACH berechnet).

Die beträchtlichen Unterschiede zwischen den Berner und Kieler Drüsen springen ohne weiteres in die Augen, denn das Gewicht der ersteren beträgt in fast allen Altersstufen ungefähr das Doppelte des Gewichts der Kieler Drüsen. Am auffallendsten ist der Unterschied bei den Drüsen der Neugeborenen, bei denen jedoch der Durchschnitt von 8,2 g für die Berner Drüsen noch zu niedrig ist, da alle Drüsen von über 10 g von der Berechnung ausgeschlossen wurden. Wenn auch ein Teil des gewaltigen Gewichts und des vermehrten Volumens der Berner Neugeborenen-Drüsen auf der Geburtshyperämie beruht, so ist der Unterschied gegenüber den Kieler Drüsen immer noch groß genug.

Ähnliche Gewichtsunterschiede zwischen Schilddrüsen aus kropfbehaffeten und kropffreien Gegenden haben KLOEPPPEL für Deutschland und TENCHINI und CAVATORTI, CASTALDI für Italien festgestellt.

Dem hohen Gewicht der Drüsen aus Kropfgegenden entspricht, wie zu erwarten, auch ein vergrößertes Volumen. KLOEPPPEL fand die Freiburger Drüsen viel größer als Drüsen aus Göttingen und Berlin.

Welchem Prozeß die Drüsen der Kropfgegenden ihre Gewichts- und Volumszunahme verdanken, darüber gibt der histologische Befund eindeutige Auskunft. Denn in voller Übereinstimmung haben ISENSCHMID, SANDERSON und CLERC festgestellt, daß die Berner Drüsen in der Regel aus kleineren Bläschen zusammengesetzt sind als die norddeutschen Drüsen. Der kleinfollikuläre Bau ist also das wesentlichste Merkmal der Berner Drüsen, er bedeutet in Anbetracht des vergrößerten Gewichts und Volumens dieser Drüsen eine beträchtliche epitheliale Hyperplasie. Auch da, wo die Gewichtszunahme keine allzu große ist, verrät das histologische Bild die Wucherung des Epithels.

Mit der Epithelwucherung verbunden ist das Auftreten von abnorm großen Kernen, auf deren Häufigkeit in den Berner Drüsen ISENSCHMID hingewiesen hat. Sie sind ein Zeichen, daß das Epithelwachstum sich nicht mehr in ganz normalen Bahnen bewegt, sondern zur Störung der Kernplasmarelation und der Teilungsfähigkeit einzelner Zellen führt. Auch mehrkernige Epithelien kommen vor. Auf der anderen Seite ist die vermehrte Neigung zu Epitheldesquamation (ISENSCHMID) auf einen rascheren Verbrauch der Epithelien zurückzuführen.

Die relative Menge des Kolloids ist in den Drüsen der Kropfgegenden vermindert, und demgemäß ist auch ihr relativer Jodgehalt von den meisten Forschern (BAUMANN, HERZFELD und KLINGER, RIETMANN) niedrig gefunden worden. (Nach OSWALD bestehen allerdings nur geringe Unterschiede gegenüber nicht kropfigen Drüsen). Daß die sekretorische Tätigkeit in solchen Drüsen nicht so lebhaft ist wie in den Drüsen kropffreier Gegenden, ergibt sich weniger aus der geringen Kolloidspeicherung in den Bläschen, als aus der spärlichen Füllung der Lymphgefäße. Das in den Follikeln befindliche Kolloid neigt oft zur Eindickung und zur Basophilie, da offenbar nicht bloß die Bildung des Kolloids, sondern auch seine Resorption verlangsamt ist.

Endlich tritt in den Berner Drüsen die Altersatrophie früher ein als in den norddeutschen Drüsen (CLERC) und ebenso zeigen die Arterien eine ganz auffallende Neigung zu frühzeitiger und oft sehr starker Sklerose mit Nekrose und Verkalkung der Intima (ISENSCHMID).

Das wichtigste Ergebnis dieser vergleichenden Untersuchungen ist unbedingt die Feststellung, daß die Schilddrüsen der Kropfländer schon sehr frühzeitig, d. h. von der Geburt an, eine epitheliale Hyperplasie aufweisen. Ja, schon in der fötalen Periode muß diese Hyperplasie einsetzen, denn nur so erklärt sich die

gewaltige Größe und Gewichtsvermehrung der Neugeborenen-schilddrüse in kropfbehaffeten Gegenden. Von der primären epithelialen Hyperplasie, die für den Kropf der Alpenländer ganz besonders charakteristisch ist, aber natürlich je nach dem Grad der Endemie verschieden abgestuft erscheint, müssen alle Erklärungsversuche für die übrigen Formen des endemischen Kropfes ihren Ausgang nehmen. Sie ist nichts anderes als die Struma diffusa parenchymatosa des Wachstumsalters, die Adoleszentenstruma von BREITNER, GOLD und ORATOR.

Die primäre epitheliale Hyperplasie ist auch bei Tieren, welche in Endemie-gegenden leben, festgestellt, z. B. beim Hund (MARINE und LENHART), bei der Katze (FARNER und KLINGER), bei der weißen Ratte (BLAUER und REICH, MAC CARRISON, HIRSCHFELD und KLINGER, LANDSTEINER, SCHLAGENHAUFER und WAGNER v. JAUREGG, LANGHANS und WEGELIN). Auch hier ist der klein-follikuläre Bau das erste Zeichen der beginnenden Kropfbildung.

Die beim Erwachsenen seltene diffuse parenchymatöse Struma ist im Endemiegebiet — wir sehen hier von der sporadisch auftretenden Basedow-struma ganz ab — wohl nichts anderes als eine Persistenz und Weiterentwicklung der kindlichen parenchymatösen Struma. Die Wucherung der Epithelien hält hier noch längere Zeit an und verläuft zum Teil in atypischen Bahnen (viele Riesenerkerne, mehrkernige Riesenzellen), während nur ganz wenig Sekret gespeichert wird und dieses gewöhnlich basophil und stark eingedickt ist. Alles deutet darauf hin, daß hier die sekretorischen Leistungen des Organs gering sind.

Anders bei der diffusen Kolloidstruma, die sich in Gegenden mit starker Endemie (Alpenländer) wohl ausnahmslos aus der diffusen parenchymatösen Struma des jugendlichen Alters entwickelt, während sie in weniger stark vom Kropf befallenen Gebieten (Süd- und Mitteldeutschland, Holland) vielleicht auch erst zur Zeit der Pubertät aus der normalen Schilddrüse hervorgeht (HELLWIG, ASCHOFF, HOOGENBOOM). Die Schilddrüse nähert sich dem normalen histologischen Bilde, die sekretorische Leistung ist zeitweise oder dauernd stark und äußert sich auch in einer guten Füllung der Lymphgefäße, sie kann aber bei starker Kolloidspeicherung in den Bläschen zurückgehen und schließlich ganz gering sein. Die Epithelwucherung hält in manchen Fällen mit der Sekretion gleichen Schritt, so daß sich durch Erweiterung der alten Bläschen und fortwährende Bildung von neuen die sezernierende Oberfläche immer mehr vergrößert (proliferierende Form), oder sie kommt nach einiger Zeit zum Stillstand, während die Bläschen sich durch Kolloidspeicherung erweitern (stationäre Form).

Die diffuse Struma ist nun im Endemiegebiet die Vorstufe der Struma nodosa, sie ist gleichsam der fruchtbare Boden, auf welchem das Adenom emporsprießt und gedeiht. Zwar kommen auch in normalgroßen Schilddrüsen Adenomknötchen hier und da vor, aber sie sind erstens seltener und zweitens bleiben sie viel kleiner als in den diffus-hyperplastischen Drüsen der Kropfgegenden (KLOEPPPEL, WEGELIN). Die diffuse Hyperplasie mit ihrer fortschreitenden Epithelwucherung begünstigt in hohem Maße die Entwicklung und das weitere Wachstum der Adenomkeime. So entstehen oft Kombinationen der diffusen mit der nodösen Struma. Freilich können dann die Adenome das Wachstum des Schilddrüsengewebes überholen und letzteres durch Druck zur Atrophie bringen.

Der histologische Bau der Adenome harmoniert keineswegs immer mit dem des Mutterbodens. Es ist zwar sehr häufig so, daß in der diffusen parenchymatösen Struma auch parenchymatöse Knoten und in der diffusen Kolloidstruma auch Kolloidknoten enthalten sind, aber das umgekehrte Verhältnis kommt auch vor, z. B. Kolloidknoten in diffusen, parenchymatösen Strumen, wobei man öfters den Eindruck hat, daß diese Knoten an Stelle des sekretorisch wenig

leistungsfähigen Schilddrüsengewebes zu sezernieren beginnen. Sehr viel seltener sieht man parenchymatös gebaute Knötchen in der diffusen Kolloidstruma. In letzterer entwickeln sich vorwiegend großfollikuläre, kolloidreiche Knoten, welche oft in sehr großer Zahl die diffuse Kolloidstruma durchsetzen und manchmal eine ungeheure Vergrößerung der ganzen Drüse bewirken. Dabei trifft man alle Übergänge zwischen vergrößerten Schilddrüsenläppchen, unscharf begrenzten knotigen Hyperplasien und scharf umschriebenen Adenomknoten (sog. Konglomerat- oder Nagelfluhkropf von DE QUERVAIN).

Je stärker die Endemie, desto häufiger ist die Struma nodosa und desto frühzeitiger tritt sie auf (KLÖPPEL, eig. Material). Aber auch der histologische Bau der Adenome wechselt je nach der Stärke der Endemie, z. B. hat WOELZ festgestellt, daß in Bern im Vergleich mit Basel nicht nur die großknotigen Strumen vorherrschen, sondern auch die parenchymatösen Knoten gegenüber den kolloiden. Insbesondere mache ich nochmals auf die trabekuläre Form der Struma nodosa aufmerksam, die gerade in Bern eine häufige Erscheinung ist und mit gewaltiger Zellwucherung einhergeht. In Nordamerika (Michigan) überwiegen bei weitem die kolloiden Knoten mit 85,6% (COLLER), ebenso in Norwegen (HOLST), so daß also der Charakter einer Epidemie auch im histologischen Bau der Knoten zum Ausdruck kommt. Es ist wohl möglich, daß die Jodzufuhr von außen den Kolloidgehalt der Knoten bis zu einem gewissen Grade beeinflußt.

Die Tatsache, daß die Häufigkeit der Knoten mit steigendem Alter immer mehr zunimmt, läßt den Gedanken aufkommen, daß die Knotenbildung oft nicht eine bloße Begleiterscheinung der diffusen Hyperplasie ist, sondern mit der funktionellen Wertigkeit des Drüsengewebes in Zusammenhang steht. Daß mißbildete Gewebskeime, welche nach KLOEPEL den Ausgangspunkt der Knoten bilden sollen, für die Häufigkeit der Struma nodosa in Kropfgegenden verantwortlich zu machen sind, ist deshalb unwahrscheinlich, weil solche Keime unter dem Einfluß der diffusen Hyperplasie wohl schon viel früher, d. h. im Kindesalter, zu wuchern beginnen würden, während tatsächlich ein beträchtlicher Teil der Knoten erst viel später entsteht (Tabelle auf S. 175). Man kommt wohl der Wirklichkeit viel näher, wenn man sich vorstellt, daß die Bildung der Adenomknoten in der Hauptsache wohl eine kompensatorische Hypertrophie ist, welche neues Parenchym an Stelle eines ungenügend funktionierenden Drüsengewebes liefert. Schon HEDINGER hat betont, daß die Knotenbildung besonders oft in Drüsen mit starken degenerativen Epithelveränderungen beobachtet wird und gerade die Knotenbildung im höheren Alter bestärkt mich in dieser Annahme. Auch liegt die Ähnlichkeit mit anderen Drüsen (Prostata, Leber, Nieren) zu Tage, bei denen auch öfters der teilweise Untergang des Drüsengewebes den Anlaß zur Adenombildung gibt. Schließlich können die Knoten, wenn alles ursprüngliche Drüsengewebe atrophiert ist, die einzigen normal funktionierenden Teile der Schilddrüse sein. Und daß sie ihrer Aufgabe genügen, ergibt sich aus dem Fehlen des Myxödems.

Schon die erwähnte Mannigfaltigkeit des histologischen Bildes spricht dafür, daß bei der endemischen Struma Anpassungs- und Ausgleichungsvorgänge eine beträchtliche Rolle spielen, wie auch KRAUS betont, und daß demnach auch die funktionelle Leistung des Organs keine gleichbleibende Größe ist, sondern zu verschiedenen Zeiten wohl erheblich wechselt. Wenn BREITNER noch neuerdings erklärt, daß die Hemmung der Kolloidabfuhr der wesentliche Effekt der endemischen Noxe ist, so setzt er eine pars pro toto, d. h. er stellt einen kleinen Ausschnitt aus dem gesamten Entwicklungsgang des endemischen Kropfes als das wesentliche hin und übersieht, daß der endemische Kropf sich durch die diffuse Epithelwucherung verrät, lange bevor irgendwelche Anzeichen von

Kolloidanschoppung zu finden sind. BREITNER meint, daß letztere durch Trachealstenose und sekundäre Kohlensäureanhäufung im Blute im Sinne von REICH und BLAUER verstärkt werde und daß sich auf diese Weise ein *Circulus vitiosus* ausbilde, aber auch diese Hypothese entspricht nicht der Erfahrung, denn erstens gibt es diffuse und nodöse Kolloidstrumen ohne jede Trachealstenose und zweitens ist der Kropf bei vorhandener Trachealstenose durchaus nicht immer kolloider Natur. Das Grundproblem des endemischen Kropfes ist von Anfang an chemischer, nicht mechanischer Natur.

Wenn STARLINGER meint, daß das Überwiegen der rechtsseitigen Strumen sich anatomisch erklären lasse, indem die klappenlosen, fast muskulaturfreien Venen des rechten Schilddrüsenlappens eine geradlinigere Fortsetzung der Cava sup. darstellen als die Venen des linken Schilddrüsenlappens, und daß dadurch eine Kolloidstauung im rechten Lappen entstehe, so ist dem entgegenzuhalten, daß bei allgemeiner Blutstauung der Kolloidgehalt der Schilddrüse durchaus nicht vermehrt zu sein braucht und daß nach den Versuchen von LÜTHI hochgradige Stauung sogar zum Kolloidschwund führt.

Ich möchte hier auf Grund der obigen Ausführungen die endemisch vorkommenden Kropfformen noch im Zusammenhang anführen, woraus sich zugleich ihre Einteilung, die in ihren Grundzügen auf GUTKNECHT zurückgeht, ergibt.

I. Struma diffusa, Hyperplasie.

- a) Struma diffusa parenchymatosa.
 - 1. Struma congenita neonati, trabekulär, tubulär oder kleinfollikulär.
 - 2. Struma diffusa parenchymatosa des Wachstumsalters, kleinfollikulär, oft auch mit Schläuchen.
 - 3. Struma diffusa parenchymatosa des erwachsenen Alters, kleinfollikulär.
- b) Struma diffusa colloides, großfollikulär.
 - 1. Stationäre Form, mit gleichmäßig runden Follikeln.
 - 2. Proliferierende Form, mit zahlreichen Sandersonschen Polstern.
- c) Struma diffusa mit knotiger Hyperplasie. Unschärf begrenzte kleine Knoten mit großen Follikeln.

II. Struma nodosa, Adenom.

- a) Struma nodosa parenchymatosa.
 - 1. Struma nodosa trabecularis (trabekuläres Adenom).
 - 2. Struma nodosa tubularis (tubuläres Adenom).
 - 3. Struma nodosa microfollicularis (kleinfollikuläres Adenom).
- b) Struma nodosa colloides.
 - 1. Struma nodosa macrofollicularis simplex (einfaches, großfollikuläres Adenom).
 - 2. Struma nodosa macrofollicularis papillifera (papilläres, großfollikuläres Adenom).

III. Struma diffusa et nodosa.

- a) Struma diffusa parenchymatosa mit Struma nodosa parenchymatosa.
- b) „ „ „ „ „ „ Struma nodosa colloides.
- c) Struma diffusa colloides mit Struma nodosa parenchymatosa.
- d) „ „ „ „ „ „ Struma nodosa colloides.

Eine ganz ähnliche Einteilung geben ASCHOFF und BÜRKLE-DE LA CAMP, nur unterscheidet letzterer bei den diffusen Strumen neben der Struma congenita und Struma diffusa colloides macrofollicularis noch eine Struma

diffusa colloides microfollicularis und eine Struma diffusa parenchymatosa simplex. Dazu kommen noch die Struma diffusa parenchymatosa basedowiana, die ich jedoch nicht zu den endemischen Kröpfen rechnen möchte, und die Struma diffusa colloides basedowificata.

II. Funktion der Schilddrüse beim endemischen Kropf.

Über das funktionelle Verhalten der verschiedenen Formen des endemischen Kropfes wurden schon früher einige Angaben gemacht. Doch sei hier betont, daß unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete noch sehr lückenhaft sind und daß die pathologische Physiologie des Kropfes noch in den Anfängen steckt. Auf alle Fälle geht es nicht an, den Funktionszustand der Schilddrüse nach der Menge des Kolloids abzuschätzen, da ja, wie DE QUERVAIN schon 1904 betont hat, die sichtbare Kolloidmenge von dem Verhältnis zwischen Bildung und Abfuhr des Sekretes abhängig ist und ähnliche histologische Bilder durch Veränderungen der Sekretion wie der Resorption entstehen können. Infolgedessen hat man neuerdings die Epithelhöhe, die Altmanschen Granula und die Schlußleisten des Epithels zur Beurteilung der Funktion herangezogen. BREITNER, GOLD und ORATOR glauben z. B. aus Zellbild und Kolloidgehalt der Kröpfe die Funktion herauslesen zu können und teilen deshalb die Kröpfe nach funktionellen Gesichtspunkten folgendermaßen ein:

1. Hypertrophisch-hyperplastische Form. Extreme Zellhyperplasie mit Papillenbildung, Kolloidverflüssigung, Kolloidarmut. Klinisch dem Morbus Basedowii entsprechend.
2. Eutrophisch-hyperrhoische Form, Adoleszentenstruma. Kolloidarmut, Epithel kubisch bis zylindrisch.
3. Eutrophisch-hyporhoische Form. Diffuse Kolloidstrumen mit umschriebenen Epithelwucherungen mit Zylinderzellen und Polstern.
4. Hypotrophisch-hyporhoische Form. Diffuse Kolloidstrumen mit dickerem Kolloid und geringfügiger oder fehlender Epithelwucherung.

Dazu ist jedoch zu sagen, daß auch bei der Berücksichtigung der Zellform der Funktionszustand keineswegs sicher erschlossen werden kann, denn das Epithel kann auch bei kubischer oder niedrig-zylindrischer Gestalt sekretorisch wenig leisten, wie dies sehr oft bei der Struma diffusa parenchymatosa des Wachstumsalters (eutrophisch-hyperrhoische Form) der Fall ist. Hier wird durch die lebhaftere Epithelwucherung die Sekretbildung (und zwar wahrscheinlich auch die endokrine) in vielen Fällen beeinträchtigt und nicht so selten treten Degenerationen im Epithel auf. Ebenso braucht die proliferierende Kolloidstruma nicht eutrophisch-hyporhoisch zu sein, da ja die normale Schilddrüse in kropffreien Gegenden meist großfollikulär ist und somit eine Hyporhöe bei den diffusen Kolloidstrumen gegenüber der Norm gar nicht zu bestehen braucht.

Auch in bezug auf den Jodgehalt der einzelnen Kropfformen sind wir noch ungenügend unterrichtet, da namentlich vergleichende Untersuchungen an rein diffusen Strumen des kindlichen und erwachsenen Alters mit gleichzeitiger genauer Kontrolle des histologischen Befundes noch nicht in genügender Zahl vorhanden sind. Immerhin haben die neuesten Untersuchungen von HOMMA und BRANOVACKY, bei denen Jodgehalt und histologischer Bau verglichen wurden, ergeben, daß in den diffusen Kolloidstrumen der Jodgehalt höher ist als in den diffusen parenchymatösen Strumen. Kolloidstrumen mit Eindickung des Sekrets und Abplattung des Epithels können jedoch jodfrei sein (HOMMA). Es wäre aber noch wichtig, den Jodgehalt in den einzelnen Altersstufen zu kennen und ihn mit dem Jodgehalt von entsprechenden Drüsen aus kropffreien Gegenden zu vergleichen.

Gut isolierte, d. h. vom umgebenden Drüsengewebe frei präparierte Adenomknoten haben im allgemeinen einen geringeren Jodgehalt als die diffusen Strumen und auch hier übertreffen die kolloiden Formen die parenchymatösen, doch gibt es knotige Kolloidstrumen, deren Jodgehalt über den der diffusen parenchymatösen Strumen hinausgeht. Jedenfalls braucht der Jodgehalt in den Knoten und im umgebenden Drüsengewebe durchaus nicht derselbe zu sein (MARINE, A. KOCHER, HOMMA). Im allgemeinen aber läßt sich sagen, daß sämtliche Formen des endemischen Kropfes nach BRANOVACKYS Untersuchungen einen geringeren relativen Jodgehalt aufweisen, als die Schilddrüsen kropffreier Gegenden. Das Jod, das in Ländern mit starker Kropfendemie nur in geringen Mengen in Trinkwasser und Nahrung enthalten ist, kommt in der kropfigen Schilddrüse weniger stark zur Speicherung, wenn auch der absolute Jodgehalt in Anbetracht des oft stark erhöhten Volumens und Gewichtes normal oder vermehrt sein kann (OSWALD).

Wenn wir nun auch gewohnt sind, im Jodgehalt einen gewissen Gradmesser der Schilddrüsenfunktion zu erblicken, weil in der Schilddrüse des Myxödematösen das Jod fehlt (MONÉRY), so erhalten wir doch erst durch die biologischen Methoden genaueren Aufschluß über die funktionelle Wertigkeit der einzelnen Kropfformen. So haben WEGELIN und ABELIN die Wirkung der einzelnen Kropfformen auf die Entwicklung der Kaulquappen geprüft und gefunden, daß unter den diffusen Strumen hauptsächlich die kolloidreichen in ihrer Wirkung der normalen Schilddrüse gleichkommen oder nur wenig hinter ihr zurückstehen, während bei den diffusen parenchymatösen Strumen, namentlich bei den Strumen der Neugeborenen, sehr oft jegliche Wirkung ausbleibt. Bei den Adenomen waren sowohl kolloide als parenchymatöse Formen in einem Teil der Fälle wirksam, bei den letzteren erwies sich allerdings die Mehrzahl als unwirksam. GRAHAM, der ebenfalls die Adenome mit der Kaulquappenmethode untersucht hat, läßt ihre Wirkung vom Jodgehalt abhängig sein, doch war hier ebensowenig wie in ABELINS und meinem Material ein völliger Parallelismus zwischen Jodgehalt und Stärke der Wirkung vorhanden. Desgleichen ist die Stärke der Wirkung nicht ohne weiteres vom Kolloidgehalt abhängig, wenn auch im großen und ganzen kolloidreiche Drüsen öfter und stärker wirken als kolloidarmer. Die wirksame Substanz, welche die Metamorphose beschleunigt, scheint also nicht allein im Kolloid, sondern ausnahmsweise auch im Epithel der Strumen enthalten zu sein. Andererseits kann letzteres für sich allein infolge seines großen Gehaltes an Nukleoproteiden eine wachstumsfördernde Wirkung ähnlich derjenigen der Thymus entfalten (GRAHAM).

Mit diesen Untersuchungen war natürlich nur bewiesen, daß in der Schilddrüse gewisse Substanzen gespeichert werden, welche sich im GUDERNATSCHSchen Versuch als wirksam erweisen. Ob aber diese Substanzen auch in genügendem Maß in den Blutkreislauf übergehen, d. h. ob die Schilddrüse in entsprechendem Sinne den Körper beeinflußt, darüber gibt uns die Methode keine sichere Auskunft. Diese Lücke ist seither durch DE QUERVAIN und seine Schüler HARA und BRANOVACKY ausgefüllt worden, welche mit dem ASHERschen Rattenversuch (Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel) nicht bloß die Kropfsubstanz selbst, sondern auch das Blut aus den Schilddrüsenvenen und den Armvenen des Kropfträgers prüften. Das Serum von Individuen mit normaler Schilddrüse hatte gar keine Wirkung, während bei gewöhnlichem Kropf (ohne Zeichen von Basedow oder Kretinismus) das Kropfvenen- und Armvenenblut eine deutliche Wirkung entfaltete, in dem Sinne, daß die Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel gesteigert wurde. Das Kropfvenenblut war dabei wirksamer als das Armvenenblut, naturgemäß blieb aber die Wirkung hinter der der Kropfsubstanz selbst zurück. Es ergab sich ferner in bezug auf die Stärke

der positiven Ausschläge eine absteigende Linie von der Struma diffusa colloides über die Struma nodosa colloides und Struma diffusa parenchymatosa zur Struma nodosa parenchymatosa. Daraus geht hervor, daß bei gewissen Kröpfen ein biologisch aktiver Stoff ins Blut übergeht, und zwar auch dann, wenn die klinischen Zeichen einer Hyperthyreose fehlen. Andererseits können dieselben Kropfformen, wenn sie bei kretinoiden Individuen vorkommen, das Schilddrüsen- und Armvenenblut ganz unbeeinflußt lassen. Die Substanz des Kropfes selbst ist dann nur schwach wirksam.

Hiermit im Zusammenhang steht das Verhältnis zwischen Kropfform und klinischem Bild des Kropfträgers. Das Bestreben, aus dem histologischen Bild einer Struma nicht bloß auf ihren Funktionszustand, sondern darüber hinaus auf die Gesamtheit der klinischen Störungen zu schließen, war erklärlich, nachdem man einerseits bei Mangel der Schilddrüse das Bild des Myxödems oder der Kachexia thyreopriva, andererseits bei gewissen Strumen das Bild des Morbus Basedowii beobachtet hatte. Und da in der typischen Basedowstruma die Epithelwucherung im Vordergrund steht, so lag der Schluß nahe, den DAVIDSOHN gezogen hat, daß nämlich Strumen mit Epithelwucherung klinisch mit Hyperthyreose, Strumen mit degenerativen Veränderungen hingegen mit Hypothyreose verbunden seien. Unter degenerativen Veränderungen versteht DAVIDSOHN hauptsächlich die sekundären, regressiven Prozesse in der Struma nodosa, ferner die Kolloidstauung. Wie sehr aber solche Deutungen von der Auffassung des einzelnen Autors über die Sekretions- und Resorptionsverhältnisse in der Schilddrüse abhängen, zeigt der Umstand, daß BREITNER die Erscheinungen der Hypothyreose fast ausschließlich auf eine Kolloidanschoppung zurückführt, während nach HELLWIG gerade die diffuse Kolloidstruma zu klinisch deutlicher Hyperthyreose neigt. Ebenso sagt ASCHOFF, daß die proliferierenden Formen sowohl der Struma diffusa colloides, wie auch der Struma diffusa et nodosa colloides in der Regel mit Hyperthyreose einhergehen, was aber meinen Erfahrungen nicht ganz entspricht.

Daß der Kropf der Alpenländer sich keineswegs auf so einfache Formeln bringen läßt, zeigen mehrfache Erfahrungen der letzten Jahre. So berichten HOTZ und H'DOUBLER über diffuse, parenchymatöse Strumen von Kindern, bei denen die Epithelwucherung (Zylinderepithel, Polster- und Papillenbildung) und Polymorphie der Follikel so stark war, daß das histologische Bild in einigen Fällen sogar an eine Basedowstruma erinnerte, und zwar um so mehr, als zugleich eine sehr starke Blutfülle diese Kröpfe auszeichnete. Klinisch aber waren in einigen dieser Fälle Zeichen vorhanden, welche man bisher der Hypothyreose zuzuschreiben pflegte (kretinischer Gesichtsausdruck, Wachstumsstörung, geistige Unterentwicklung bis zur Idiotie), zum Teil allerdings gemischt mit gewissen thyreotoxischen Symptomen von seiten des Kreislaufapparates.

Trotzdem die Schilddrüse histologisch Zeichen der Epithelwucherung aufweist, kann der Grundumsatz nahe an der Norm liegen oder sogar herabgesetzt sein (H'DOUBLER), wobei er nach der Kropfoperation noch eine weitere Herabsetzung erfährt. In Mitteldeutschland sahen KLOSE und HELLWIG und STAHNKE bei stark wuchernden diffusen Strumen des Kindesalters hier und da auch Symptome der Hypothyreose, wenn auch Hyperthyreose entschieden häufiger war.

Noch wechselvoller liegen die Verhältnisse bei der Struma nodosa, bei welcher noch viel weniger als bei der Struma diffusa aus der Epithelwucherung auf eine klinisch ausgesprochene Hyperthyreose geschlossen werden darf. Gerade die Berner Kröpfe, in denen das Bild des trabekulären, tubulären und kleinflöckigen Adenoms so häufig ist (nach WOELZ häufiger als in Basel), gehen sehr oft mit mehr oder minder deutlichen Erscheinungen der Hypothyreose einher.

Dasselbe gilt für die große Zahl von knotigen Strumen, die E. BIRCHER bei Kretinen und Kretinoiden beschrieben hat, wenn auch dieser Autor die Symptome des Kretinismus nicht als Hypothyreose gelten läßt. Auf der anderen Seite gibt es knotige Strumen, deren Träger das ausgesprochene Bild der Hyperthyreose darbieten. Es sind dies die sog. toxischen Adenome der amerikanischen Forscher (GOETSCH, PLUMMER, WILSON, BOOTHBY). Ebenso ist der Knotenkropf in Norwegen mit Hyperthyreose verbunden (HOLST). Besonders charakteristisch ist für diese Kröpfe die Erhöhung des Basalstoffwechsels. Histologisch sind dies wiederum Fälle, bei denen die Epithelwucherung oft besonders stark hervortritt, doch führt hier die gleichzeitige starke Kolloidbildung meistens zu einem großfollikulären Bau.

Ich möchte hier noch erwähnen, daß beim amerikanischen Kropfmateriale die Toxizität, d. h. die Zeichen einer Hyperthyreose, namentlich bei diffuser, kleinflöckulärer Hyperplasie, zum Teil vom Typus der Basedowstruma, vorhanden ist, während die großfollikulären, diffusen Kolloidstrumen sowie die knotigen Strumen nur selten Toxizität zeigen. Nach PLUMMER sind von der ersten Gruppe 99,2% toxisch, von der zweiten nur 23,3%. Jedenfalls zeigen diese Zahlen, daß der amerikanische Kropf sich in bezug auf die funktionellen Störungen ganz anders verhält, als der Kropf der Alpenländer.

Haben wir bisher nur von den Hypo- und Hyperthyreosen gesprochen, so ist auch die Möglichkeit einer Dysthyreose nicht zu vernachlässigen. Sie könnte sich, wenn man eine Vielheit der Schilddrüsensekrete voraussetzt, in einer abnormen Mischung der einzelnen Sekretanteile äußern und es ließen sich so die Krankheitsbilder erklären, bei denen Symptome von Hypo- und Hyperthyreose gemischt sind (DE QUERVAIN, H'DOUBLER). Andererseits ist die Bildung qualitativ von der Norm abweichender Substanzen nicht ganz ausgeschlossen. Ich erinnere hier bloß an die Schleimproduktion in gewissen Adenomen. Ob aber solche abnorme Substanzen auch in das Blut übergehen und ob ihnen besondere Fernwirkungen auf andere Organe zukommen, ist bis jetzt nicht erwiesen.

Und endlich ist zu erwähnen, daß in Ländern mit stärkerer Kropfendemie eine verhältnismäßig große Zahl von Individuen vorkommt, die trotz ihres Kropfes weder nach der einen, noch nach der anderen Richtung klinische Störungen aufweisen. Solche Kropfträger befinden sich offenbar im Zustand der Euthyreose (HELLWIG), der Kropf funktioniert hier quantitativ und qualitativ wie eine normale Schilddrüse, er befindet sich mit dem übrigen Körper in funktionellem Gleichgewicht. Freilich kann auch hier eine feinere funktionelle Prüfung gewisse Abweichungen aufdecken, z. B. kann der Grundumsatz gesteigert sein (HOLST) oder es finden sich im Armvenenblut aktive Substanzen (DE QUERVAIN). Histologisch liegen bald diffuse Kolloidstrumen, besonders die stationäre Form, bald knotige Strumen von verschiedenem Bau vor, oder es sind die beiden Typen kombiniert.

Nach diesen Feststellungen erhebt sich natürlich die Frage, wieso bei derselben histologischen Struktur der Kröpfe klinisch so verschiedene Bilder auftreten können und umgekehrt. Entweder kann dies daran liegen, daß wir in der Histologie der Schilddrüse noch nicht weit genug vorgeschritten sind, um feinere morphologische, aber mit der Funktion innig verbundene Unterschiede zu erkennen oder aber es liegen die Bedingungen für die Eigenart der klinischen Bilder außerhalb der Schilddrüse. Letzteres scheint mir das richtigere zu sein. Je nach der Beschaffenheit des übrigen Körpers, z. B. der Empfindlichkeit des Nervensystems und des Kreislaufapparates wird die gleiche von der Schilddrüse gelieferte Sekretmenge verschiedene Wirkungen entfalten können. Die im Keime angelegte Konstitution kommt hier in Betracht, aber auch das Lebensalter spielt eine

wichtige Rolle, wie schon HOTZ betont hat. Es ist z. B. denkbar, daß eine bestimmte, von der Struma abgegebene Sekretmenge im frühen Kindesalter für die normale Funktion des übrigen Körpers nicht genügt, während sie im Pubertäts- oder erwachsenen Alter überreichlich ist und damit zu toxischen Erscheinungen (kardiovaskulären Störungen) und verstärktem Skelettwachstum (SCHLESINGER) führt. Ferner vermag der alte Organismus, der sich in der Periode der senilen Rückbildung befindet, wahrscheinlich mit viel weniger Schilddrüsensekret auszukommen, als ein jugendlicher oder in der Vollkraft der Jahre stehender Körper. Deshalb werden bei alten Leuten Strumen mit schweren degenerativen Veränderungen in der Regel keine deutlichen Zeichen von Hypothyreose hervorrufen, während dieselben Strumen in jüngeren Jahren mit Insuffizienzerscheinungen verbunden wären.

Die geographischen Verschiedenheiten im klinischen Bild bei histologisch gleichartigen Kropfformen finden ihre Erklärung sehr wahrscheinlich in wechselnden Umweltfaktoren, unter denen jedenfalls das Jod die größte Rolle spielt. Dies zeigt uns namentlich die verschiedene Neigung zur Basedowifikation der endemischen Struma, welche in den jodarmen Alpenländern bei diffuser und kleinknotiger Kolloidstruma verhältnismäßig selten ist, in dem jodreichen Norwegen dagegen häufig (HOLST). Das Jod regt, wie wir gesehen haben, die Schilddrüse zur Sekretion an und erleichtert in der großfollikulären Kolloidstruma auch die Resorption des Kolloids, so daß größere Sekretmengen den übrigen Organen zugeführt werden. Aber auch hier ist, wie die meisten Forscher zugeben, die Reaktionsweise des Individuums von wesentlicher Bedeutung und namentlich auch bestimmend für den weiteren Verlauf.

Jedenfalls gibt es, wie neuerdings auch STAHNKE und HUECK betonen, keinen strengen Parallelismus zwischen dem histologischen Bau der Struma und dem klinischen Bild und ein unmittelbarer Schluß von ersterem auf letzteres ist nicht gestattet, worin ich HEILMANN vollkommen zustimme. Die Funktion der Schilddrüse läßt sich nur unter Zuhilfenahme biologischer und klinischer Methoden im Zusammenhang mit der histologischen Untersuchung einigermaßen sicher bestimmen. Doch können wir wenigstens so viel behaupten, daß unter den Formen des endemischen Kropfes — die genuine Basedowstruma ist hier ausgeschlossen — die kolloid- und jodreicheren Formen entsprechend ihrer Annäherung an das normale Bild der Schilddrüse im großen und ganzen die besser funktionierenden Drüsen sind.

Von großer Wichtigkeit ist jedenfalls auch die Jodzufuhr nach der Operation bestimmter Kröpfe, namentlich der Struma diffusa parenchymatosa des Wachstumsalters und gewisser Formen der Struma nodosa, welche mit Hypothyreose einhergehen. Zur Vermeidung der Rezidive sind die funktionellen Verhältnisse weitgehend zu berücksichtigen (BREITNER).

III. Verhalten der übrigen Organe beim endemischen Kropf.

Die eben erwähnten funktionellen Anomalien, welche beim endemischen Kropf mehr oder minder häufig beobachtet werden, lassen Einwirkungen auf andere Organe, welche mit der Schilddrüse in wechselseitiger Beziehung stehen oder von ihren Hormonen als Erfolgsorgane beeinflußt werden, durchaus verständlich erscheinen. Nur werden die dadurch erzeugten Veränderungen im allgemeinen nicht so ausgesprochen sein, wie bei der reinen Athyreose oder der hochgradigen Hyperthyreose, da erstens die Abweichungen von der normalen Funktion nicht sehr stark sind und zweitens nicht ganz selten eine gewisse Mischung von hypo- und hyperthyreotischen Symptomen anzutreffen ist. Wir beginnen mit den übrigen endokrinen Drüsen.

1. Epithelkörperchen.

Über Anomalien der Epithelkörperchen beim endemischen Kropf ist nichts bekannt. GETZOWA, die ihre Untersuchungen an Epithelkörperchen in einer ausgesprochenen Kropfgegend (Bern) machte, fand keine mit der Kropfbildung zusammenhängende Eigentümlichkeiten. MAC CARRISON gibt freilich an, daß bei den Jungen von kropfigen weißen Ratten neben einem kongenitalen Kropf ungefähr in 32% der Fälle auch Anomalien der Epithelkörperchen (Hyperämie, Blutungen, Fibrosis) vorhanden seien. Beim menschlichen Kropf sind während des früheren Kindesalters Blutungen in den Epithelkörperchen zwar nichts seltenes, doch dürfte ein Zusammenhang mit dem Kropf schwer zu beweisen sein.

2. Thymus.

Hyperplasie der Thymus ist in Kropfgegenden eine sehr häufige Erscheinung, und zwar begleitet sie besonders die Struma diffusa des Kindesalters. Schon bei der Geburt sind beide Drüsen oft vergrößert und LEBERT, VIRCHOW, DEMME erwähnen diese Kombination ausdrücklich. Im Berner Sektionsmaterial ist, wie schon HEDINGER und MATTI bemerkt haben, die Vergrößerung der Thymus bei kongenitaler Struma eine ganz gewöhnliche Erscheinung und ich selbst habe unter 64 Fällen von Struma congenita 23mal (in 36%) eine Vergrößerung der Thymus gefunden, wobei als Normalgewicht der Thymus nach HAMMAR und SCHRIDDE 13 g angenommen sind. Diese Zahl ist aber für Kinder unter 50 cm Körperlänge entschieden zu hoch und so dürfte der Prozentsatz der Thymushyperplasien noch erheblich größer sein. Nicht selten begegnet man Thymusgewichten zwischen 15 und 25 g, das höchste Gewicht in meinem Material betrug 27 g (50 cm langes Kind von 3400 g). Makroskopisch ist oft die Thymus, ähnlich wie die Schilddrüse, sehr stark hyperämisch und manchmal von Petchien durchsetzt. Mikroskopisch sind Rinde und Mark stark ausgebildet, in letzterem treten die epithelialen Zellen oft besonders deutlich hervor und die Hassalschen Körperchen sind sehr zahlreich. Doch können auch nicht vergrößerte Thymen denselben Reichtum an epithelialen Elementen aufweisen, so daß die Histologie für die Diagnose der Hyperplasie keineswegs einen untrüglichen Maßstab liefert (SCHIRMER).

Auch nach der Geburt ist die Thymushyperplasie neben diffusen parenchymatösen Strumen in Bern nicht selten, sofern es sich wenigstens um plötzlich oder nach kurzer Krankheit gestorbene Kinder handelt, bei denen die Thymus nicht akzidentell zurückgebildet ist. Ebenso betont E. BIRCHER die häufige Kombination von Struma diffusa mit Thymushyperplasie. Auch bei der Struma nodosa des Kindes- und Pubertätsalters kommt Thymushyperplasie vor (v. HABERER, E. BIRCHER) und ist dann oft mit gewissen Zeichen des Infantilismus verbunden, während bei Erwachsenen mit ausgesprochener Struma nodosa eine vergrößerte Thymus nach meinen Erfahrungen nicht mehr zur Beobachtung kommt. Auch POENSGEN, der das Freiburger Material nach dieser Richtung untersuchte, hebt hervor, daß bei Struma nodosa die Durchschnittsgewichte der Thymus in der Regel unter der Norm liegen und daß der Satz von HANSEMANN, wonach in den meisten Fällen die Kropfbildung mit Vergrößerung der Thymus einhergehe, durchaus nicht zutrefte. Nur für die Basedowstruma kann man diesen Ausspruch HANSEMANNs gelten lassen. Hingegen kommt bei Erwachsenen mit Struma nodosa verhältnismäßig oft eine Persistenz von makroskopisch sichtbaren Thymusresten vor (YAMANOI).

Fragt man sich nach der Ursache des häufigen Zusammentreffens einer Thymushyperplasie mit Struma congenita, so wird man am ehesten an eine gleichsinnige Beeinflussung beider Organe, deren Funktion ja gewisse gemeinsame Züge hat, denken dürfen. Wahrscheinlich liegt die Ursache der Hyperplasie für beide Drüsen in der Unmöglichkeit der mütterlichen Thyreoidea, dem Fötus die nötigen Wachstumsstoffe zu liefern, so daß schon intrauterin ein Funktionsreiz auf die Thymus einwirkt, worauf diese im Sinne einer Arbeitshypertrophie reagiert. Ob daneben noch ein direkt von der involvierten mütterlichen Thymus ausgehender Reiz die fötale Thymus trifft, sei dahingestellt, doch macht der Umstand, daß Thymushyperplasie und Größe der Struma congenita in ihrem Grade einander nicht durchaus parallel gehen, eine derartige Annahme nicht unwahrscheinlich. In ähnlicher Weise wird während des Wachstumsalters eine gewisse Insuffizienz der Schilddrüse direkt oder indirekt (eventuell durch die Keimdrüsen oder Nebennieren) eine Thymushyperplasie herbeiführen können, wenn der Bedarf an Wachstumsstoffen von der Schilddrüse allein nicht gedeckt werden kann.

3. Hypophyse.

Untersuchungen über die Hypophyse bei Struma congenita liegen von STAEMMLER vor, der bei 5 Fällen von stark hyperämischer, meist vergrößerter Schilddrüse eine Entwicklungshemmung in der Hypophyse (spärliche eosinophile Zellen und Kleinheit der Zellen) fand, während bei reichlichem Kolloidgehalt — nach STAEMMLER ein Zeichen von ungenügender Funktion — die Hypophyse vergrößert ist und eine abnorm vorgeschrittene

Differenzierung mit vielen Übergangszellen oder basophilen Zellen zeigt. Bei einem Fall von parenchymatöser Struma war die Hypophyse normal. In ähnlichem Sinne wie die Hypophyse soll nach STAEMMLER auch das Pankreas bei hyperämischer Struma eine mangelhafte Entwicklung, bei Kolloidstruma hingegen eine weit vorgeschrittene Ausdifferenzierung aufweisen.

Diese Angaben STAEMMLERS kann ich nun keineswegs bestätigen, da ich auch bei stark hyperämischer Struma congenita eine große Zahl von eosinophilen Zellen in der Hypophyse gefunden habe. Die basophilen Elemente waren freilich in der Regel nur spärlich vertreten, doch gab es auch Ausnahmen mit sehr vielen Basophilen. Auch im Pankreas fand ich durchaus keine einheitlichen Verhältnisse und deshalb halte ich den Staemmlerschen Versuch, die Struma congenita je nach ihrer Form bald als die Folge einer verminderten Hypophysenfunktion, bald als die Ursache einer gesteigerten Hypophysenfunktion aufzufassen, für verfehlt. Für die Entstehung der Struma congenita ist jedenfalls durch eine solche Annahme gar nichts gewonnen, ganz abgesehen davon, daß STAEMMLERS Befunde viel zu spärlich sind, um so gewagte Schlüsse hinreichend zu stützen.

Über das Verhalten der Hypophyse beim endemischen Kropf des Erwachsenen liegen einmal die etwas veralteten Untersuchungen von SCHÖNEMANN vor, der merkwürdigerweise die Behauptung aufstellt, daß in der Hypophyse bei normaler Schilddrüse die chromophilen Zellen nur in sehr geringer Zahl vorhanden seien und daß die Entwicklung chromophiler Zellen als Degenerationsvorgang aufzufassen sei. Bei Struma (und zwar Struma nodosa) finde sich in der Hypophyse eine Vermehrung der chromophilen Zellen, ferner herdförmige Bindegewebswucherung, starke Gefäßentwicklung und Kolloidansammlung im Vorderlappen. Es ist aber wohl möglich, daß SCHÖNEMANN diffus hyperplastische Schilddrüsen für normal hielt und daß bei solchen die Zahl der Hauptzellen besonders groß ist. Zu erwähnen ist noch, daß ein Parallelismus zwischen Schilddrüsen- und Hypophysengewicht nach SCHÖNEMANN nicht nachweisbar ist.

COMTE, der bei kropfigen Individuen (Struma nodosa) die Hypophyse meistens etwas vergrößert fand, sah ebenso wie SCHÖNEMANN einen sehr bedeutenden Gehalt an chromophilen Zellen, wobei fast immer die eosinophilen überwogen. Er deutet aber diesen Reichtum an Chromophilen im Gegensatz zu SCHÖNEMANN als einen Vorgang der Hypertrophie und Hyperplasie. Daneben waren diese Hypophysen sehr stark vaskularisiert. Die Basophilen enthielten zahlreiche Vakuolen. Nach TÖLKEN besteht bei Struma keine kompensatorische Hypertrophie der Hypophyse und es sind überhaupt keine sicheren Beziehungen zwischen Schilddrüsenveränderungen und Hypophysenmaßen festzustellen. THOM fand bei 3 Fällen von Gallertkropf eine Vergrößerung der Hypophyse.

Zu den Resultaten von SCHÖNEMANN und COMTE ist zu bemerken, daß zur Zeit ihrer Untersuchungen die normalen Mengenverhältnisse der einzelnen Zellarten der Hypophyse noch nicht genauer studiert und vor allem auch der Einfluß der Schwangerschaft noch nicht bekannt war. Mein Schüler BRAUCHLI, der neuerdings die Berner Hypophysen mit Hypophysen aus kropffreien Gegenden (Kiel und Prag) verglichen hat, ist zu wesentlich anderen Ergebnissen gekommen, indem er nämlich unter 53 Hypophysen von meist kropfigen Männern aus Bern 25mal ein Vorherrschen der chromophoben Zellen und 24mal eine annähernd gleiche Zahl der chromophoben und eosinophilen Zellen feststellen konnte, während bei dem Vergleichsmaterial aus kropffreier Gegend die eosinophilen Zellen bei der Mehrzahl der Fälle an erster Stelle standen. Die eosinophilen Zellen sind überhaupt in den Berner Hypophysen häufig hochgradig vermindert und auch die basophilen Zellen sind durchschnittlich spärlicher als in den Hypophysen der kropffreien Gegenden. Es stehen diese Ergebnisse im Einklang mit den Befunden, die BERBLINGER bei zweifelloser Hypothyreose erheben konnte, sowie mit denjenigen bei Kachexia thyreopriva und kongenitaler Athyreosis, wo sie freilich quantitativ viel ausgesprochenere sind als bei gewöhnlichem Kropf. Jedenfalls sind die Verschiebungen im Zahlenverhältnis der Zellarten der Hypophyse eine Stütze der Ansicht, daß in einem Gebiet mit schwerer Endemie, wie Bern, der Kropf eher mit Hypothyreose verbunden ist, was ja auch aus zahlreichen anderen Beobachtungen hervorgeht.

Bei Hunden mit Struma diffusa adenomatosa ist nach ROMEIS die Hypophyse zwar makroskopisch nicht vergrößert, enthält aber im Vorderlappen eine besondere Zellart mit großem, scharf begrenztem Zelleib und großem, hellem Kern (Strumazellen). Diese Zellen sollen dem bei verschiedenen Tierarten nach Thyreoidektomie auftretenden Zelltypus nahestehen. Die acidophilen Zellen sind reichlich, die basophilen vermindert, die Hauptzellen im wesentlichen normal. Außerdem soll der Hinterlappen ungewöhnlich stark mit Kolloid durchtränkt sein. ROMEIS meint, daß diese Hypophysenveränderungen für Unterwertigkeit der Struma adenomatosa sprechen.

4. Nebennieren.

Ob die Nebennieren beim endemischen Kropf bestimmte Veränderungen zeigen, ist bis jetzt nicht erwiesen. Ich habe freilich den Eindruck erhalten, daß bei Kindern mit

diffuser parenchymatöser Struma und gleichzeitiger Thymushyperplasie die Nebennieren oft hypoplastisch sind, wobei sowohl die Rinde wie das Mark unterentwickelt erscheinen. Aber um diese Hypoplasie mit dem Kropf in Verbindung zu bringen, mangelt vorläufig eine sichere Grundlage, die in einer vergleichenden Größen- und Gewichtsbestimmung der Nebennieren aus kropffreien und kropfbehalteten Gegenden bestehen müßte.

5. Keimdrüsen.

In Kropfgegenden mit starker Endemie ist eine gewisse Unterentwicklung der Hoden keine Seltenheit. Ich verweise hier auf die Arbeit von DIAMANTOPOULOS, der in Bern in nahezu $\frac{2}{3}$ aller Kinderhoden eine Unterentwicklung im KYRLESchen Sinne fand. Jedoch ist ein Zusammenhang zwischen Größe der Struma und Hodenhypoplasie nicht festzustellen und eine durchaus normale Entwicklung kommt auch bei kropfigen Kindern vor. Letzteres stimmt mit der schon oben angeführten Tatsache überein, daß trotz Kropf (d. h. wohl bei Euthyrosen) die körperliche und geistige Entwicklung normal ablaufen kann. Ob Veränderungen der Ovarien bei kropfigen Individuen häufiger sind als bei Frauen mit normaler Schilddrüse, muß auch noch untersucht werden.

6. Speicheldrüsen.

Sehr eigentümlich sind die von HÄMMERLI studierten Beziehungen des Kropfes zu den Speicheldrüsen. In einem Fall von knotigem Riesenkropf mit Hyperplasie der Nebennieren fand er eine starke Vergrößerung beider Parotiden und Submaxillardrüsen, wobei letztere ein Gewicht von 23 und 24 g erreichten und histologisch das Bild einer einfachen Hyperplasie darboten, somit nicht dem Bild der Mikuliczschen Krankheit entsprachen. Ferner konnte HÄMMERLI an seinem Material (aus Genf) mit zunehmender kropfiger Vergrößerung der Schilddrüse im allgemeinen auch eine Gewichtszunahme der submaxillaren Speicheldrüsen feststellen. Danach darf man also annehmen, daß gewisse Beziehungen zwischen den Speicheldrüsen und der Schilddrüse und vielleicht auch anderen endokrinen Drüsen bestehen, doch ist die Art dieser Beziehungen noch völlig in Dunkel gehüllt.

7. Lymphatischer Apparat.

Kropf und Status lymphaticus oder Status thymicolymphaticus ist ein häufiges Zusammentreffen, und zwar handelt es sich bei ersterem auch fast immer um die diffusen parenchymatösen Formen des Kindes- und Pubertätsalters. Schon der angeborene Kropf kann mit Status lymphaticus kombiniert sein (HEDINGER, SCHIRMER). Eine innigere Verknüpfung beider Veränderungen scheint jedoch nicht zu bestehen, da z. B. in dem kropfreichen Basel der Lymphatismus eine weit geringere Rolle spielt als in dem viel kropfärmeren Wien (ZELLWEGGER). Gerade die kolloide Entartung der Schilddrüse, die von BARTEL in der Mehrzahl der Fälle von Lymphatismus gefunden worden ist, hat nach meinen Erfahrungen mit dem Status lymphaticus nichts zu tun, denn letzterer wird viel öfter bei parenchymatösen Strumen angetroffen, womit auch seine Häufigkeit beim Morbus Basedowii in Einklang steht.

8. Blut.

Veränderungen des Hämoglobingehaltes, der Erythrozytenzahl und der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen und Blutplättchen sind beim endemischen Kropf nicht in charakteristischer Ausprägung gefunden worden. Hingegen machen eine ganze Anzahl von Forschern (CH. MÜLLER, KAPPIS, KOSTLIVY, JASTRAM, NÄGELSBACH, BAUER und HINTEREGGER, NIDERBERGER) darauf aufmerksam, daß das von KOCHER für den Morbus Basedowii angegebene Blutbild, d. h. eine relative oder absolute Lymphozytose, auch bei ganz gewöhnlichen Strumen ohne jegliche Zeichen der Hyperthyreose vorkommt. Immerhin ist nach NIDERBERGER die Lymphozytose bei Hyperthyreose am stärksten, bei Hypothyreose weniger stark und am geringsten bei Euthyreose. Die großen Mononukleären sind nach einigen Autoren vermehrt, was NIDERBERGER aber nicht bestätigen konnte. Dabei soll die Strumektomie nach NÄGELSBACH die Lymphozytose dauernd vermindern, während JASTRAM nach der Operation nur einen ganz vorübergehenden Rückgang der Lymphozytose feststellen konnte. BLANK gibt an, daß zwar bei Schilddrüsenerkrankungen die Lymphozytenzahl nur in 50% normal sei, daß aber die Schwankungen nach oben und unten uncharakteristisch und differentialdiagnostisch nicht verwertbar seien. BAUER und HINTEREGGER, sowie BAUER und BAUER-JOKL, welche letztere neben der Lymphozytose bzw. Mononukleose auch eine verzögerte Blutgerinnung bei einfachem Kropf gefunden haben, sind ebenfalls der Ansicht, daß sich weißes Blutbild und Blutgerinnung nicht zur Unterscheidung von Hypo- und Hyperthyrosen eignen, während von KOCHER, KOTTMANN und JASTRAM bei Hypothyrosen eine Verkürzung, bei Hyperthyrosen hingegen eine Verzögerung der

Blutgerinnung gefunden wurde. Konstitutionelle Eigentümlichkeiten, vielleicht auch Besonderheiten der Ernährung, haben wohl einen stärkeren Einfluß auf die Blutbeschaffenheit als die veränderte Schilddrüsenfunktion. Eosinophilie leichten Grades ist bei endemischem Kropf nicht selten (BAUER und BAUER-JOKL), läßt sich aber keineswegs mit bestimmten Funktionszuständen in Zusammenhang bringen. Nach NIDERBERGER ist die Zahl der Eosinophilen und Basophilen meistens normal.

9. Kreislaufsorgane.

Kropfherz. Die in Kropfgegenden verbreiteten Herzstörungen haben schon frühzeitig zur Aufstellung des Begriffes des Kropfherzens geführt, ohne daß damit ein anatomisch oder funktionell einheitlicher Befund verbunden gewesen wäre. Da man zuerst nur die mechanischen Wirkungen des Kropfes kannte, so ist es begreiflich, daß man die Herzstörungen mechanisch zu erklären versuchte, und zwar mittelbar als Folge der durch die Trachealstenose veränderten und erschwerten Atmung. So hat ROSE im Jahre 1878 schon eine genaue Darstellung der veränderten Herztätigkeit bei der Kropfdyspnoe gegeben und auf die Vergrößerung des rechten Herzens bei Kropf hingewiesen.

ROSE hält bei diesem mechanischen Kropfherzen die beiden Phasen der Respiration auseinander. Die erschwerte Inspiration verursacht durch die verstärkte thorakale Ansaugung des Blutes eine Überfüllung der rechten Herzhälfte, wodurch eine Erweiterung dieser Teile entsteht. Die erschwerte Expiration hingegen, welche mit Luftstauung und deshalb mit Erweiterung der Trachea, der Bronchien und Lungenalveolen verbunden ist, führt auf dem Umweg über das Lungenemphysem zu Stauung und Dilatation im rechten Herzen.

In der Folge wollte WÖFLER allerdings nur die behinderte Expiration als Ursache der rechtsseitigen Dilatation und Hypertrophie gelten lassen, während MINNICH in seiner sehr eingehenden Studie über das Kropfherz den veränderten mechanischen Verhältnissen bei der Kropfdyspnoe in vollem Umfange Rechnung trägt und darauf hinweist, daß der rechte Ventrikel inspiratorisch mit vermehrtem, aber seitens der Lungen noch kompensierbarem Blutvolumen und relativ geringem Ventrikeldruck arbeite, expiratorisch hingegen mit vermindertem Blutvolumen und erhöhtem intraventrikulärem Druck. Deshalb bestehe bei der Inspiration Neigung zu Dilatation, bei der Expiration Neigung zu Hypertrophie (pneumisches Kropfherz von MINNICH).

Nun ist allerdings zu berücksichtigen, daß nach PFANNERS Untersuchungen bei strumigenen Trachealstenosen der Typus der dyspnoischen Atmung verschieden sein kann. Bei den einen Kröpfen entsteht eine expiratorische Ventilatmung, während bei den anderen eine vorwiegend inspiratorische Dyspnoe besteht. Bei den ersteren entwickelt sich notwendigerweise ein erhebliches Lungenemphysem und diese Fälle sind hauptsächlich mit exzentrischer Hypertrophie des rechten Ventrikels verbunden. Wenigstens habe ich nie bei stenosierendem Kropf eine stärkere Hypertrophie des rechten Ventrikels ohne gleichzeitiges Lungenemphysem gesehen. Bei rein inspiratorischer Dyspnoe wird zwar die dauernd vermehrte Füllung der rechten Herzhälfte auch zu Hypertrophie führen können, sie wird aber wegen des geringen Widerstandes in den Lungen nicht erheblich sein. Bei der mikroskopischen Untersuchung habe ich in der Muskulatur des rechten Ventrikels nur eine Hypertrophie der Fasern, hingegen keine Schwielen oder entzündliche Infiltrate gefunden.

Eine Vergrößerung des rechten Ventrikels findet sich nun freilich lange nicht bei allen Fällen von Trachealstenose bei Struma. BLAUER gibt z. B. die Häufigkeit des mechanischen Kropfherzens mit 40% an. BIGLER fand in 46% und STEINER in 35% der Fälle mit Trachealkompression eine Herzvergrößerung, wobei aber die Vergrößerung in einem Teil der Fälle den linken Ventrikel oder beide Herzhälften betraf. Ferner geben die genannten Autoren übereinstimmend an, daß die Vergrößerung des Herzens keineswegs dem Grad und der Dauer der Stenose parallel gehe. Einen gewissen Einfluß scheint das Alter der Patienten zu haben, indem nämlich bei älteren Patienten nach BLAUER Herzveränderungen häufiger sind, während der Bau der Struma für das Verhalten des Herzens ohne Bedeutung ist.

Während nun SCHRANZ, TH. KOCHER, FR. KRAUS das Vorkommen eines rein mechanischen Kropfherzens im ROSESchen Sinne anerkannt haben und MINNICH und VON ROMBERG nur Einschränkungen in bezug auf die Häufigkeit machen (rein mechanisches Kropfherz soll selten sein), sind BLAUER und BIGLER zu der Überzeugung gelangt, daß es eine rein mechanische Entstehung der Herzvergrößerung nicht gibt und daß stets außer der mechanischen noch eine toxische Einwirkung auf das Herz stattfindet, wofür namentlich auch die in manchen Fällen vorhandene Vergrößerung des linken Ventrikels spricht. STEINER lehnt das mechanische Kropfherz völlig ab und CHVOSTEK meint, daß bei seiner Entstehung noch schwere körperliche Arbeit, z. B. Tragen von schweren Lasten in Gebirgsgegenden oder eine abnorme Konstitution mitspielen. Demgegenüber muß doch daran festgehalten werden, daß die Trachealstenose an sich schon auf das Herz einwirken kann.

Hierfür sprechen die Versuche STRÖBELS, der bei Katzen durch reine Trachealstenose eine einwandfreie Herzvergrößerung erhielt und in ähnlicher Weise sah auch PFANNER bei künstlich hergestellter expiratorischer Ventilatorische Dilatation des rechten Ventrikels mit allgemein venöser Stauung auftreten, und zwar als Folge eines starken Lungenemphysems. Wenn nicht alle stenosierenden Kröpfe auf dem Umwege über das Lungenemphysem zu einer einfachen oder exzentrischen Hypertrophie des rechten Ventrikels führen, so liegt dies, wie schon oben erwähnt, in der Hauptsache wohl an dem verschiedenen Atemmechanismus.

Erwähnt sei noch das neurotische Kropfherz, welches nach WÖFLER und ANDRASSY ebenfalls mechanisch, und zwar durch den Druck einer Struma auf die Herznerven erzeugt werden soll. ANDRASSY meint, daß Strumen, welche in der oberen Thoraxapertur gelegen sind, auf die Rami cardiaci des Vagus und Sympathikus einen Druck oder eine Zerrung ausüben können. Auch das Ganglion stellatum des Sympathikus soll dem Insult ausgesetzt sein, so daß auf nervösem Wege Störungen in der Regelung der Herztätigkeit ausgelöst würden. Demgegenüber ist jedoch darauf hinzuweisen, daß auch am Halse gelegene Strumen ohne die geringste Druckwirkung von einer Tachykardie begleitet sein können.

Neben das mechanische Kropfherz wurde von FR. KRAUS das toxische Kropfherz gestellt, das durch habituelle Tachykardie und leichte Verbreiterung des Herzens nach links gekennzeichnet ist. Daneben bestehen leichte thyreotoxische Symptome, wie Zittern, Schwitzen, Dermographismus, Glanzauge, weite Pupillen. KRAUS ist geneigt, diese Herzstörung als Thyreoidismus aufzufassen. Anfangs trennte er sie vom Morbus Basedowii und dessen Formes frustes scharf ab, um dann später doch zuzugeben, daß das toxische Kropfherz ein abgesprengtes Basedowsymptom sei. Die letztere Anschauung, das heißt die Zusammengehörigkeit von toxischem Kropfherz und Morbus Basedowii wurde auch von TH. KOCHER verteidigt, der das Kropfherz nur als mildere Form der Hyperthyreose gelten ließ. Ihm haben sich FR. MÜLLER, STIEBEL, BLAUER, STEINER angeschlossen, während MINNICH die thyreopathische Tachykardie als Ausfluß einer verminderten Schilddrüsenfunktion hinstellt. Er stützt sich dabei auf die Tierversuche v. CYONS, wonach das von der Schilddrüse gebildete Jodothyrin im Gegensatz zum Jod die Pulszahl herabsetzt und den Blutdruck erniedrigt. Doch sind diese v. CYONSschen Untersuchungen im ASHERschen Institut später nicht bestätigt worden, ferner steht die MINNICHsche Theorie im Widerspruch mit den Herzstörungen, welche beim experimentellen Thyreoidismus auftreten. Immerhin haben BAUER und BIGLER recht, wenn sie darauf hinweisen, daß die Tachykardie recht oft auch mit Symptomen der Hypothyreose kombiniert erscheint, so daß sie sich nicht immer als ein Glied im Symptomenkomplex der Hyperthyreose hinstellen läßt. BAUER, CHVOSTEK und OSWALD legen deshalb großes Gewicht auf konstitutionelle Faktoren und ersterer bringt das Kropfherz mit allgemeiner Neuropathie und dem Status hypoplasticus in Verbindung. Nach E. BIRCHER sind die Erscheinungen des toxischen Kropfherzens überhaupt nicht eine unmittelbare Folge der veränderten Schilddrüsen-tätigkeit, sondern Kropf und Kropfherz sind koordinierte Veränderungen und beide werden durch die strumigene Noxe verursacht.

Von klinischer Seite wird für das toxische Kropfherz namentlich die Vergrößerung des linken Ventrikels als charakteristisch angegeben, doch geben mehrere Forscher (FR. MÜLLER, STIEBEL, BIGLER, STEINER) an, daß auch der rechte Ventrikel an der Vergrößerung teilnehmen kann. Als Grundlage der Vergrößerung wird eine durch die Tachykardie erzeugte Erweiterung angenommen. Doch kommen vielleicht, wie beim Morbus Basedowii, noch andere Faktoren (Herabsetzung der Viskosität, erhöhte Strömungsgeschwindigkeit) für die Dilatation in Betracht und deshalb erscheint es wohl möglich, daß die Erweiterung sekundär durch eine Hypertrophie ergänzt wird und daß sich diese nicht bloß am rechten Ventrikel bei gleichzeitiger mechanisch-pneumischer Störung, sondern auch am linken Ventrikel einstellt.

Anatomisch ist nun freilich über das toxische Kropfherz sehr wenig bekannt und es ist auffallend, daß gerade in Gegenden mit sehr starker Kropfendemie (wie z. B. Bern) nur sehr selten auf dem Sektionstisch Herzvergrößerungen angetroffen werden, für die sich keine andere Erklärung als eine Kropfwirkung auffinden läßt. Ich kann mich wenigstens nicht erinnern, beim Erwachsenen ein toxisches Kropfherz gefunden zu haben, ohne daß die ausgesprochenen Erscheinungen eines Morbus Basedowii vorhanden gewesen wären. Dies mag nun allerdings zum Teil daran liegen, daß beim Erwachsenen komplizierende Erkrankungen (Herzfehler, Arteriosklerose, Nierenentzündungen) das Bild des Kropfherzens verwischen.

Hingegen scheint mir ein reines Kropfherz beim Neugeborenen und kleinen Kinde vorzukommen, worauf letzthin FEER aufmerksam gemacht hat. Durch klinische und anatomische Untersuchungen wies er nach, daß beim kropfbehafeten Säugling ziemlich oft eine Herzdilatation, meist verbunden mit Hypertrophie besteht und daß diese Vergrößerung im Verhältnis zur Körpergröße viel beträchtlicher ist als beim Kropfherzen des Erwachsenen. FEER meint, daß die Vergrößerung gewöhnlich beide Herzhälften betreffe. Nach

meinen Erfahrungen ist jedoch beim Neugeborenen vor allem der rechte Ventrikel erweitert und hypertrophisch. Letzteres beweist, daß die Vergrößerung nicht bloß vorübergehend durch die Geburtsstauung zustande kommt, sondern schon im fötalen Leben sich ausbildet.

Bei der Entstehung dieses angeborenen Kropfherzens kommen mechanisch-pneumische Faktoren nicht in Betracht, denn wenn auch die Struma congenita oft die Trachea komprimiert, so hat dies vor dem Einsetzen der Atmung nichts zu bedeuten und kann intrauterin die Druckverhältnisse im Kreislauf nicht verändern. Hier müssen also andere Faktoren das Herz belasten, über deren Natur wir freilich bis jetzt nichts wissen (Viskositätsveränderungen, Tachykardie?). Da beim Fötus wegen des offenen Ductus Botalli der rechte Ventrikel mehr belastet ist als der linke, wird auch der rechte Ventrikel in erster Linie hypertrophieren. Ob freilich der fötale Kreislauf unter der Insuffizienz der mütterlichen Schilddrüse oder einer vermehrten Funktion der fötalen Drüse leidet, läßt sich bis jetzt nicht entscheiden. Hierzu sind neue Untersuchungen über die Veränderungen des fötalen Blutes bei Struma congenita nötig. Mit der Kropfnoxe läßt sich zur Erklärung der Herzhypertrophie nichts anfangen.

Wie schon FEER hervorgehoben hat, tritt übrigens bei der Entstehung des kongenitalen Kropfherzens die Thymus mit der Thyreoidea in Wettbewerb. Denn wie oben erwähnt, ist bei Struma congenita eine Thymushyperplasie etwas sehr häufiges und es ist wohl möglich, daß eine Hyper- und Dysfunktion der Thymus die Herzaktion verändert. Auch beim älteren Kinde und jüngeren Erwachsenen kommt diese Möglichkeit in Betracht, während bei älteren Kropfträgern mit Herzstörungen kaum an eine Thymuseinwirkung zu denken ist. Jedenfalls aber kann die Herzhypertrophie nicht ausschließlich eine Folge der Thymushyperplasie sein, denn es gibt Kropfherzen ohne vergrößerte Thymus (FEER). Auch würde sich die Herzhypertrophie nicht erklären lassen, falls man eine blutdrucksenkende Wirkung der Thymus annimmt.

Bei kropfigen Ratten fand E. BIRCHER eine Hypertrophie des Herzens, wobei der Herzstillstand bei Einlegen in 4% Formollösung meistens in Diastole erfolgte. Bei meinen kropfigen Ratten konnte ich meistens auch eine Vergrößerung des Herzens feststellen, welche zum Teil auf Dilatation beruhte, oft aber mit einer deutlichen Hypertrophie verbunden war, indem das Herzgewicht im Verhältnis zum Körpergewicht ganz beträchtlich anstieg (normal etwa 1 zu 150, bei kropfigen Ratten 1 zu 120–100).

Auf histologische Veränderungen des Herzmuskels bei gewöhnlichem Kropf hat zuerst E. BIRCHER hingewiesen, der bei kropfigen Ratten in den vergrößerten Herzen einen scholligen Zerfall der Muskelfasern nebst herdförmigen leukozytären Infiltraten, und zwar vorwiegend unter dem Endokard fand, weshalb er sie mit dem Reizleitungssystem in Verbindung brachte. Meine eigenen Untersuchungen an kropfigen Ratten, die zum Teil auch ein vergrößertes Herz besaßen, ergaben zum größten Teil ein negatives Resultat. 5 Fälle sind schon in der Arbeit von LANGHANS und WEGELIN beschrieben, 9 weitere sind seither hinzugekommen. Nur in 3 von diesen 14 Fällen fanden sich kleine, meist subendokardiale Lymphozyteninfiltrate nebst Herden von jungen Bindegewebszellen, in 2 weiteren Fällen waren nur letztere vorhanden. In einem der Fälle mit Lymphozyteninfiltraten waren auch deutliche Myokardschwien vorhanden, das betreffende Tier war an einer Pneumonie gestorben. Ich muß es demnach für sehr fraglich halten, ob die Myokardveränderungen mit dem Kropf irgendwie in Verbindung stehen. Viel wahrscheinlicher ist es mir, daß sie durch irgendwelche Infektionen verursacht werden. Sicherlich sind sie nicht an das Reizleitungssystem gebunden, da sie auch in den äußeren Schichten des Myokards vorkommen.

Beim menschlichen Kropfherzen haben FAHR und letzterer gemeinsam mit KUHLE mikroskopische Befunde bei Fällen erhoben, welche durch eine diffuse Kolloidstruma und Herzvergrößerung, sowie durch klinisch hervortretende Herzbeschwerden ausgezeichnet waren. Es handelte sich dabei um scholligen Zerfall der Muskelfasern, zum Teil mit Kernschwund, aber durchaus nicht immer mit Verfettung verbunden, dabei Fibroblastenwucherung mit Übergang in Schwielenbildung, ferner Lymphozyteninfiltrate in sehr wechselnder Verteilung und Ausdehnung. FAHR muß freilich zugeben, daß bei einem Teil der Fälle andersartige Prozesse, namentlich Infektionen, für die Herzveränderungen verantwortlich sein konnten. Diese letztere Einschränkung scheint mir sehr wichtig zu sein, namentlich wenn man bedenkt, wie oft beim Status lymphaticus mit und ohne Struma im Herzmuskel entzündliche Infiltrate vorkommen (CEELEN, RIESENFELD, RIEDER). FAHR und KUHLE weisen freilich darauf hin, daß bei ihren 9 Fällen von Kropfherz bei Struma colloides kein Status thymicolymphaticus vorlag, trotzdem glaube ich, daß man mit der Annahme, daß durch reine Kropfwirkung toxische Schädigungen des Herzmuskels entstehen, sehr vorsichtig sein muß. Ich verweise hier auf die negativen histologischen Befunde von BIGLER, sowie auf das Fehlen von degenerativen und entzündlichen Veränderungen des Myokards beim angeborenen Kropfherzen (eigenes Material). Andererseits muß ich freilich FAHR zustimmen, wenn er den negativen Befunden von BAURMANN, der bei 37 Fällen von Struma

nodosa das Herz mikroskopisch untersuchte, die Beweiskraft abspricht, denn in BAURMANN'S Material waren weder klinische Zeichen eines Kropfherzens noch makroskopische Veränderungen des Herzens vorhanden. Ich möchte also meine Ansicht dahin zusammenfassen, daß bei Strumen, die im klinischen Bild zu deutlichen toxischen Symptomen führen, eine Schädigung des Herzmuskels mit sekundären entzündlichen Veränderungen möglich ist, daß aber infektiös-toxische Einflüsse auszuschließen sind, bevor man sich zur Annahme einer toxischen Schilddrüsenwirkung bekennen darf. Liegt aber eine solche vor, so ist es auch verständlich, daß die Strumektomie die Herzbeschwerden bessert und die Vergrößerung des Herzens zum Rückgang bringt.

Auf der anderen Seite darf nicht außer acht gelassen werden, daß auch bei Hypothyreose Herzstörungen auftreten können (s. das Myxödemherz von ZONDEK), die mit einer Herzvergrößerung gepaart sind. Die Rückbildung solcher Vergrößerungen durch die Organotherapie spricht deutlich für die Bedeutung der verminderten Schilddrüsenfunktion und wenn FEER hervorhebt, daß durch die Jodtherapie beim Neugeborenen und kleinen Kinde nicht bloß der Kropf, sondern auch die Herzvergrößerung regelmäßig zurückgeht, so ist auch hier eher an eine Unterfunktion der Schilddrüse zu denken. Doch sind wir über diese Verhältnisse noch viel zu wenig unterrichtet, als daß wir die Herzstörungen beim Kropf immer mit einem bestimmten Funktionszustand der Schilddrüse in Zusammenhang bringen könnten und so erklärt es sich auch, daß fast alle Autoren (BLAUDEL, BIGLER, STEINER u. a.) angeben, daß das Kropfherz nicht im mindesten an eine bestimmte Form der Struma gebunden ist.

Arterien. Neben den Herzveränderungen sind aber auch die Einflüsse der veränderten Schilddrüsenfunktion auf die Arterien nicht zu vernachlässigen. Die nach der totalen Schilddrüsenexstirpation auftretenden Veränderungen der Aorta (v. EISELSBERG) sowie die Neigung der Athyreotischen zu frühzeitiger Arteriosklerose gestatten den Schluß, daß auch beim endemischen Kropf, falls er mit Hypothyreose verbunden ist, die Arterien mehr zu sklerotischen Veränderungen disponiert sind, als bei Individuen mit normaler Schilddrüsenfunktion. MINNICH hat hierauf ausdrücklich hingewiesen und es ist wohl möglich, daß die Herzveränderungen der Kropfigen zum Teil mehr indirekt auf dem Umweg über die frühzeitige Arteriosklerose hervorgerufen werden. Wenn gerade in den Gebirgsgegenden der Schweiz und Österreichs die Arteriosklerose mit zugehörigen Herzveränderungen etwas sehr häufiges ist, so ist dies wohl nicht allein der schweren körperlichen Arbeit, sondern auch der mit der Kropfendemie zusammenhängenden häufigen Hypothyreose zuzuschreiben. Wieweltzere auf die Arterienwand wirkt, ob es z. B. zu einer Schwächung der Media kommt oder zu einer vermehrten Kalk- und Fettablagerung in der Intima infolge des gestörten und herabgesetzten Stoffwechsels, das ist noch nicht festgestellt und sollte erneut experimentell geprüft werden. H. HELLWIG meint allerdings, daß kropfige Veränderungen der Schilddrüse nur dann zu Arteriosklerose führen, wenn sie so hochgradig sind, daß sie gleichzeitig Myxödem hervorrufen. Diese Forderung dürfte jedoch etwas zu weit gehen, denn auch leichtere Grade der Hypothyreose werden die Entstehung der Arteriosklerose begünstigen können.

10. Skelett.

Die Abhängigkeit des Knochenwachstums von der Schilddrüsenfunktion bringt es mit sich, daß auch beim endemischen Kropf das Skelett nicht unbeeinflusst bleibt, sobald hypo- oder hyperthyreotische Erscheinungen zutage treten. Nur darf man auch hier nicht erwarten, daß die Ausschläge so stark sind wie bei völligem Schilddrüsenmangel oder bei sehr ausgesprochener Hyperthyreose.

Die Hypothyreose äußert sich am Skelett einerseits in einem verminderten Längenwachstum der Knochen und es ist deshalb nicht zu verwundern, daß in den Endemiegebieten, in welchen die Kropfbildung hauptsächlich mit verminderter Schilddrüsenfunktion einhergeht, die durchschnittliche Körpergröße geringer ist als anderswo. Es gilt dies besonders von den kropfbehafteten Gebieten der Schweiz, in welchen nach HUNZIKER die Körperlänge der Rekruten hinter derjenigen der kropffreien Gegenden zurückbleibt. Freilich mögen hier Rassenmerkmale mitspielen und es ist möglich, daß sich in den Alpengebieten die kleinwüchsigen Neolithiker besser erhalten haben als in Nordeuropa (MARTIN), aber auch bei der geringen Körpergröße der Neolithiker könnten innersekretorische Faktoren im Sinne einer Hypothyreose mitspielen. Jedenfalls wird man eher an letztere denken dürfen, wenn auf engbegrenztem Gebiet mit beträchtlicher Rassenmischung die Körperlänge mit der Kropfhäufigkeit wechselt, und zwar ihr umgekehrt proportional ist.

Es ist wohl auch kein Zufall, daß z. B. in Bern die durchschnittliche Körperlänge der Neugeborenen geringer ist als in kropffreien Gegenden (P. MÜLLER, JUNG). Die Hypothyreose bei der Mutter wird auch das Wachstum des fötalen Körpers bis zu einem gewissen Grade hemmen.

Das geringere Längenwachstum der Knochen ist wahrscheinlich auf eine verminderte Resorption der knorpeligen Epiphysenscheiben seitens des Endostes zurückzuführen und

stellt nur einen geringeren Grad der bei der Athyreose und beim endemischen Kretinismus beobachteten Störung dar (Näheres S. 346). Andererseits kann das im Wachstumsalter entstandene Minus an Knochensubstanz durch vermehrtes Dickenwachstum wieder ausgeglichen werden, denn man sieht in Kropfgegenden oft auffallend dicke, plumpe Extremitätenknochen. Auch das Schädeldach scheint mir in Bern besonders oft durch abnorme Dicke und Schwere ausgezeichnet zu sein, und es ist deshalb wohl möglich, daß die im Volke verbreitete Ansicht, die den Berner Schädel als besonders hart hinstellt und damit auch gewisse psychische Eigenschaften erklären will, einen richtigen Kern enthält. Doch fehlt mir das notwendige Vergleichsmaterial, um meinen bisher gewonnenen Eindruck auch wissenschaftlich zu begründen.

Die Verzögerung des Knochenwachstums im Endemiegebiet äußert sich aber auch im verspäteten Auftreten der Knochenkerne. So habe ich früher darauf hingewiesen, daß in Bern bei sonst völlig ausgereiften Neugeborenen der Knochenkerne in der unteren Femurepiphyse verhältnismäßig häufig fehlt. Auch RÖSSLE sah Fehlen oder Kleinheit dieses Knochenkerns fast nur zusammen mit angeborenem Kropf oder stärkerer Hypoplasie der Thyreoidea. HELLER findet bei Schulkindern in kropffreien Gemeinden des Kantons Aargau bei 60–90% der Fälle eine Verzögerung im Auftreten der Kerne in den Knochen der Hand. Diese Verzögerung betrifft in stärkerem Maße das männliche Geschlecht und das 1. Lebensjahrzehnt und geht einem verminderten Längenwachstum durchaus nicht immer parallel. Letzteres geht auch aus meinen eigenen Untersuchungen hervor, denn ich vermißt wiederholt bei über 50 cm langen Neugeborenen den Knochenkerne der unteren Femurepiphyse und andererseits kann derselbe bei einer Körperlänge von 45–50 cm schon ausgebildet sein, was freilich viel seltener vorkommt.

Auch das Wachstum des Beckens wird durch die verminderte Funktion der Schilddrüse beeinflußt und es ist deshalb leicht begreiflich, daß in Gegenden mit starker Kropffrequenz (Kanton Bern) auch das allgemein verengte Becken besonders verbreitet ist (P. MÜLLER, B. MÜLLER). Allerdings wird durch die Kleinheit der Frucht die Gefahr dieser Beckenanomalie für die Mutter wieder ausgeglichen.

Neben solchen auf Hypothyreose beruhenden Wachstumshemmungen kommen nun aber in gewissen Endemiegebieten auch Wachstumsüberschüsse vor, indem offenbar unter dem Einfluß der verstärkt sezernierenden Schilddrüse das Knochenwachstum besonders stark angeregt wird. Es betrifft dies ganz besonders die Streckung zur Zeit der Pubertät. SCHLESINGER gibt für Frankfurt a. M. an, daß ältere Knaben mit leichter Hyperthyreose regelmäßig einen Wachstumsvorsprung gegenüber ihren Kameraden aufweisen und daß auch ohne deutliche kardiovaskuläre Symptome bei Knaben mit hyperplastischen Schilddrüsen das Durchschnittsmaß der Körperlänge in der Regel überschritten wird. Als Nebeneffekt soll bei solchen Kindern häufiger als sonst eine Skoliose der Wirbelsäule vorkommen, worauf schon REVILLIOD hingewiesen hat. Letzterer Autor spricht sogar von „Ostéopathies thyroïdiennes“, welche auf Hyperthyreose beruhen und mit Phosphaturie verbunden sein sollen, wobei sich auch keine scharfen Grenzen gegen die Osteomalazie ziehen lassen sollen. Wenn aber HOENNICKÉ, MONTCHARMONT und THOMAS einen innigen ätiologischen Zusammenhang zwischen Kropf und Osteomalazie annehmen, so ist dem entgegen zu halten, daß gerade da, wo die Endemie am stärksten ist, z. B. im Kanton Bern, die Osteomalazie äußerst selten auftritt. Diese Verhältnisse, besonders die Beziehungen der kropfigen Schilddrüse zum Kalkstoffwechsel sind noch sehr unklar, sicher aber besteht nur ein gradueller Unterschied zwischen dem Hochwuchs der jugendlichen Basedowiker (HOLMGREN) und dem Wachstumsüberschuß, wie er bei leichter Hyperthyreose in gewissen Endemiegebieten vorkommt.

Freilich haben wir bei allen diesen Wachstumsanomalien mit der Variationsbreite des Merkmals der Körperlänge zu rechnen. Hiermit stimmt überein, daß HELLER in Kropfgegenden der Schweiz nicht bloß Verzögerungen, sondern auch Beschleunigungen im Auftreten der Knochenkerne feststellen konnte. Die ersteren, die Minusvarianten, waren aber viel zahlreicher als die Plusvarianten, während in kropffreien Orten die Plusvarianten die Minusvarianten um fast das vierfache übertrafen. Es ist also anzunehmen, daß die Schilddrüsenfunktion, je nachdem sie ungenügend oder genügend oder sogar verstärkt ist, die Zahl der Minus- und Plusvarianten sehr erheblich beeinflußt.

IV. Kropf und Konstitution.

Wenn nun die beim Kropf veränderte Schilddrüsenfunktion einen Einfluß auf das Knochenwachstum sowie auf andere Organe des Körpers hat, so darf man auch die Frage erörtern, ob der endemische Kropf imstande ist, bei der von ihm betroffenen Bevölkerungsgruppe eine charakteristische Konstitution zu schaffen.

Bei der Verschiedenheit der einzelnen Endemien, welche bald mehr mit Hyperthyreose, bald mehr mit Hypothyreose und vielleicht auch mit Dysthyreose einhergehen, ist freilich eine Einheitlichkeit in dieser Beziehung nicht zu erwarten, aber es ist immerhin möglich, daß innerhalb einer geographisch einigermaßen umschriebenen Endemie der gesamte Habitus der Bevölkerung durch die veränderte Funktion der kropfigen Schilddrüse eine bestimmte Ausprägung erhält, die sich dann durch Generationen hindurch fortpflanzt, indem die innersekretorische Störung auch das Keimplasma beeinflußt oder während jeder Gravidität durch die veränderte Schilddrüsenfunktion der Mutter auch entsprechende Organveränderungen beim Fötus hervorgerufen werden, die sich extrauterin nicht mehr ausgleichen. Die große Bedeutung der endokrinen Drüsen für die Gestaltung der Konstitution wird ja heute immer mehr betont (HART, JOSEFSON) und von KEITH wird die Art der Funktion dieser Drüsen geradezu für die Merkmale der verschiedenen Menschenrassen verantwortlich gemacht.

Derartige Überlegungen, bei denen gerade die Schilddrüse die Hauptrolle spielt, begegnen uns auch in der modernen anthropologischen Literatur, indem z. B. STOCKARD einen lineären und einen lateralen Typus des Menschengeschlechts unterscheidet und ersteren auf normale oder verstärkte Tätigkeit der Schilddrüse, letzteren hingegen auf verminderte Funktion dieser Drüse zurückführt. Und in ähnlicher Weise stellt BEAN zwei europäische Typen auf, Mesoontomorphen mit geringer und Hyperontomorphen mit starker Schilddrüsenfunktion, während die Hypoontomorphen dem Kretinentypus entsprechen sollen. Es scheint mir freilich, daß das ganze Rassenproblem dadurch viel zu sehr vereinfacht wird und daß die Aufstellung solcher Typen höchstens in groben Zügen den tatsächlichen Verhältnissen von Nord- und Mitteleuropa entspricht, während schon in Südeuropa die Zuteilung zu jenen Typen großen Schwierigkeiten begegnet.

Nach J. BAUER findet man allerdings bei Kropfträgern keine bestimmte Konstitution, da Individuen mit allgemein degenerativer Konstitution besonders leicht einen Kropf erwerben und somit die verschiedensten Konstitutionsanomalien in morphologischer und funktioneller Hinsicht bei Kropfträgern vertreten sein können. Aber da, wo die Kropfendemie unmerklich in den endemischen Kretinismus übergeht, da ist doch zweifellos bei den Kropfträgern ein bestimmter Konstitutionstypus vorherrschend und die Bevölkerung ganzer Dörfer und Taltschaften weist gewisse einheitliche Züge auf, welche höchst wahrscheinlich in einer gleichartigen Beeinflussung des Keimplasmas oder des Fötus ihren Grund hat. Die nähere Besprechung dieser Verhältnisse sei dem Kapitel über den endemischen Kretinismus vorbehalten.

ORATOR und PÖCH haben den Versuch gemacht, Kropfform und Konstitution zu vergleichen und finden bei eutrophischer (proliferierender) Kolloidstruma häufig grazil gebaute Astheniker und nur selten derbe Arthritiker, während letztere besonders zu der Struma nodosa disponiert sind. Nach meinen Erfahrungen ist gerade bei Phthisikern mit ausgesprochenem Habitus asthenicus eine mäßige diffuse Kolloidstruma etwas häufiges, kurze, gedrungene Staturen hingegen, z. B. solche vom Habitus apoplecticus, haben öfters knotige Strumen.

V. Beziehungen des Kropfes zu Tuberkulose und Krebs.

In diesen Zusammenhang gehören auch die Beziehungen des endemischen Kropfes zu anderen Krankheiten, bei denen ein konstitutioneller Faktor mitspielen kann. Sehr eingehend ist in der Literatur bereits die Frage erörtert worden, ob bestimmte Beziehungen zwischen Kropf und Tuberkulose bestehen.

Die widersprechendsten Ansichten sind hierüber geäußert worden und zunächst ist festzustellen, daß Kropf und aktive Tuberkulose sich durchaus nicht ausschließen, wie HAMBURGER, STAEMMLER u. a. gemeint haben. Schon VIRCHOW hat betont, daß in Kropfgegenden „Strumose neben Phthisis, Tuberkulose und Skrofulose in demselben Individuum

vorkommt“ und mein Schüler REINHART hat im Berner Sektionsmaterial bei 90% der letalen Tuberkulosen einen Kropf gefunden. Die Tuberkulosesterblichkeit ist bei Kropffigen ungefähr gleich groß wie bei kropffreien Individuen. Die Struma ist also an sich keineswegs imstande, den schlimmen Verlauf einer Tuberkulose aufzuhalten oder eine Herabsetzung der Sterblichkeit an Tuberkulose zu bewirken.

Nun müssen wir freilich berücksichtigen, daß der funktionelle Zustand bei den endemisch vorkommenden Kröpfen wechselt und daß die gerade in der Schweiz verbreitete Struma sehr oft mit Hypothyreose einhergeht und durch letztere den Verlauf der Tuberkulose ungünstig beeinflussen könnte. So hat MORIN bei Tuberkulösen mit atrophischer Schilddrüse einen ungünstigeren Verlauf gesehen als wenn die Schilddrüse normal oder hypertrophisch war. MACKENZIE (zit. nach EWALD) gibt ja an, daß gerade bei Myxödematösen die Tuberkulose besonders häufig sei und andererseits verläuft nach FRUGONI und GRIXONI die Tuberkulose bei Kaninchen, die mit Schilddrüsensubstanz gefüttert worden sind, milder als bei nicht vorbehandelten Tieren. Demgegenüber betont neuestens COULAUD (Lit.), daß bei Kaninchen, die durch Röntgenbestrahlung der Schilddrüse hypothyreotisch gemacht worden sind, weder mit den Serumreaktionen noch bei Impfung mit bovinen Tuberkelbazillen eine verminderte Resistenz gegen die tuberkulöse Infektion nachweisbar ist, im Gegenteil zeigten die hypothyreotischen Tiere nach der Impfung eine längere Lebensdauer als die Kontrolltiere. Ebenso ist COULAUD der Meinung, daß die Tuberkulose bei Myxödematösen, nicht behandelten Hypothyreotischen (einschließlich der HERTOGHESCHEN Hypothyreose) und Kropffigen selten sei und daß sich diese Individuen bis zu einem gewissen Grade refraktär verhalten. COULAUD ist nach seinen histologischen Untersuchungen an der Schilddrüse der Tuberkulösen auch der Ansicht, daß die Schilddrüse sich bei der Tuberkulose meistens in gutem funktionellem Zustand befindet. Auch beim echten Morbus Basedowii soll die Tuberkulose selten sein, was ich bestätigen kann, nur die Formes frustes, die sich am meisten der experimentellen Hyperthyreose nähern, machen nach COULAUD eine Ausnahme. Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten soll geradezu einen ungünstigen Einfluß auf eine in Entwicklung begriffene Tuberkulose haben. Somit lauten COULAUDS Ergebnisse ganz anders als die von FRUGONI und GRIXONI. Auf alle Fälle läßt sich bis jetzt nicht beweisen, daß der endemische Kropf mit seinen verschiedenen funktionellen Zuständen einen erheblichen Einfluß auf die Häufigkeit und den Verlauf der Tuberkulose besitzt.

Andererseits soll die Tuberkulose primär auf die Schilddrüse einwirken und durch einen vermehrten funktionellen Reiz eine kropfige Schwellung der Schilddrüse herbeiführen, wie dies ganz besonders von französischen Forschern (PONCET und LERICHE, BÉRARD, COSTA, GIRAUD, MEMBREY) hervorgehoben worden ist. Basedowsymptome sollen dabei häufig sein (GILBERT und CASTAIGNE, DUMAS), sie finden auch in der deutschen Literatur (SAATHOFF, BIALOKUR, LEVY, v. BRANDENSTEIN, MASSUR) öfters Erwähnung. Auch FAR-RANT ist der Ansicht, daß die Tuberkulose einen Kropf zu erzeugen vermag. Aber wenn auch tatsächlich Symptome von Hyperthyreose bei Phthisikern in den Anfangsstadien der Erkrankung nicht selten sind, so kann doch keine Rede davon sein, daß der endemische Kropf eine Folge der Tuberkulose ist. Seine Verbreitung deckt sich keineswegs mit derjenigen der Tuberkulose und seine Entstehung in frühester Kindheit läßt sich erst recht nicht mit der tuberkulösen Ätiologie in Einklang bringen.

Eine zweite Krankheit, bei der man genetische Beziehungen zum endemischen Kropf vermutet, ist der Krebs. Auf der Annahme fußend, daß bei hochgradiger Hypothyreose und bei Kachexia thyreopriva ein vorzeitiges Altern beobachtet werden kann, hat BAYARD die Kropfendemie für eine erhöhte Disposition zur Erkrankung an Krebs verantwortlich gemacht und behauptet, daß wenigstens $\frac{2}{3}$ der Krebsfälle in der Schweiz auf Hypothyreose zurückzuführen seien. HUNZIKER meint, daß Kropf und Krebs in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis stehen. Aber abgesehen davon, daß die Häufigkeit von Krebs und Kropf in der Schweiz keineswegs überall parallel geht (STINER), kann die von BAYARD angeschuldigte Hypothyreose unmöglich eine große Bedeutung für die Entstehung des Karzinoms haben, da z. B. das beinahe oder ganz kropffreie Dänemark eine mindestens ebenso hohe oder noch höhere Krebssterblichkeit besitzt als die Schweiz. Nur das ist an der BAYARDSCHEN Hypothese unbedingt richtig, daß die Zahl der malignen Tumoren der Schilddrüse auf dem Boden der Kropfendemie sehr beträchtlich ist und vielleicht dürfte auch die relativ große Zahl von Hautkrebsen, die man in Kropfgegenden beobachten kann, mit der Hypothyreose zusammenhängen, denn die Haut ist wahrscheinlich ziemlich stark an der verfrühten hypothyreotischen Seneszenz beteiligt.

VI. Endemiologie und Epidemiologie des Kropfes.

Es ist allbekannt, daß der Kropf in gewissen Ländern und Gegenden seit Jahrhunderten endemisch ist, wie sich aus mündlicher und schriftlicher Überlieferung und aus Bildnissen ergibt. Aber insofern, als in den Grenzgebieten einer Endemie allmähliche Verschiebungen in dieser oder jener Richtung, d. h.

ein Vordringen oder Zurückweichen des Kropfes vorkommt, kann auch von einer Epidemiologie gesprochen werden. Meist vollzieht sich ein solcher Wechsel sehr langsam, im Verlaufe von Jahren und Jahrzehnten und nur ausnahmsweise wird eine größere Zahl von bisher gesunden Individuen innert kurzer Zeit vom Kropf befallen. Auch ist es in solchen Fällen sehr zweifelhaft, ob wirklich eine Ausbreitung des Kropfes in bisher verschonte Gegenden vorliegt und MAC CARRISON hat jedenfalls recht, wenn er die meisten als Epidemie beschriebenen, gehäuften Erkrankungen an Kropf darauf zurückführt, daß zahlreiche schilddrüsen gesunde Individuen nach Einwanderung ins Endemiegebiet von Kropf befallen werden. Vor allem gilt dies für junge Mädchen in Pensionaten und für junge Soldaten. Daß bei den beiden bekanntesten Beispielen, den Kropfepidemien in den Kasernen von Nancy (1783—1789) und Silberberg in Schlesien (1820 von HANCKE beschrieben) nicht ähnliche Verhältnisse vorlagen, kann jedenfalls nicht mit Sicherheit bestritten werden, wenigstens wissen wir jetzt durch die Untersuchungen von DAVIDSOHN, daß in Schlesien der Kropf endemisch vorkommt und ob Nancy damals absolut kropffrei war, ist nicht erwiesen. In den letzten Jahren sind kleinere Epidemien von TIETZE, VAS, CEMACH beobachtet worden, wobei die letztere, welche nach Wien zugereiste galizische Flüchtlinge betraf, sich durch starke Beteiligung älterer Personen auszeichnete. Über eine Epidemie in einem englischen Kinderheim berichten ADAMS und CROSSLEY.

Neben dem endemischen und epidemischen Kropf unterscheidet man noch den sporadischen Kropf. Grundsätzlich ist derselbe jedoch kaum von den oben genannten Formen zu trennen, denn da die Endemiegebiete meistens nicht scharf begrenzt sind, so handelt es sich beim sporadischen Kropf oft nur um die letzten Ausläufer einer Epidemie oder Endemie, wobei wahrscheinlich individuelle Faktoren (Heredität) das Auftreten des Kropfes begünstigen (SIEMENS, BLUHM).

Auf die geographische Verbreitung des endemischen Kropfes kann hier im einzelnen nicht eingegangen werden. (Näheres bei HIRSCH, E. BIRCHER und EWALD.) Nur die Hauptverbreitungsgebiete des Kropfes seien genannt.

In Europa findet sich wohl die stärkste Endemie im Alpengebiet (Schweiz, Tirol, Steiermark, Kärnten, französische und italienische Alpen mit ihren Ausläufern). Weitere Herde finden sich in den Pyrenäen, in den Apenninen, in Mittelfrankreich, im südlichen Teil von Belgien, in Süd- und Mitteldeutschland, in den Karpathen und in mehreren Gegenden Englands und Schottlands. Die norddeutsche Tiefebene, Holland, Dänemark und die skandinavische Halbinsel galten früher als fast oder ganz kropffrei. Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß auch hier der Kropf zum Teil endemisch vorkommt, so in Südholland (Utrecht) (DE JOSSELIN DE JONG), in gewissen Teilen Norwegens und Schwedens. Ebenso wird von dem Vorkommen von Kröpfen in Berlin (STÄMMLER) und in Ostpreußen (JUSTUS) berichtet. Auf dem Balkan ist das Gebiet von Bosnien nach den Untersuchungen von TAUSSIG ziemlich stark betroffen.

Unter den Endemiegebieten Asiens ist vor allem das von MAC CARRISON erforschte Gebiet des Himalaya zu nennen, ferner der Kaukasus, Altai und Ural, Teile von Nordchina, von Sibirien, das Innere von Ceylon, Sumatra, Java, Borneo, gewisse Teile von Japan (ASCHOFF).

In Afrika findet sich endemischer Kropf namentlich in Abessinien, in Algerien und Marokko, ferner soll er im Gebiet des Niger und in Zentralafrika (BOUILLIEZ) häufig sein und auch Madagaskar soll nicht verschont sein. Die genaueren Verhältnisse sind jedoch nicht genügend erforscht.

In Nordamerika ist der Kropf in Kanada, an der Hudsonbay, im Gebiet der großen Seen und im Tal des oberen Mississippi, in Mexico verbreitet, in Süd- und Mittelamerika namentlich in den Anden und Kordilleren und auch in den zentralen Teilen von Brasilien sowie gewissen Provinzen Argentiniens.

Keine ausreichenden Kenntnisse haben wir über das Vorkommen des Kropfes in Australien und auf den Südseeinseln. In Tasmanien soll er nicht selten sein.

Jedenfalls ergibt sich aus der angeführten Verbreitung des Kropfes, daß die Endemie sich auf kalte, gemäßigte und warme Zonen des Erdgebietes erstreckt, wenn auch die gemäßigten und subtropischen Zonen bevorzugt erscheinen.

Die Hauptverbreitungsgebiete sind Binnenländer, doch ist es unrichtig, wenn man andererseits die Meeresküsten ganz vom Kropf ausnimmt, denn der Kropf kommt in gewissen Küstengebieten von England und Norwegen, im Delta des Ganges, in der Bai von Manila, an den Küsten von Ceylon vor. Auch an der Küste von Algier sollen Kröpfe beobachtet sein (MAC CARRISON). Immerhin sind diese Endemien in der Regel leichten Charakters (SCHIÖTZ) und verhalten sich auch in bezug auf die funktionelle Störungen zum Teil anders als die Endemien der Binnenländer, indem bei ihnen viel mehr die Symptome der Hyperthyreose vorwiegen (HOLST).

Gebirgsländer sind in der Regel stärker vom Kropf betroffen als hügelige Gebiete und Ebenen. Doch fehlt in letzteren der endemische Kropf keineswegs, z. B. ist er in der Po-Ebene, in der Ebene der Donau und Leitha, in Holland, in den Ebenen des Ganges und Brahmaputra bekannt. Sehr wichtig ist, daß Teile von Gebirgszügen, z. B. gewisse Teile des Schweizer Jura, vom Kropf völlig verschont sind, während tiefer gelegene Distrikte Sitze der Endemie sind. Ferner nimmt in den Alpen die Endemie keineswegs mit der Höhe über Meer zu, vielmehr sind die hoch gelegenen Täler der Schweiz, z. B. das Engadin, viel weniger vom Kropf befallen als die tiefer gelegenen Täler und vor allem das Voralpengebiet. Sehr typisch ist in dieser Beziehung die von HUNZIKER angelegte Kropfkarte der Schweiz, nach welcher am Nordhang der Schweizer Alpen der Kropf ein Maximum in der Höhe von 600—1000 m aufweist.

Die Verbreitung des endemischen Kropfes folgt vielfach bestimmten Tälern und Flußgebieten (MAC CARRISON, DIETERLE, HIRSCHFELD und KLINGER, MESSERLI, BOITEL), doch können, wie MAC CARRISON gezeigt hat, die beiden Ufer eines Flusses sich sehr verschieden verhalten, indem eine gewisse Bodenbeschaffenheit, z. B. sumpfiges Terrain, das Auftreten des Kropfes begünstigt. Im Elsaß sind nach RHEIN die Gegenden mit unterirdisch fließendem Wasser bevorzugt. Nach HUNZIKER kann sich die Verschiedenheit zweier Talseiten auch nach der Besonnung und den Niederschlagsmengen richten.

Städtische Gemeinwesen sind im allgemeinen weniger stark vom Kropf betroffen als ländliche Bezirke, doch sind im Endemiegebiet auch größere Städte (in der Schweiz z. B. Genf, Bern, Zürich, St. Gallen) recht stark mit Kropf durchseucht. Bei den Untersuchungen auf dem Land ist es namentlich aufgefallen, daß einzelne Dörfer und in diesen wieder einzelne Häuser besonders ausgesprochene Kropfherde sind. Bei mehr verstreuter Siedelungsart ist das gleiche von einzelnen Höfen bekannt (v. KUTSCHERA).

Neben dem räumlichen Auftreten des Kropfes ist auch das zeitliche zu berücksichtigen, denn der Grad des endemischen Kropfes zeigt gewisse Schwankungen je nach den Jahreszeiten. In Europa machen sich die Kröpfe bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen namentlich im Frühling und Vorsommer durch stärkeres Wachstum bemerkbar, während sie im Winter zurückgehen oder gleich bleiben. Im Himalayagebiet, welches vom Monsun erreicht wird, ist die Regenperiode dem Auftreten des Kropfes günstig (MAC CARRISON).

Gehen wir nun zu den persönlichen Verhältnissen über, so ist zunächst das Alter zu berücksichtigen. Überall, wo eine stärkere Endemie besteht, tritt der Kropf schon beim Neugeborenen auf, er muß sich also schon im fötalen Leben entwickeln. Wie häufig z. B. in Bern die Struma congenita ist, habe ich schon oben angeführt (66—83%). Wenn er auch in den allerersten Kinderjahren nicht sehr stark hervortritt, so macht sich doch zur Zeit der ersten Streckung (5.—8. Jahr) auch ein stärkeres Kropfwachstum geltend, so daß meistens schon beim Eintritt in die Schule der diffuse Kropf sehr deutlich entwickelt ist und sich in Bern z. B. bei Anlegung eines strengeren Maßstabes schon bei 73%

der Kinder vorfindet (DE QUERVAIN, KERZMANN). Für die Schweiz gilt jedenfalls die Behauptung MAC CARRISONS nicht, wonach bei lange bestehender Endemie sichtbare Kröpfe bei eingeborenen Kindern unter 8 Jahren selten sein sollen.

Während des schulpflichtigen Alters wachsen die diffusen Kröpfe mit wenigen Ausnahmen nur langsam weiter, zugleich treten die ersten Adenomknoten auf, deren Häufigkeit jedenfalls mit der Stärke der Endemie wächst. Ein zweites stärkeres Kropfwachstum erfolgt dann zur Zeit der Pubertät (ASCHOFFS Pubertätskropf). Nachher, im mittleren erwachsenen Alter, kann es zum Stillstand kommen, es kann aber auch noch weiter andauern, wobei nun bei starken Endemien der Knotenkropf stark in den Vordergrund tritt. Nach dem 50. Jahre bleiben Knotenkröpfe, so lange sie gutartig sind, meistens stationär, während die diffusen Kröpfe und das Schilddrüsengewebe neben den Adenomknoten der Altersatrophie verfallen und somit an Volumen abnehmen. Stärkeres Wachstum muß stets den Verdacht auf Bösartigkeit erregen.

Bekannt ist der Einfluß des Geschlechts auf die Kropfhäufigkeit im Endemiegebiet. Während bis zum 14.—16. Jahr die Kropfhäufigkeit bei beiden Geschlechtern nahezu dieselbe ist (DIETERLE, HIRSCHFELD und KLINGER, KERZMANN), ja in einzelnen Statistiken sogar bei Knaben zeitweise höher hinaufgeht als bei Mädchen (MARTHE, WOELZ), ist vom Zeitalter der Geschlechtsreife an das weibliche Geschlecht bedeutend stärker betroffen. Wiederholte Schwangerschaften tragen ganz besonders zur Vergrößerung des Kropfes bei, bis zur Zeit des Klimakteriums ein Stillstand oder Rückgang zustande kommt. Beim Manne scheint schon früher ein Abfallen der Kropfhäufigkeit vorzukommen (DIETERLE, HIRSCHFELD und KLINGER, WOELZ). Es erhellt daraus, wie wichtig es ist, bei Kropfstatistiken nicht bloß das männliche Geschlecht (Rekrutenaushebungen!) zu berücksichtigen.

Sehr charakteristisch ist im Endemiegebiet das familiäre Auftreten des Kropfes, indem gar nicht selten in 2 oder 3 Generationen sämtliche Glieder einer Familie oder wenigstens die meisten kropfig sind. Jedenfalls zeigen die Statistiken, daß Kinder kropfiger Eltern häufiger von Kropf betroffen sind als Kinder gesunder Eltern (DIETERLE, HIRSCHFELD und KLINGER). Es ist dies oft im Sinne einer echten Heredität gedeutet worden, doch ist hierfür noch kein sicherer Beweis erbracht, da bei der noch unklaren Ätiologie des Kropfes auch gleichartige exogene Momente in bestimmten Familien eine große Rolle spielen können. Immerhin scheint auch bei verschiedenen Lebensbedingungen eine besondere familiäre Anlage in einer besonders hohen Kropfhäufigkeit zum Ausdruck zu kommen.

Eine besondere Rassendisposition scheint beim Menschen nicht zu bestehen, da der Kropf bei der weißen wie bei den verschiedenen farbigen Rassen offenbar in ganz gleicher Weise auftritt.

Die Stärke der Endemie läßt sich nicht allein nach dem Prozentsatz der Kröpfe in der Bevölkerung, sondern auch nach der Art der Struma beurteilen, da zahlreiche große Knotenkröpfe nur bei starker Endemie auftreten. Ferner ist die Häufigkeit der Struma congenita ein Gradmesser für die Stärke der Endemie, ebenso ein starkes Befallensein der männlichen Bevölkerung im Verhältnis zur weiblichen. Endlich geht jede stärkere Endemie mit Kretinismus, Schwerhörigkeit oder Taubstummheit einher, während leichte Epidemien eher das Auftreten von hyperthyreotischen Zuständen begünstigen (z. B. diejenigen in Mitteldeutschland, Norwegen und Nordamerika).

Parallel mit der Endemie beim Menschen geht eine Kropfendemie bei Tieren (ST. LAGER). Sie betrifft aber nur domestizierte Tiere, denn ganz außerordentlich selten ist bei wildlebenden Tieren (Ratte, Fuchs, Igel, Fledermaus, Präriewolf, wilden Kaniden) ein Kropf gefunden worden (einmal unter 361 wilden

Ratten nach MAC CARRISON). Unter unseren Haustieren ist der Kropf sehr verbreitet, jedoch keineswegs bei allen Arten in gleichem Maße. Auch scheint seine Häufigkeit nicht etwa nur von der Art der Nahrung abhängig zu sein. Unter den Fleischfressern erkrankt z. B. der Hund außerordentlich häufig an Kropf (NOZINIĆ), während bei der Katze ausgesprochen kropfartige Drüsen selten sind. Immerhin lassen Wägungen doch eine deutliche Gewichtszunahme der Katzenschilddrüse in Kropfgegenden gegenüber derjenigen in kropffreien Gegenden erkennen (FARNER und KLINGER). Von den Pflanzenfressern erkranken häufig Kälber und junge Rinder an Kropf (WOUDEBERG), ferner Schafe (MARINE und LENHART), Ziegen (MAC CARRISON), Pferde (ADAM, TRAUTMANN). Als Typus der Omnivoren kann das Schwein gelten, das in Kropfgegenden sehr leicht kropfartig wird (WOUDEBERG, HAMMER). Die noch nicht veröffentlichten Untersuchungen von CLERC haben zwischen Schweineschilddrüsen aus Schleswig-Holstein (Kiel) und solchen des Kantons Bern ganz gewaltige Gewichtsunterschiede ergeben. Ähnlich wie das Schwein verhält sich endlich die weiße Ratte (Abb. 118), deren Neigung zur Kropfbildung in neuerer Zeit durch zahlreiche Versuche erhärtet ist (Literatur bei LANGHANS und WEGELIN). Erwähnt sei auch, daß BÜDEL die Schilddrüsengewichte der Haus- und Schlachttiere in Freiburg i. Br. allgemein

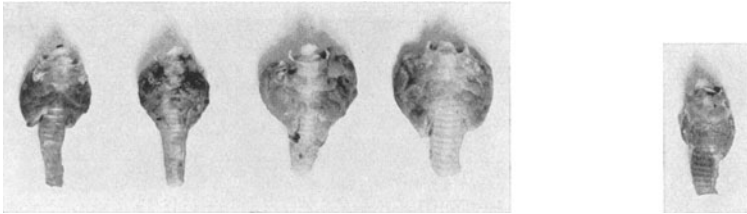


Abb. 118. Rattenkröpfe aus Bern. Nebenstehend normal große Rattenschilddrüse. (Natürliche Größe).

erheblich höher fand als in Norddeutschland. Bei allen Tierkröpfen handelt es sich in der Hauptsache um diffuse Strumen, Knotenbildung ist bei Pferd, Rind, Ziege, Hund und Ratte in einer Minderzahl der Fälle beobachtet worden. (Näheres bei TRAUTMANN.) Auch Hühner und Tauben sollen einen Kropf erwerben können.

Hier sei auch des bei Fischen, besonders Salmoniden, beobachteten Kropfes gedacht, der in Fischzuchtanstalten, also unter unnatürlichen Lebensbedingungen und Ernährungsverhältnissen in Massen vorkommt (MARINE und LENHART, GAYLORD und MARSH).

Charakteristisch ist für den menschlichen wie für den tierischen Kropf die örtliche Gebundenheit an das Endemiegebiet, der Genius loci. Wir haben schon oben hervorgehoben, daß frisch ins Endemiegebiet eingewanderte Menschen leicht einen Kropf erwerben. MAC CARRISON gibt für junge Individuen eine Inkubationszeit von $1\frac{1}{2}$ —6 Monaten an, ausnahmsweise soll sie sogar nur 10 Tage betragen. Dasselbe gilt für frisch ins Endemiegebiet eingeführte Tiere. Doch ist beim europäischen Kropf, wie auch GRASSI betont, das Wachstum der Schilddrüse viel langsamer. Auf der anderen Seite verliert sich der Kropf, wenigstens der diffuse, bei Übersiedelung des kropfigen Individuums in kropffreie Gegenden, und zwar öfters innerhalb weniger Wochen oder Monate. Größere Knotenkröpfe bleiben freilich unbeeinflusst, während kleinere sich bis zu einem gewissen Grad zurückbilden können, wobei wohl hauptsächlich das Schilddrüsengewebe zwischen den Knoten an Masse abnimmt. Daß auch der Rattenkropf in kropffreier Gegend schwindet, hat KLINGER gezeigt.

VII. Ätiologie des endemischen Kropfes.

Der Stand der ätiologischen Erforschung des Kropfes muß heute noch wie vor 50 Jahren, als ST. LAGER und BAILLARGER ihre klassischen Werke schrieben, als recht unbefriedigend bezeichnet werden. Zu den 42 Theorien, welche von ST. LAGER angeführt werden, sind noch einige hinzugekommen, aber keine ist imstande, unserem kausalen Bedürfnis („kausal“ nicht im Sinne nur eines Faktors gemeint) zu genügen. Wollen wir in der Ätiologie etwas klarer sehen, so müssen wir uns vor allem gegenwärtig halten, daß der Begriff „Kropf“ bis jetzt anatomisch definiert wird und daß anatomisch gleiche Veränderungen durch recht verschiedene Ursachen bewirkt werden können. Bei der Ätiologie der echten Geschwülste, besonders des Krebses, ist diese Auffassung bereits allgemein durchgedrungen, wir müssen sie uns aber auch für den Kropf zu eigen machen, dann werden wir namentlich bei der Wertung experimenteller Erfahrungen mit mehr Vorsicht zu Werke gehen.

Ferner ist bis jetzt bei der Suche nach den Ursachen des Kropfes vielleicht allzusehr nur nach exogenen Faktoren gefahndet worden. Der Umstand, daß innerhalb des Endemiegebietes doch sehr erhebliche individuelle Variationen bei gleichartigen äußeren Verhältnissen vorkommen, zeigt uns aber die Bedeutung endogener Faktoren. Ist die Endemie nicht sehr stark, so treffen wir auch in derselben Familie und Haushaltung manchmal neben kropfigen auch schildrüsengesunde Personen, was ebenfalls auf die besondere Beschaffenheit, die Konstitution des Individuums hinweist. Es sind also wahrscheinlich neben exogenen auch endogene Momente im Spiele, doch können letztere wegen der oben angeführten epidemiologischen Tatsachen niemals allein ausschlaggebend sein (Erwerbung und Verlust des Kropfes bei Ortswechsel). Immerhin dürfte die Ätiologie des endemischen Kropfes komplizierter sein als die bisherigen Theorien, die sich meistens nur in einer einzigen Richtung bewegten, vermuten ließen.

Im folgenden seien nur diejenigen Theorien, welche heute noch wissenschaftliches Interesse beanspruchen dürfen, angeführt. Die von vielen älteren Autoren und neuerdings noch von PEDRAZZINI angeschuldigten mechanischen Faktoren (schwere körperliche Anstrengungen, Tragen von Lasten auf dem Rücken oder auf dem Kopf) spielen beim endemischen Kropf, der ja schon in früher Jugend entsteht, sicher keine Rolle.

a) Exogene Faktoren.

1. Wohl die ehrwürdigste unter allen Theorien, welche zur Erklärung der Kropfentstehung aufgestellt worden sind, ist die Trinkwassertheorie (hydrotellurische Theorie), die sich auf die klassischen Zeugen VITRUVIUS und PLINIUS berufen kann und die sich in der Ansicht des Volkes durch Jahrhunderte hindurch bis in die heutige Zeit erhalten hat. Dabei haben namentlich die sog. Kropfbrunnen eine große Rolle gespielt, von denen besonders ST. LAGER und italienische Autoren (LOMBROSO, PIGHINI) berichten. Auch in der Schweiz sind gewisse Brunnen von der Bevölkerung als kropferzeugend betrachtet worden (KOCHER). Doch ergeben genauere Nachforschungen meistens, daß derartige Angaben sehr unbegründet sind. Zum Beispiel ist der von LOMBROSO erwähnte Kropfbrunnen in Cavacurta dort gar nicht bekannt (GRASSI). DIETERLE, HIRSCHFELD und KLINGER konnten in dem von ihnen durchforschten Endemiegebiet keinen einzigen „Kropfbrunnen“ aufspüren. Auch die Anlage und die Herkunft des Wassers ist bei den „Kropfbrunnen“ recht verschieden, bald wird Quellwasser, bald Zisternenwasser als schädlich angesehen.

Bei der bloßen Annahme, daß das Trinkwasser den Kropf erzeuge, ist man nun freilich nicht stehen geblieben, vielmehr hat man versucht, sich genauere Vorstellungen über die Wirkungsweise des Trinkwassers zu machen, indem man das Wasser der Endemiegebiete nach seiner Herkunft, seiner chemischen, physikalischen und bakteriologischen Beschaffenheit genauer untersuchte.

Lange Zeit hat sich namentlich diejenige hydrotellurische Theorie, welche den Kropf mit bestimmten geologischen Formationen in Verbindung bringt, eines großen Ansehens erfreut. Sie geht in ihren ersten Anfängen auf BILLIET, MAC CLELLAND, BOUSSINGAULT und die sardinische Kropfkommission zurück, ist dann aber namentlich durch H. und E. BIRCHER genauer formuliert worden. Danach soll der Kropf nur auf marinen Ablagerungen vorkommen, und zwar auf den marinen Sedimenten des paläozoischen Zeitalters, der Trias und der Tertiärzeit, während die vulkanischen Bildungen, die kristallinen Gesteine der archaischen Formationen (also Urgebirge), die Sedimente des Jura- und Kreidemeeres und des quaternären Meeres und sämtliche Süßwasserablagerungen kropffrei sein sollen. H. BIRCHER, EWALD und andere Autoren glaubten, daß ein belebter Erreger, das Kropfmiasma, nur auf den genannten geologischen Formationen gedeihe, E. BIRCHER aber sprach zuletzt noch die Vermutung aus, daß das Kropftoxin eine kolloidale Substanz sei, welche sich durch Kochen, Dialysieren, Schütteln und längeres Stehen des Wassers, sowie durch chemische Agentien beseitigen lasse.

Die örtliche Bindung der Kropfendemie an ganz bestimmte geologische Formationen fand jedoch keineswegs bei allen späteren Forschern Zustimmung. Schon KOCHER machte bei seinen Untersuchungen der Schuljugend im Kanton Bern gewichtige Einwände, auch LORENZ kam für den Kanton Graubünden nicht zu einer vollen Bestätigung, während JOHANNESSEN für Norwegen, HÖFLER für Bayern und LOBENHOFFER für Franken die BIRCHERSche Ansicht bestätigt fanden. PIGHINI meint, daß für die Lombardei, Venetien und Reggio-Emilia die BIRCHERSche Theorie wenigstens „grosso modo“ zutrefte. Die meisten neueren Autoren (HESSE für Sachsen, SCHITTENHELM und WEICHARDT und WEICHARDT und WOLF für Bayern, PAGENSTECHER für Nassau und die mittlere Rheingegend, DIETERLE, HIRSCHFELD und KLINGER, MESSERLI für die Schweiz, CAMPEANU für Rumänien, TAUSSIG für Bosnien, GOYANES für Spanien, MAC CARRISON für Indien, KRAUS, WERNICKE für Argentinien) konnten jedoch entweder gar keinen Zusammenhang zwischen Kropfendemie und geologischen Formationen finden oder wenigstens ins Gewicht fallende Ausnahmen von der BIRCHERschen Regel feststellen. Somit kann heutzutage die geologisch-hydrotellurische Theorie nicht mehr aufrecht erhalten werden. Auch das seinerzeit klassische Beispiel von Ruppertswil ist hinfällig geworden, da die Nachuntersuchungen von DIETERLE, HIRSCHFELD und KLINGER auch nach der Einführung der Jurawasserversorgung das weitere Bestehen der Kropfendemie ergaben, während H. BIRCHER der wissenschaftlichen Welt das Verschwinden der dortigen Endemie als Beweis für seine Ansicht mitgeteilt hatte.

Die chemischen Eigenschaften des Trinkwassers sind namentlich in der Mitte des vorigen Jahrhunderts für das Auftreten des Kropfes verantwortlich gemacht worden. Besonders wurde vermutet, daß ein starker Kalkgehalt (schwefelsaures oder kohlenstoffsaures Kalzium) kropferzeugend wirke (MAC CLELLAND, BOUCHARDAT, BILLIET, BOUSSINGAULT, PIGHINI), während RÖSCH, ST. LAGER, GAUTIER dies bestreiten. In neuerer Zeit hat wieder KOTTMANN auf die reichliche Kalkzufuhr zurückgegriffen, indem dieselbe das Dispergierungsvermögen des Blutserums vermindern und das Schilddrüsenkolloid in einen stärkeren Gelzustand versetzen soll, doch müßte zuerst nachgewiesen

werden, daß in kropffreier Gegend erhöhte Kalkzufuhr tatsächlich die Schilddrüse zur Hypertrophie bringt. Ein Überschuß an Kalk bei relativem Jodmangel wird auch von TANABE angeschuldigt.

Ähnlich wie mit den Calciumsalzen steht es mit den Magnesiumsalzen, die besonders von GRANGE und auch noch von LÜCKE für die Entstehung des Kropfes verantwortlich gemacht worden sind, während zahlreiche spätere Wasseranalysen (NIÉPCE, BIRCHER, KOCHER, PHILIPPE u. a.) keinen Parallelismus zwischen Magnesiumgehalt des Wassers und der Kropfendemie ergaben.

Weitere Theorien, welche den Silikatgehalt des Wassers (ALLARA), Schwefeleisen und Schwefelkupfer (ST. LAGER, BÉRARD, CAVINA) als kropferzeugend hinstellten, sind ebenso haltlos. BALLARGER zeigte bezüglich des Eisens, daß in denjenigen französischen Departementen, in welchen zahlreiche Eisenquellen vorkommen, Kropf nicht endemisch ist. Ich selbst habe mit reinem Schwefel Versuche an Ratten angestellt, jedoch bekamen die Tiere, welche mehrere Monate lang mit Schwefel gefüttert worden waren, keinen stärkeren Kropf als die Kontrolltiere.

Neu aufgetaucht ist in letzter Zeit die schon 1866 von MAUMÉNÉ ausgesprochene Vermutung, daß das Fluornatrium Kropf hervorrufen könne (fluorreiche Quellen in den Pyrenäen). MAUMÉNÉS Tierversuche fielen zwar negativ aus, hingegen behauptet GOLDEMBERG 1921, experimentell durch Zufuhr von Fluor Kropf erzeugt zu haben. Es scheint jedoch, daß Fluorsalze in manchen Kropfgebieten nur in Spuren vorhanden sind.

RICHTER, der im Schilddrüsenextrakt einen reduzierenden Stoff nachgewiesen hat, läßt den Kropf durch Arbeitshypertrophie infolge Überproduktion eines reduzierenden Schilddrüsenhormons entstehen, welches Metalloxyde oder Metallbeimengungen im Trinkwasser aus der Blutbahn ausschalten soll.

Da von PAGENSTECHE in den Quellen um Bern herum besonders reichlich Nitrate gefunden wurden, habe ich auch Versuche mit der Verfütterung von salpetersaurem Natrium an Ratten gemacht, die Tiere wurden aber nicht stärker und nicht schneller kropfig als die ohne Salpeter gefütterten Kontrolltiere.

Das Trinkwasser ist aber in neuerer Zeit auch wegen seiner physikalischen Eigenschaften mit dem Kropf in Zusammenhang gebracht worden. Namentlich hat RÉPIN die Hypothese aufgestellt, daß die strumigenen Quellen radioaktiv seien und daß dadurch die Kalziumionen leichter ins Zytoplasma der Zellen eindringen. Die Hyperkalzifikation des Körpers soll dann ihrerseits die Schilddrüsenhypertrophie auslösen. Auch EBBELL fand in Kropfgebieten einen erhöhten Radiumgehalt des Wassers und Bodens, während HESSE und E. BIRCHER dies nicht bestätigen konnten und BIRCHERS Tierversuche mit Radiumbromür negativ ausfielen. PFAUNDLER vermutet neuerdings andere ortsgebundene aktinische Einwirkungen. Auf die Kolloidtheorie E. BIRCHERS wurde schon oben hingewiesen.

Da alle Nachforschungen nach bestimmten Mineralsalzen als Kropferreger nicht zum Ziele führten, war es begreiflich, daß schon in der älteren Literatur die Vermutung geäußert wurde, daß der Kropf durch ein *Contagium vivum* erzeugt werde (A. v. HUMBOLDT, TROXLER, VIRCHOW, HIRSCH, EWALD). Die von KLEBS in Kropfquellen gefundenen Navikulae verdienen heute keine Beachtung mehr, hingegen hat die von LUSTIG und TAVEL eingeleitete bakteriologische Untersuchung des Trinkwassers bis in die neueste Zeit bei gewissen Autoren die Infektionstheorie des Kropfes zu stützen vermocht, worauf ich später zurückkommen werde.

Es soll aber gleich hier schon betont werden, daß die Trinkwassertheorie in ihrer ausschließlichen Form heute unhaltbar geworden ist. Früher galt es als sicher, daß der Kropf durch Kochen des Trinkwassers verhütet werden könne (TH. KOCHER). Demgegenüber haben nun die mit Hunden oder Ratten vorgenommenen Versuche von GRASSI und MUNARON, HIRSCHFELD und KLINGER, LANDSTEINER, SCHLAGENHAUFER und WAGNER v. JAUREGG, BLAUDEL und REICH, KAPPENBURG ergeben, daß in einer Kropfgegend bei Tränkung mit gekochtem oder destilliertem Wasser Kröpfe in ganz gleicher Weise auftreten, wie bei Tränkung mit ungekochtem Wasser. Wird nur Milch statt Wasser verabreicht, so entstehen gleichfalls Kröpfe (LANGHANS und WEGELIN). Endlich

ist zu betonen, daß durch Tränkung mit sog. Kropfwasser in einer kropf-freien Gegend niemals Kropf erzielt werden kann (HIRSCHFELD und KLINGER). Die von LUSTIG und CARLE, CAVINA, BREITNER, MESSERLI, LANDSTEINER, SCHLAGENHAUFER und WAGNER durchgeführten Tränkungsversuche mit positivem Ergebnis sind deshalb nicht beweiskräftig, weil sie keineswegs in kropf-freier Gegend durchgeführt wurden.

2. Wir haben eben darauf hingewiesen, daß schon seit langer Zeit im Trinkwasser ein besonderes kropferzeugendes Virus vermutet worden ist, und wenn auch heute das Trinkwasser unmöglich als alleiniger ätiologischer Faktor betrachtet werden kann, so ist damit die Ansicht von der infektiösen Natur des Kropfes keineswegs widerlegt. Vielmehr hat die Infektionstheorie auch jetzt noch überzeugte Anhänger. Zu diesen gehört vor allem MAC CARRISON, der den Kropf geradezu als eine chronische Infektionskrankheit bezeichnet und die Erreger in anäroben Bakterien erblickt, welche im Darm der Kropfträger leben. Sie gelangen mit den Fäzes in den Boden und die Infektion Gesunder erfolgt dann direkt durch verunreinigte Erde oder indirekt durch Trinkwasser oder Nahrungsmittel. Die Kropfkrankheit wäre also im wesentlichen eine Schmutzkrankheit. MAC CARRISON stützt sich bei seiner Annahme auf Beobachtungen in Indien, wonach bei offenen, der Verunreinigung ausgesetzten Wasserversorgungen die Kropfhäufigkeit in den Dörfern von oben nach unten immer mehr ansteigt, entsprechend der zunehmenden Verunreinigung des Trinkwassers. Entsprechende Verhältnisse sind ja auch in den Behältern der Fischzuchtanstalten festgestellt worden (MARINE und LENHART, GAYLORD und MARSH). Ferner kann nach GAYLORD und MARSH durch Verfütterung des abgeschabten Wandbelages von hölzernen Fischbottichen, in denen die Kropfkrankheit endemisch ist, bei Hunden und Ratten Kropf erzeugt werden, während Kochen des abgeschabten Materials seine Wirksamkeit aufhebt. Im selben Sinne deutet MAC CARRISON die von ihm und SASAKI ausgeführten Tierversuche, wonach Verfütterung oder Einspritzung von Fäzes bei Ratten und Ziegen Kropf hervorruft, und zwar gleichgültig, ob die Fäzes von kropfigen oder nichtkropfigen Individuen stammen. Auch Kulturen von Darmbakterien sollen dazu imstande sein.

In ganz ähnlicher Weise wie MAC CARRISON verfiert MESSERLI die Infektionstheorie, indem er bei seinen Kropfuntersuchungen in der Westschweiz (auch im Jura) hauptsächlich Örtlichkeiten mit schlecht gefaßter Wasserleitung kropfverseucht fand. Es handelte sich entweder um offene, von höher gelegenen Siedelungen verunreinigte Leitungen oder ungenügende Filtration bei ganz oberflächlichen Grundwasseransammlungen, um Spalten im Gestein, durch welche Verunreinigung des tiefer fließenden Wassers eintrat oder um undichte Fassung der Leitungen. Dementsprechend zeigten solche Wässer bei der bakteriologischen Prüfung einen beträchtlichen Gehalt an Darmbakterien. Doch sieht MESSERLI das Trinkwasser durchaus nicht als alleinige Infektionsquelle an. Letzteres geht schon deshalb nicht an, weil, wie OSWALD betont hat, der Kropf auch in Städten mit bakteriologisch einwandfreier Wasserversorgung recht verbreitet ist. Sowohl MAC CARRISON als MESSERLI schließen auch ex juvantibus auf eine Infektion des Darmkanals, denn eine Darmdesinfektion mit β -Naphthol oder Thymol soll den Kropf beseitigen können, was freilich von NESTOROFF bestritten wird. Im gleichen Sinne spricht der Umstand, daß die Kröpfe der Salmoniden durch sehr kleine Dosen von Jod, Quecksilber oder Arsen zur Heilung gebracht werden können (GAYLORD und MARSH). Ferner weist MESSERLI auf das häufige Vorkommen des Kropfes bei chronischer Verstopfung hin und MAC CARRISON hebt hervor, daß nach Verkürzung des Kolons der Kropf zurückgehe. Denselben Erfolg hat bei frischen Kropffällen eine Vakzination mit Darmbakterien (MAC CARRISON). Auch HIRSCHFELD und KLINGER geben die Mög-

lichkeit zu, daß eine bestimmte Darmflora mit der Kropfentstehung im Zusammenhang stehen könnte. Es sei jedoch gleich bemerkt, daß Versuche, Ratten durch Verfütterung von Fäzes kropfig zu machen, diesen Forschern ein negatives Resultat ergeben haben (ebenso GRASSI). Auf eine etwas andere Art vertreten v. KUTSCHERA und TAUSSIG die Infektionstheorie. Nach ihnen ist nämlich der Kropf eine kontagiöse Krankheit und wird von Mensch zu Mensch übertragen, wobei v. KUTSCHERA freilich die Kontagiosität noch mehr für den endemischen Kretinismus in den Vordergrund stellt, indem dieser vom Menschen auch auf das Tier, z. B. auf Hunde übergehen soll. v. KUTSCHERA berichtet auch über Fälle von Einschleppung des Kropfes in bestimmte Familien durch Einheirat, aber auch durch zugewanderte Hausgenossen, wobei also Heredität nicht in Frage kommt. Doch handelte es sich hier um Auftreten des Kropfes innerhalb eines größeren Endemiegebietes, weshalb die Beobachtungen nicht beweiskräftig sind (GRASSI). Dasselbe gilt von den Versuchen TAUSSIGS, den Kropf durch Speichel kropfiger Individuen zu übertragen.

Gegen eine Kontaktinfektion sprechen nun allerdings viele Erfahrungen beim Menschen, wonach Kropfige bei Auswanderung aus dem Endemiegebiet meistens ihren Kropf verlieren. Im Einklang damit steht der Tierversuch, denn es ist GRASSI und KLINGER bei Verpflanzung kropfiger Hunde und Ratten in eine kropffreie Gegend nicht gelungen, andere Tiere dort kropfig zu machen.

Endlich ist auch der Gedanke eines Zwischenwirtes in Form eines stechenden Insektes erwogen worden, indem BOUILLIEZ den in Zentralafrika vorkommenden endemischen Kropf auf diese Weise erklären möchte. BERGEVIN und SERGENT haben jedoch gezeigt, daß diese Ansicht für den algerischen Kropf nicht zutrifft und die eigentümliche Verteilung des europäischen Kropfes macht sie ebenfalls höchst unwahrscheinlich. v. KUTSCHERA denkt neuerdings auch an einen Zwischenwirt, der in einer Höhe von über 1200 m nicht mehr vorkomme, letztere Angabe entspricht aber sicher nicht den Tatsachen, da der Kropf ja viel höher hinaufgeht. Ob die beim Krebs der Bachforellen in der Schilddrüsengegend gefundenen Nematoden (GAYLORD und MARSH, MAC HENRY) als Überträger eines Kropfvirus in Betracht kommen, ist sehr fraglich. Sie wurden von den genannten Forschern auch in den hyperplastischen Schilddrüsen von Hunden gefunden, welche mit Wasser und Schlamm aus Fischteichen und abgekratztem Material aus Fischtrögen gefüttert worden waren. Beim Menschen ist ähnliches jedenfalls nie beobachtet worden.

Die Vertreter der Infektionstheorie stellen sich nun nicht etwa vor, daß der Kropferreger unmittelbar die Schilddrüse angreife und hier sich ansiedle. Tatsächlich sind auch die Nachforschungen von KOLLE und seinen Mitarbeitern nach einem Parasiten in der Schilddrüse völlig erfolglos geblieben und die Versuche von GRASSI und MUNARON, durch Injektion von Kropfmateriale in die Schilddrüse von Hunden Kropf zu erzeugen, haben ebenfalls fehlgeschlagen. Ebenso war die Injektion von Blut kropfiger Tiere bei gesunden, in kropffreier Gegend gehaltenen Tieren ohne jegliche Wirkung (GRASSI).

In neuester Zeit will freilich MERK Parasiten in Kröpfen gefunden haben, die er den Protozoen zuzählt und von denen er Sporen, Sporensäcke, Rostzellen und Eizellen beschreibt. Ich muß jedoch diese Gebilde für körpereigene Zellen halten, und zwar die Sporen für geschrumpfte Erythrozyten und die Rostzellen für pigmenthaltige Makrophagen. Sporensäcke und Eizellen habe ich nie gesehen. Daß auch bei der CHAGASSchen Krankheit, deren Zugehörigkeit zum endemischen Kropf sehr zweifelhaft ist, die Schizotrypanosomen nicht in der Schilddrüse gefunden werden, wurde schon im Kapitel Thyreoiditis erwähnt.

Spezifische Stoffe bei Kropfigen mittels der Immunitätsreaktion nachzuweisen, ist KOLLE auch nicht geglückt. Weder Strumaextrakt, noch Blut oder Kotextrakte ergaben als Antigen irgendeinen Ausschlag. Hier mag auch noch erwähnt werden, daß Komplementbindungsversuche mit Kropfwasser und Sera von kropfigen Menschen negativ ausfielen (GALLI-VALERIO).

So bleibt denn vorläufig nur die von MAC CARRISON und MESSERLI vertretene Ansicht, daß die in Frage stehenden Kropferreger vom Darne aus eine chronische Toxämie erzeugen, welche ihrerseits auf die Schilddrüse einwirkt und sie zur Hypertrophie bringt. Die Vergrößerung der Schilddrüse würde sich dann den Schwellungen an die Seite stellen, welche im Verlaufe von akuten Infektionskrankheiten, z. B. beim Typhus abdominalis, manchmal beobachtet werden. Diese Anschauung, die schon von BAYON und auch von mir (1912) vertreten worden ist, würde dann die Schilddrüsenveränderung als eine Reaktion des Schilddrüsenepithels auf die resorbierten Toxine erklären. Man kann hier an eine Arbeitshypertrophie denken, wenn man der Schilddrüse mit BLUM eine entgiftende Funktion zuschreibt. Oft aber wird das Epithel, wie aus den histologischen Befunden hervorgeht, auch geschädigt und die Epithelwucherung ist dann, wie ich ausgeführt habe, mehr regenerativer Natur.

Man mag aber der Infektion eine noch so große Bedeutung bei der Entstehung des Kropfes beimessen, so bleibt doch stets zu berücksichtigen, daß noch andere Faktoren die Entstehung des Kropfes zum mindesten begünstigen. MAC CARRISON nennt als solche:

a) Faktoren, welche an sich schon Hyperplasie der Schilddrüse verursachen: Rheumatismus, Malaria, Masern, Darmstörungen, Helminthiasis.

b) Faktoren, welche die Schilddrüsenfunktion anregen: Große Höhe über Meer, Luftmangel, unreine oder ungenügende Ernährung, Pubertät, Menstruation, Schwangerschaft, psychische Erregung.

Von letzteren Faktoren dürfte allerdings die Höhe über Meer beim endemischen Kropf keine große Rolle spielen, da die Kropfhäufigkeit in der Schweiz in den mittleren Höhenlagen weitaus am größten ist, und ebenso ist die ungenügende Ernährung an sich, soweit sich nicht qualitative Abweichungen hinzugesellen, kein Grund für vermehrte Schilddrüsenfunktion. H. HELLWIG konnte auch während des Krieges keinen Einfluß der Unterernährung auf die Häufigkeit des Kropfes feststellen.

3. Schon bei der Besprechung der Trinkwassertheorie wurde erwähnt, daß der Kropf auch als eine durch Intoxikation hervorgerufene Krankheit aufgefaßt wurde, denn TH. KOCHER spricht von organischen Substanzen, welche aus dem Boden ins Trinkwasser übergehen sollen und WILMS vermutet, daß die Toxine aus der Fauna der vorzeitlichen Meere stammen. Das im Wasser gelöste „Kropfgift“ spielte denn auch lange Zeit eine große Rolle in der Kropfliteratur, ohne daß es gelang, dasselbe genauer zu umschreiben. Die an der Trinkwassertheorie geübte Kritik schließt nun natürlich nicht aus, daß ein kropferzeugendes Gift auch im Wasser enthalten sein kann, aber da der Kropf auch ganz unabhängig vom Wasser entsteht, so müßte dieses hypothetische Gift auch anderswo vorkommen. GRASSI und MUNARON, die in den Jahren 1903—05 sehr zahlreiche Versuche an Hunden anstellten, sind tatsächlich der Ansicht, daß das Gift im Erdboden und Schmutz von Mikroben gebildet werde. Als Beweis für ihre Ansicht führen sie namentlich die Tatsache an, daß es ihnen gelang, in dem kropffreien Rom Hunde durch Aufenthalt in geschlossenen Räumen, in denen Kot, Stallmist und faulende Küchenabfälle aus einem Kropfort enthalten waren, kropfig zu machen. Übrigens soll dieses Gift auch durch die Luft aufgenommen werden, da Hunde an einem Kropfort im Veltlin auch dann kropfig wurden, wenn sie in einem sehr sauber gehaltenen Käfig fast 1 m hoch über dem Boden eingesperrt waren und nur gekochte Nahrung und Wasser aus einer kropffreien Gegend erhielten. Indem GRASSI und MUNARON eine Infektiosität oder Kontagiosität des Kropfes nach anderen, schon oben mitgeteilten Versuchen ausschließen, kommen sie zu der Annahme, daß verschiedene Umstände wie

schlechte Nahrung, ein an organischen Substanzen reiches Trinkwasser, feuchte, dunkle und schlecht gelüftete Wohnung, vielleicht auch Anstrengungen die Entstehung des Kropfes begünstigen und ihn verschlimmern. In ihrer letzten Mitteilung messen die gleichen Autoren übrigens auch dem Jodmangel in der Atmosphäre eine große Bedeutung bei.

4. Viel besprochen wird in neuester Zeit die Theorie des Jodmangels. Nachdem durch COINDET das Jod als wirksames Mittel zur Rückbildung des Kropfes in die Therapie eingeführt worden war, lag der Gedanke nicht sehr fern, daß eine ungenügende Jodzufuhr die Ursache des Kropfes sein könnte. Diese schon vor 70 Jahren von CHATIN aufgestellte Theorie ist in der letzten Zeit (1915—24) namentlich von HUNZIKER, GRUMME, BAYARD und EGGENBERGER wieder aufgenommen worden. Sie konnte sich auf die inzwischen von BAUMANN gemachte Entdeckung stützen, wonach die Schilddrüse sich gegenüber den anderen Organen durch ihren hohen relativen Jodgehalt auszeichnet. Ist nun das Jod in der Atmungsluft oder in der Nahrung in zu geringer Menge vorhanden, so soll sich nach HUNZIKER und BAYARD die Schilddrüse an diesen Zustand anpassen, indem das Epithel wuchert, um genügende Mengen Jod aus dem Blut aufnehmen zu können. Die Epithelwucherung würde solange andauern, bis die Schilddrüse wieder imstande ist, dem Körper die genügenden Mengen jodhaltigen Sekrets (Thyrjod) zu liefern, und es wäre also der Kropf nichts anderes als eine Arbeitshypertrophie. GRASSI und MUNARON, die schon 1905 zur Jodmangeltheorie neigten, drücken sich dahin aus, daß bei der Kropfbildung an Extensität gewonnen werde, was an Intensität verloren gegangen sei. Die Vergrößerung der resorbierenden und sezernierenden Oberfläche würde also die normale Funktion wieder möglich machen. PPAUNDLER nennt dies Jodhungerkropf.

HUNZIKER weist darauf hin, daß namentlich Gebirge und sumpfige Ebenen jodarm sind, weil hier die leicht löslichen Jodsalze durch Niederschläge und stagnierendes Wasser rasch ausgelaugt werden und damit der ohnehin spärlichen Vegetation verloren gehen, und zwar in der Schweiz hauptsächlich in den Regionen zwischen 500—900 mm, wo während des Aufsprießens der Pflanzen der Boden durch Schnee, Regen und Hochwasser an Salzen verarmt. Ebenso nimmt der Jodgehalt der Atmosphäre mit zunehmender Höhe und zunehmender Entfernung vom Meere immer mehr ab. Infolgedessen wird die Flora jodarm und es entsteht bei den Pflanzenfressern direkt und bei den Fleischfressern indirekt ein Joddefizit, das sich auch in der Milch der Haustiere bemerkbar macht. Der Mensch würde also unter dem Mangel eines wichtigen Bestandteils seiner Nahrung leiden und BAYARD rechnet den Kropf infolgedessen zu den „deficiency diseases“, indem er ihn direkt mit der Beriberi vergleicht. Es braucht aber kaum betont zu werden, daß Jodmangel und Avitaminose doch recht verschiedene Dinge sind.

In neuester Zeit hat sich übrigens auch MAC CARRISON der Jodmangeltheorie genähert. Nachdem schon E. und M. MELLANBY gezeigt hatten, daß man durch reichliche Fütterung mit Butter bei jungen Hunden Kropf erzeugen kann, während der jodhaltige Lebertran die Schilddrüsenhyperplasie verhindert, hat MAC CARRISON bei Tauben ganz ähnliche Ergebnisse erzielt. Auch hier erzeugte reichliche Butterzufuhr einen Kropf mit histologisch basedowähnlichem Bild. Noch stärker wirkte die Verfütterung von Ölsäure, während Lebertran die Entstehung des Kropfes verhinderte. MAC CARRISON schließt daraus, daß für die normale Schilddrüsenfunktion eine „Fat-thyroid-jodine-balance“ notwendig sei und daß dieses Gleichgewicht durch eine sehr fettreiche Nahrung oder die Anwesenheit von viel freier Fettsäure im Darmkanal gestört werden könne. Es wäre also der Kropf eine „deficiency disease“ durch Übermaß eines Nahrungsbestandteiles. MAC CARRISON meint freilich, daß beim kropfigen Menschen so große Fettmengen wie im Tierversuch nicht zur Aufnahme kommen,

aber er vermutet, daß die von ihm als Kropferreger angesehenen Darmbakterien oder ihre Spaltprodukte das Jod aus der Nahrung absorbieren oder auch zu einem Überschuß von Fettsäuren im Darm führen könnten. Kommen dann die Fettsäuren zur Resorption, so können sie die Schilddrüse daran hindern, das Jod aus dem Blute aufzunehmen oder sie beeinflussen die Gewebe im Sinne einer vermehrten Schilddrüsenfunktion. Wie man sieht, erhebt sich hier noch eine ganze Reihe ungelöster Fragen.

Gegen die Theorie des Jodmangels ist nun erstens eingewendet worden, daß der Kropf auch an Orten, wo in der Luft genügend Jod zur Verfügung stehe, vorkomme, so in der Poebene, in den Seealpen, in Ligurien und in der Umgebung von Salerno (PIGHINI). Andere Küstengegenden, in denen Kropf vorkommt, sind schon oben genannt. Aber es wäre doch noch erst genau zu prüfen, ob dieser Küstenkropf mit dem Kropf der Gebirgsländer strukturell übereinstimmt. Die Arbeit von HOLST, welche gezeigt hat, daß beim norwegischen Kropf der Grundumsatz meistens erhöht ist, mahnt zum Aufsehen und zu einer genauen Vergleichung mit dem Kropf anderer Regionen. In Bern kann z. B. der Grundumsatz trotz vaskulärer, basedowähnlicher Struma und hyperthyreotischen kardiovaskulären Symptomen erniedrigt sein (DOUBLER).

Vom Jod wissen wir, daß es einen funktionellen Reiz für die Schilddrüse darstellt, ein Übermaß von Jod könnte demnach auch zur Arbeitshypertrophie der Schilddrüse führen, man denke nur an den Jodbasedow.

Sehr wenig wahrscheinlich ist es allerdings, daß der Jodgehalt der Atmosphäre ausschlaggebend ist, wie GRASSI meint, denn sonst könnten nicht in unmittelbarer Nachbarschaft und in gleicher Höhe über Meer kropffreie und kropfbehafte Ortschaften und Höfe vorkommen (HIRSCHFELD und KLINGER, MESSERLI, PIGHINI). Auch ist die Luft außerordentlich arm an anorganischem Jod (v. FELLEBERG). Sollte die Jodmangeltheorie richtig sein, so könnte sie sich höchstens auf die Jodarmut der Nahrung und des Trinkwassers beziehen. Da, wo letzteres geringe Mengen Jod enthält, fehlt der Kropf oder ist nur angedeutet, z. B. in Rothenbrunnen (Graubünden), wo die als Trinkwasser benützte Mineralquelle 0,07 mg NaJ im Kilogramm enthält (JEGER).

Eine wichtige Stütze hat die Jodmangeltheorie durch die exakten Untersuchungen von v. FELLEBERG erhalten, der in dem nahezu kropffreien La Chaux-de-Fonds Nahrungsmittel und Trinkwasser viel jodreicher fand, als in dem kropfverseuchten Signau (Emmental). Das Trinkwasser von La Chaux-de-Fonds enthält sogar 20 mal so viel Jod als das von Signau. Auch in Nordamerika ist der Jodgehalt des Trinkwassers umgekehrt proportional zur Häufigkeit des Kropfes (MAC CLENDON und HATHAWAY, OLIN). Ferner ist nach v. FELLEBERGS Untersuchungen auch der Jodgehalt des Gesteins und der Erde in Kropfgegenden viel geringer als an kropffreien Orten, was natürlich auch den Jodgehalt des Wassers und der Luft, der Pflanzen und der Tiere beeinflusst.

Aus dem Jodgehalt der Schilddrüse auf die Jodzufuhr von außen zu schließen, geht ohne Berücksichtigung des histologischen Befundes nicht an. Denn wenn OSWALD in den Kröpfen der Schweiz einen größeren absoluten Jodgehalt als in Drüsen aus kropffreier Gegend gefunden hat, so kann das sehr wohl auf Kolloidretention in diffusen und nodösen Kolloidstrumen beruhen. Jedenfalls sagt dies über die Verhältnisse, welche einst zur Entstehung des Kropfes führten, gar nichts aus. Übrigens hat BAUMANN in Freiburger Kröpfen den absoluten und relativen Jodgehalt kleiner gefunden, als in Schilddrüsen aus Berlin und Hamburg und HEBZFELD und KLINGER fanden in Kröpfen seltener hohe relative Jodwerte als in normalen Drüsen. Es müßten vor allem einmal kindliche Schilddrüsen und solche aus dem Pubertätsalter auf ihren Jodgehalt geprüft und je nach ihrer Herkunft und unter histologischer Kontrolle

untereinander verglichen werden, dann erst werden wir über die Rolle, die das Jod bei der Entstehung des endemischen Kropfes spielt, einigermaßen ins klare kommen.

Einen Anhaltspunkt für die Jodzufuhr von außen gibt uns allerdings die Ausscheidung des Jodes im Urin. Bei geringer Jodzufuhr ist auch die Ausscheidung gering und bei stärkerer Zufuhr steigt sie an (v. FELLEBERG). Kropfige haben freilich die Fähigkeit, beträchtliche Mengen Jod im Körper zurückzubehalten, wobei letzteres wahrscheinlich in der Schilddrüse gespeichert wird (FREUND).

Nach allem, was wir wissen, wird aber ein Optimum an Jod den Kropf verhindern können und insofern wird also ein Mangel an Jod das Auftreten des Kropfes begünstigen. Aber den endemischen Kropf ausschließlich auf Jodmangel zurückführen zu wollen und als Anpassung an die jodarme Nahrung hinzustellen (HUNZIKER, EGGENBERGER), ist wohl eine zu einfache Annahme, denn das Jod wirkt als Sekretionsreiz auf die Schilddrüse, es ist gewissermaßen ein Aktivator derselben und wenn dieser Reiz wegfällt, so ist viel eher eine Atrophie als eine Hyperplasie der Drüse zu erwarten. Die ausschließliche Jodmangeltheorie läßt auch die individuellen Verhältnisse außer acht und erklärt uns nicht, weshalb wildlebende Tiere von der Kropfendemie verschont bleiben.

5. Man könnte auch daran denken, daß die Kropfbildung von einem Übermaß oder einem Mangel an bestimmten Nährstoffen abhängig sei. Wir haben in einem früheren Kapitel gesehen, daß eine länger dauernde reichliche Zufuhr von Eiweißkörpern (Fleisch) oder von Fett (Butter) bei Säugetieren und Vögeln zur Hyperplasie der Schilddrüse führt und daß andererseits kleine Jodmengen diese Hyperplasie zu verhüten imstande sind (MAC CARRISON, TANABE). MARINE und LENHART haben den Kropf der Salmoniden zum Teil auf Überfütterung zurückgeführt und auch GAYLORD und MARSH betonen, daß der Kropf in Fischzüchtereien hauptsächlich bei eiweißreicher Nahrung auftritt. Beim endemischen Kropf des Menschen könnte man nun tatsächlich auch in gewissen Gegenden an eine allzu einseitige Eiweiß- und Fettnahrung denken, z. B. in Alpenländern, wo hauptsächlich Milchwirtschaft getrieben wird, und es würde sich so das stärkere Befallensein der Landbevölkerung erklären (Käse, Butter). Aber es kommt der Kropf jedenfalls auch in Gegenden vor, in denen die Nahrung mehr gemischt oder reich an Kohlehydraten ist (Lombardei). Immerhin könnte hier ein reichlicher Zusatz von Olivenöl günstige Verhältnisse für die Kropfentwicklung schaffen (nach den oben angeführten Versuchen MAC CARRISON'S).

Auf der anderen Seite ist STINER geneigt, den Kropf mit einer Avitaminose in Verbindung zu bringen, indem er bei vitaminfrei ernährten Meerschweinchen (langes Erhitzen der Milch, Sterilisation der pflanzlichen Nahrung im Autoklaven) neben den Erscheinungen des Skorbutus auch eine Hyperplasie der Schilddrüse mit starker Hyperämie sah. Da aber sonst bei Avitaminose die Schilddrüse atrophiert, kann diese Anschauung bis jetzt noch nicht als genügend gestützt gelten.

b) Endogene Faktoren.

Schon oben wurde betont, daß das ungleichartige Auftreten des Kropfes bei gleichartigen Umweltsverhältnissen auf individuell wechselnde, endogene Faktoren in der Ätiologie des Kropfes hindeutet. Es kommt hier die genotypische, echt hereditäre Veranlagung zum Kropf in Betracht, dann aber auch die Beeinflussung der Schilddrüse von seiten anderer Organe.

1. Die Frage nach der Heredität des Kropfes ist schon vor Jahrzehnten namentlich für die Struma congenita aufgeworfen worden, denn es mußte

auffallen, daß letztere fast ausnahmslos bei Kindern kropfiger Eltern vorkommt. Aber die Frage ist keineswegs einfach zu lösen, denn es kann ja sehr wohl neben einer keimplasmatischen echten Vererbung auch eine intrauterine Erwerbung des Kropfes vorkommen, indem die gleichen Einflüsse, welche bei der Mutter Kropf verursachten, auch auf die Schilddrüse des Fötus wirken können. Schon VIRCHOW erwähnt, daß durch den Wegzug der Eltern in eine kropffreie Gegend der Kropf bei den später geborenen Kindern ausbleibt, während die zuerst geborenen kropfig waren. Ferner muß es auffallen, daß beim angeborenen Kropf die Mütter der betreffenden Kinder fast ausnahmslos kropfig sind (PLAUCHU und RICHARD, BEHRENS). In BEHRENS Statistik über 269 Fälle von angeborenem Kropf wurde der Kropf bei der Mutter nur in 6,7% vermißt, beide Eltern waren in 9,7% kropfig, die Mutter allein in 83,7% und niemals der Vater allein. Allerdings gibt BEHRENS zu, daß die Zahlen für die Häufigkeit des Kropfes beim Vater oder bei beiden Eltern zu niedrig seien, da er die Väter nicht einmal bei der Hälfte sämtlicher Fälle untersuchen konnte. v. GRAFF führt freilich drei Fälle von Struma congenita ohne Kropf der Eltern und weiterer Familienglieder an. Jedenfalls aber sind im Endemiegebiet bis jetzt noch keine Fälle bekannt, bei denen die Struma congenita rein vom Vater her vererbt worden wäre. Besteht aber Kropf bei der Mutter, so kann die Struma des Kindes rein phänotypisch sein.

Nun aber könnte natürlich auch nur die Anlage zum Kropf vererbt werden, so daß sich dann der Kropf selbst erst im Laufe der Jahre zeigen würde. Es ist ja der Kropf im Endemiegebiet ein ausgesprochen familiäres Leiden, und es sind in den verschiedensten Veröffentlichungen — ich nenne aus der neuen Literatur nur SCHITTENHELM und WEICHARDT, TAUSSIG, DIETERLE, HIRSCHFELD und KLINGER, KLINGER und MONTIGEL — Familienuntersuchungen und Stammbäume von Kropfigen niedergelegt. A. KOCHER meint, daß in Familien, in denen die Schilddrüse schon seit Generationen kropfig degeneriert ist, die Schilddrüsenanlage durch kumulierte Keimschädigung bei den Nachkommen minderwertig werde und PFAUNDLER spricht von einem familiären Minderwertigkeitskropf, bei welchem anscheinend durch Quantität gutgemacht werde, was die Qualität verschuldete.

Wichtig sind ferner die Feststellungen PFAUNDLERS über den sog. Sommerfrischkropf, für welchen die süddeutschen Kinder eine achtmal größere Bereitschaft zeigen als die norddeutschen. Bei den Blutsverwandten der Kinder, welche solche Kröpfe erwerben, ist der Kropf viel häufiger als bei den Verwandten der nicht befallenen Kinder. Jedoch sind diese Verhältnisse sehr schwer zu deuten, denn neben einer erblichen Variation (Idiovariation), welche nach PFAUNDLER durch aktinische Einflüsse entsteht, kommt auch eine Paraphorie, d. h. eine Nachwirkung einer nicht erblichen Keimbefruchtung, allein im Zytoplasma, auf die folgende Generation in Betracht.

Aus dem familiären Auftreten und aus dem Fehlen einer bekannten äußeren Ursache ohne weiteres auf echte Erblichkeit zu schließen, geht auf keinen Fall an, wie auch von SIEMENS hervorgehoben wird. RIEBOLD hat freilich außer den beiden genannten Gründen noch das Mendeln der Struma ins Feld geführt, aber SIEMENS betont, daß das zahlenmäßige Material für eine solche Annahme viel zu beschränkt und daß in manchen Stammbäumen von endemischem Kropf von Mendeln keine Rede sei. Am Orte einer stärkeren Endemie, wo kaum eine einzige normale Schilddrüse angetroffen wird, ist auch eine Prüfung der Erblichkeit nach den Mendelschen Regeln kaum durchführbar. Höchstens könnte man in Gebieten mit sehr schwacher Endemie nach diesen Verhältnissen forschen. Für den sporadischen Kropf haben allerdings die Mitteilungen von SIEMENS, BLUHM und ARNDT eine echte Erblichkeit sehr wahrscheinlich gemacht, wobei

auch gewisse Zusammenhänge mit dem Morbus Basedowii bestehen, aber ob die Vererbung nach dem RIEBOLDschen Schema — bei Weibern dominant, bei Männern rezessiv — erfolgt, lassen auch diese Stammbäume nicht sicher erkennen. Es spielen hier so viele Faktoren (Abgrenzung des Begriffes Kropf, Schwangerschaften usw.) eine Rolle, daß eine klare Übersicht aufs äußerste erschwert ist. Für eine echte Heredität spricht immerhin der von VIRCHOW zitierte Fall von RAYER: Ein stark kropfiger Hengst übertrug das Übel auf alle von ihm herstammenden Fohlen.

Wenn nun auch tatsächlich über eine echte Erblichkeit des endemischen Kropfes nichts Sicheres bekannt ist, so braucht man doch diesen Gedanken nicht völlig abzulehnen, denn auch im Gebiete der Endemie ist entschieden die Neigung zur Erkrankung in gewissen Familien besonders ausgeprägt, auch wenn die einzelnen Glieder nicht in gemeinsamer Haushaltung und am selben Orte leben. Wichtig ist hier die Feststellung von SIEMENS, wonach im Endemiegebiet der Kropf bei eineiigen Zwillingen fast ausnahmslos beide Individuen betrifft, während bei zweieiigen Zwillingen öfters das eine Kind kropfig, das andere normal ist. Ebenso macht das Zusammentreffen des Kropfes mit einer bestimmten agglutinatorischen Blutgruppe bei Eltern und Kindern eine erbliche Disposition für Kropf sehr wahrscheinlich (FÜRST). Ferner ist es doch auffallend, daß in Ortschaften mit stark wechselnder Bevölkerung die Kropfkrankheit weniger stark und vielfach im Zurückgehen ist, trotzdem die Zugereisten häufig einen Kropf erwerben. Es ist ja altbekannt, daß Kropf und Kretinismus vor allem in vom Verkehr abgelegenen Dörfern gedeihen, in denen die Inzucht eine große Rolle spielt, und wenn bei Tieren die Domestikation die Entstehung des Kropfes begünstigt, so ist wohl derselbe Faktor daran sehr stark beteiligt. So z. B. wurde in der Steinboeckkolonie in St. Gallen, in der die Vermehrung hauptsächlich durch Inzucht erfolgte, bald auch endemischer Kropf, sogar kongenital, beobachtet, wobei freilich auch äußere Faktoren mitspielen mochten (Mitteilung von Tierarzt KELLY in St. Gallen).

Wir haben uns das Erblichwerden der Anlage zum Kropf wohl durch eine direkte Einwirkung der Schilddrüse auf das Keimplasma vorzustellen, und es würde dann nach HART eine erblich festgelegte neue Einstellung des endokrinen Systems sich aus ursprünglich äußeren Einwirkungen ergeben. Ist aber erst einmal eine hereditäre Disposition geschaffen, so kann sie auch beim Zusammentreffen gleichartiger Gene familiär verstärkt werden. Ähnlich wie wir vom Krebs der Mäuse heutzutage wissen, daß die erbliche Veranlagung sich durch Inzucht ganz beträchtlich steigern läßt, so ist etwas ähnliches auch beim endemischen Kropf durchaus denkbar, ohne daß sich die äußeren Faktoren ändern müssen. Andererseits weisen SCHITTENHELM und WEICHARDT darauf hin, daß sich das Zurückgehen einer örtlichen Kropfendemie hier und da durch das Aussterben besonders disponierter Familien erklären läßt.

2. Von anderen endogenen Faktoren, welche bei der Entstehung des Kropfes mitwirken können, kommen alle diejenigen in Betracht, welche imstande sind, eine funktionelle Hyperplasie der Schilddrüse auszulösen. Es sind dies Vorgänge in Organen, welche mit der Schilddrüse in engster Beziehung stehen und demnach bei veränderter Funktion auch die letztere in Mitleidenschaft ziehen können (Mehrbedarfskropf nach PFAUNDLER). Natürlich sind derartige Einflüsse für den endemischen Kropf keineswegs spezifisch, sie pflöpfen sich aber auf die äußeren Faktoren auf, verstärken sie und können sie vielleicht über die Schwelle der Wirksamkeit emporheben.

Hierher gehören vor allem die unbestrittenen Einflüsse von seiten der Genitalorgane, welche beim weiblichen Geschlecht viel deutlicher in die Erscheinung treten als beim männlichen und uns die Verschiedenheiten im Verlauf,

in der Stärke und Häufigkeit des endemischen Kropfes bei den beiden Geschlechtern erklären. Während der Pubertätskropf sich beim Manne öfters teilweise zurückbildet, erhält der Kropf beim Weibe durch wiederholte Graviditäten immer neue Wachstumsantriebe und vergrößert sich oft bis zur Zeit des Klimakteriums.

Ob auch von seiten anderer endokriner Drüsen ähnliche Funktionsreize die Schilddrüse zur Hyperplasie bringen können, ist nicht festgestellt, wenigstens sind beim endemischen Kropf keine bestimmten primären Veränderungen des innersekretorischen Systems bekannt, die die Vergrößerung der Schilddrüse nach sich ziehen könnten. Die im frühen Kindesalter neben der Struma nicht selten vorkommende Thymushyperplasie ist wohl kaum primär, sondern der Schilddrüsenhyperplasie neben- oder sogar untergeordnet, und bei den Veränderungen der Hypophyse sind wir noch viel weniger im klaren, was primär und was sekundär ist.

Hingegen ist ein Zusammenhang zwischen Skelettwachstum und Struma unverkennbar, er ist in Kropfgebieten schon vor der Ausbildung des Pubertätskropfes bei beiden Geschlechtern sehr deutlich. Wir sind zwar gewohnt, das Skelettwachstum als unter der Herrschaft der Schilddrüse stehend anzusehen, aber bei der innigen Wechselbeziehung der Organe ist auch ein Einfluß in umgekehrter Richtung denkbar, indem gewisse Perioden stärkeren Wachstums eine Mehrleistung von seiten der Schilddrüse erfordern. Dies äußert sich in dem stärkeren Auftreten des Kropfes zur Zeit der ersten Streckung. Diese stärkere Schwellung der Schilddrüse, fälschlicherweise oft „Schulkropf“ genannt, ist, wie auch SCHWENKENBECHER betont, ein Wachstumskropf und es ist wohl möglich, daß auch der „Saisonkropf“ hierher gehört, da in den Frühlings- und Sommermonaten das Körperwachstum am stärksten ist. Nach Eintritt der Pubertät mögen freilich sexuelle Einflüsse für den Saisonkropf von größerer Bedeutung sein (BREITNER). Aber es ist wohl möglich, daß zur Zeit des stärkeren Skelettwachstums größere Anforderungen an die Schilddrüse gestellt werden, was seinerseits die Entstehung des Kropfes begünstigt. Auch die häufige Thymushyperplasie würde dann ihre Erklärung finden, da ja die Thymus wie die Thyreoidea mit dem Knochenwachstum in enger Beziehung steht.

c) Zusammenfassung.

Werfen wir einen Rückblick auf das bunte Kaleidoskop der Kropfätiologie, so dürfte immerhin nicht zu übersehen sein, daß die einzelnen Endemien recht verschiedenen Charakter haben und deshalb auch ätiologisch durchaus nicht gleichartigen Faktoren entsprungen sein müssen (z. B. Kropf der Alpenländer und norwegischer Kropf). Neben hereditär bedingten Faktoren und sexuellen Einflüssen spielen wohl die exogenen Einflüsse keine geringe Rolle. Doch sind dieselben für jedes Kropfgebiet besonders zu erforschen. Es kommen hier in Betracht Infektionen mit bestimmten Darmbakterien (MAC CARRISON, MESSERLI), vielleicht auch allgemeine Infektionskrankheiten, welche die Schilddrüse zu vermehrter Tätigkeit anregen, ferner mangelhafte Belichtung (SOROUR), radioaktive Substanzen (PFAUNDLER), Temperatureinflüsse (MILLS, HART) und die Art der Ernährung. Beim Kropf der Gebirgsländer ist jedenfalls der Jodmangel eine wichtige Komponente in der Gesamtheit der Ursachen, wie sich dies namentlich aus den Untersuchungen v. FELLEBERGS ergibt. Denn der Jodmangel erschwert die Sekretion der Schilddrüse, er verhindert, daß ein Vorrat von wirksamem Sekret angelegt wird. Wird nun die Schilddrüse durch andere, äußere oder innere Einwirkungen stärker beansprucht, so wird sie hypertrophieren und es kommt zur primären epithelialen Hyperplasie. Auf diese Weise

läßt sich die Kropfendemie der Gebirgsländer vorerst wohl am besten erklären, während der Annahme einer Infektion als alleiniger Ursache das beträchtliche örtliche Beharrungsvermögen der Endemie erhebliche Schwierigkeiten bereitet. Denn wenn es ein bestimmtes Kropfvirus gäbe, so müßte es, wie schon HIRSCHFELD und KLINGER betont haben, stets erneut von außen zugeführt werden, denn nur so erklärt sich die Tatsache, daß kropfige Tiere und Menschen in einer kropffreien Gegend bald ihren Kropf verlieren. Immerhin läßt sich auch die Infektionstheorie mit der Jodmangeltheorie in befriedigender Weise vereinigen, wenn man mit KLINGER annimmt, daß in den Kropfgebenden durch die besondere Darmflora dem Körper das in den Nahrungsmitteln enthaltene Jod entzogen wird, indem die Darmbakterien ihrerseits das Jod binden. Daß letzteres möglich ist, haben v. FELLEBERG und GELINGER in genauen Untersuchungen gezeigt.

Die äußeren Faktoren ganz zu vernachlässigen, ist jedenfalls nicht angezeigt und wenn deshalb SCHWENKENBECHER neuerdings den Kropf als Ausdruck einer primär endogenen Stoffwechselstörung bezeichnet, so dürfte dies mehr dem Bedürfnis nach einer Vereinfachung des Problems als den Tatsachen entsprechen und uns nur vor ein neues Fragezeichen stellen, mit dem wir ebenso wenig anfangen können als mit den vielen alten.

Wie sehr auch bei scheinbar endogener Entstehung der Struma die äußeren Einflüsse eine Rolle spielen, zeigt uns am besten das Beispiel der Struma congenita. Wir haben schon oben betont, daß der angeborene Kropf fast nie ohne Kropf der Mutter vorkommt. Eine normale mütterliche Schilddrüse ist nun, wie wir aus den Erfahrungen bei der kongenitalen Athyreose wissen, mit wenigen Ausnahmen imstande, auch den Fötus mit genügenden Mengen Schilddrüsensekret zu versorgen. Liefert aber die mütterliche Schilddrüse ungenügende Sekretmengen, so wird die Schilddrüse des Fötus funktionell beansprucht, die normale Kolloidspeicherung bleibt aus und es entsteht durch Epithelwucherung die Struma congenita (BREITNER, HEDINGER). Dabei kann sich die fötale Schilddrüse erschöpfen und es kann infolge ungenügender Schilddrüsenfunktion sogar der Tod eintreten, wie das die Erfahrungen der Tierzüchter in Nordamerika bewiesen haben (SMITH). Jodzufuhr bei der Mutter stellt die normale Schilddrüsenfunktion beim Fötus wieder her.

Vielleicht wird die in Nordamerika, in der Schweiz und in Österreich eingeführte Kropfprophylaxe durch minimalen Zusatz von Jod zum Kochsalz mit der Zeit auf diese oder jene Frage eine Antwort ermöglichen.

34. Der endemische Kretinismus.

I. Beziehungen zur Kropfendemie.

Eine Darstellung der pathologischen Anatomie des endemischen Kretinismus hat zur Voraussetzung, daß der Kretinismus nicht bloß eine psychische Degeneration, sondern auch ein durch körperliche Anomalien ausgezeichneter, krankhafter Zustand ist. Denn schließt man die körperlichen Merkmale von der Definition des Kretinismus aus, so ist es unmöglich, ihn von der gewöhnlichen Idiotie abzugrenzen, die des endemischen Charakters entbehrt. Leider ist in der älteren Literatur, die sich in geradezu staunenswertem Maße mit dem Kretinismus beschäftigt hat, dieser Unterschied oft nicht durchgeführt worden, trotzdem schon frühzeitig von seiten mancher Autoren auf eine Scheidung der beiden Begriffe gedrungen wurde. B. NIEPCE schreibt z. B. am Anfang seines ausgezeichneten Werkes: „Le crétinisme diffère de l'idiotisme simple“, und „Le crétin est un idiot dont la conformation physique a subi une dégradation

générale“. Nun ist freilich zuzugeben, daß im einzelnen Fall die Unterscheidung zwischen gewöhnlicher Idiotie und Kretinismus nicht leicht sein kann, da auch bei ersterer Krankheit körperliche Entartungszeichen nicht selten sind.

Deshalb ist es von größter Wichtigkeit, daß der endemische Kretinismus in seiner geographischen Verbreitung sich aufs innigste an gewisse Kropfendemien anschließt. Diese Erkenntnis ist schon bei vielen älteren Forschern durchgedrungen (FODÉRÉ, IPHOFEN, RÖSCH, MOREL, VIRCHOW, B. NIÉPCE, ST. LAGER, BAILLARGER, ALLARA, PEDRAZZINI u. a.) und wenn auch tatsächlich unsere Statistiken über den Kropf und den Kretinismus an sehr großen Mängeln leiden, so geht FINKBEINER doch viel zu weit, wenn er sie kurzweg als wertlos bezeichnet. Denn es hieße tausendfache Erfahrungen mißachten, wollte man eine gewisse Beziehung zwischen Kretinismus und Kropf leugnen.

Damit ist keineswegs die Behauptung aufgestellt, daß die Endemien von Kropf und Kretinismus sich räumlich decken, denn ganz entschieden besitzt letzterer eine viel geringere geographische Verbreitung als der Kropf. In Europa sind die Alpenländer, ferner die Karpathen und Pyrenäen Hauptherde des Kretinismus, wobei aber in den Alpen keineswegs die Häufigkeit mit der Meereshöhe zunimmt, sondern sich entsprechend der des Kropfes mehr auf die Voralpen verdichtet. Ausläufer der Kretinenendemie finden sich in den Vogesen, den Gebirgszügen Mitteldeutschlands (besonders Schwaben und Franken), in Böhmen, in der ungarischen Tiefebene (Donauinsel Schütt), während sie immer mehr verschwindet, je mehr man sich den Meeresküsten nähert (näheres bei HIRSCH, SCHOLZ). Die erst neuerdings studierten Kropfendemien in Südholland und Norwegen sind ganz oder beinahe frei von der ominösen Begleiterscheinung des Kretinismus und ferner muß auffallen, daß Nordamerika wohl den endemischen Kropf, aber fast gar nicht den Kretinismus kennt. In anderen außereuropäischen Ländern scheint sich der Kretinismus hauptsächlich an die großen Gebirgszüge zu halten, so beschreibt MAC CARRISON die Kretinen des Himalaya und nach mehreren alten Schilderungen soll der Kretinismus auch in den Gebirgsgegenden von Java, Sumatra, Borneo, sowie in den Kordilleren Südamerikas heimisch sein. Doch bedürfen die meisten dieser Angaben einer erneuten sorgfältigen Überprüfung.

Über das zahlenmäßige Verhältnis des Kretinismus zur Gesamtheit der Bevölkerung im Endemiegebiet geben uns die vorliegenden Statistiken leider keine ganz sichere Auskunft, weil bei der Aufnahme der Statistik vielfach auch Fälle von gewöhnlicher Idiotie mitgezählt wurden, wie z. B. bei der Zusammenstellung der sardinischen Kommission, welche im Jahre 1848 Piemont und Savoyen nach Kretinen durchforschte. Ein zutreffenderes Bild geben wohl die Zählungen, welche das italienische Ackerbaumministerium 1883 in den Provinzen Piemont, Lombardei und Venetien durchführen ließ und welche folgendes ergaben:

Provinz	Einwohnerzahl	Kropfige	Kretinen	Kretinen auf 100000 Einwohner
Piemont	3 070 250	18 602	4 718	153
Lombardei	3 680 615	106 152	7 506	204
Venetien	2 814 173	3 976	658	23

In Steiermark ergab sich in den Jahren 1890—1900 eine durchschnittliche Kretinenzahl von 205 auf 100 000 Einwohner, eine Zahl, die jedoch von SCHOLZ als zu niedrig angesehen wird. In der Schweiz versuchte MEYER-AHRENS im Jahre 1854 die Verbreitung des Kretinismus geographisch und statistisch genauer zu erfassen, das letztere gelang ihm jedoch nur in ganz unvollkommenem Maße, indem er nur für einen Teil der Ortschaften die Zahl der Kretinen im Verhältnis zur Bevölkerungszahl angeben konnte. Seither ist eine Zählung der Kretinen in der Schweiz nicht mehr unternommen worden, so daß wir über ihre absolute

Zahl durchaus nicht orientiert sind. FINKBEINER schätzt sie auf mehr als 30000, muß aber selbst zugeben, daß die Unterlagen für seine Berechnung sehr unsicher und willkürlich gewählt sind. In einem kleinen Gebiet der Schweiz (Nollengebiet in den Kantonen St. Gallen und Thurgau) fand FINKBEINER neuerdings 1 Kretinen auf 100 Einwohner, wobei allerdings auch die leichteren Grade mitgezählt wurden. Übrigens geben KOCHER u. a. an, daß der Kretinismus in der Schweiz stark zurückgehe, was aber von E. BIRCHER bestritten wird.

Noch weniger ist uns das prozentuale Verhältnis der Kretinen zu den Kropfigen bekannt, was einfach daran liegt, daß wir keine einzige genaue Kropfstatistik besitzen, die die gesamte Bevölkerung eines Landes oder größeren Bezirkes umfaßt. In der oben abgedruckten Tabelle sind zwar auch die Kropfigen der oberitalienischen Provinzen eingetragen, doch wurden in manchen Gemeinden bloß die großen Kröpfe gezählt, so daß die absolute Zahl der Kropfigen viel zu klein ist. Für die meisten Länder und auch für die Schweiz existieren bloß die Rekruten- und Schülerstatistiken. Bei der einzigen neueren Untersuchung, welche die ganze Bevölkerung mehrerer Dörfer umfaßte (DIETERLE, HIRSCHFELD und KLINGER), wurden leider die kretinoiden Züge der Einwohnerschaft nicht näher berücksichtigt.

Im Endemiegebiet kommt der Kretinismus auch bei Hunden vor (CERLETTI und PERUSINI, SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER, DEXLER, v. KUTSCHERA), ferner hat v. HANSEMANN im Berliner zoologischen Garten einen kretinischen Schakal mit großem Kropf gesehen.

Wenn nun auch an der innigen örtlichen Beziehung zwischen Kropf und Kretinismus nicht gezweifelt werden kann, so ist doch nicht jeder Kretin kropfig, ja viele Kretinen besitzen eine verkleinerte, nicht palpable Schilddrüse. Diese Feststellung hat manche ältere Beobachter (z. B. die sardinische Kommission, ACKERMANN, MAFFEI) veranlaßt, Kropf und Kretinismus als unabhängige, nur zufällig nebeneinander vorkommende Krankheiten aufzufassen. Seitdem wir jedoch mit der Anatomie und Physiologie der Schilddrüse etwas besser vertraut sind, hat sich dieser Widerspruch aufgelöst, denn gleichartige funktionelle Zustände sind beim Kropf und bei verkleinerter Schilddrüse wohl denkbar. Die nach vollständiger Schilddrüsenexstirpation auftretenden Ausfallserscheinungen ließen denn auch manche gemeinsame Züge mit dem endemischen Kretinismus erkennen und so stellte Th. KOCHER im Jahre 1892 die scharf umrissene Hypothese auf, daß der endemische Kretinismus auf einer verminderten Schilddrüsenfunktion beruhe. Diese Hypothese hat seither teils Zustimmung, teils Ablehnung gefunden, wobei sich beide Parteien auf die morphologische Beschaffenheit der Schilddrüse berufen. Schon daraus ergibt sich, wie wichtig genaue histologische Untersuchungen der Kretinenschilddrüse sind. Bevor wir darauf näher eintreten, sei noch der allgemeine Habitus der Kretinen kurz geschildert.

II. Habitus der Kretinen.

Zunächst ist hervorzuheben, daß es sehr verschiedene Abstufungen des Kretinismus gibt und daß deshalb manche Autoren mit den Gebrüdern WENZEL zwischen Vollkretinen, Halbkretinen und Kretinösen (Kretinartigen), andere mit LANGHANS zwischen Kretinen und Kretinoiden einen Unterschied machen. Letztere besitzen nur körperlich den kretinischen Habitus, zeigen hingegen psychisch keine besonderen Mängel. Von diesen Typen lassen sich ganz allmähliche Übergänge zum nichtkretinischen Kropfträger feststellen. FODÉRE (1796) hat sogar 6 Klassen von Kretinen auseinandergehalten, wobei er sich freilich von psychologischen Gesichtspunkten leiten ließ, aber noch heute dürften seine feinen Beobachtungen über die vorwiegenden Charakterzüge einer von Kropf und Kretinismus befallenen Bevölkerung durchaus zutreffend sein.

Selbstverständlich werden wir den ausgesprochenen Kretinentypus nur bei den höheren Graden dieses krankhaften Zustandes erwarten dürfen. MAFFEI sagt zwar, daß es keinen Prototyp des Kretinen gebe, ich möchte das aber für die Vollkretinen bestreiten. Was die körperlichen Merkmale betrifft, so hat WAGNER

v. JAUREGG wohl recht, wenn er sie in ihrer Gesamtheit als spezifisch bezeichnet, da sie anderen Formen der Idiotie nicht eigentümlich sind.

Zu diesen Merkmalen gehört vor allem die Wachstumshemmung, die in manchen Fällen geradezu extrem ist, indem mit dem 20. Jahr manchmal nicht einmal eine Körperlänge von 100 cm erreicht wird (B. NIÉPCE, WAGNER v. JAUREGG), was freilich recht selten ist. In der Mehrzahl der Fälle wird immerhin, wenn auch oft verspätet, eine Länge von 120—150 cm erreicht. Im Material des Berner pathologischen Instituts finden sich z. B. keine Fälle mit einer Länge von unter 120 cm, von 29 Kretinen hatten 6 eine Länge von 120—130 cm, 10 eine Länge von 131—140 cm, 10 eine Länge von 141—150 cm und 3 eine Länge von 151, 152 und 155 cm.

Was die Proportionen der einzelnen Körperteile betrifft, so haben schon die meisten älteren Autoren die Länge des Rumpfes und die Größe des Kopfes im Verhältnis zu den Gliedmaßen hervorgehoben. FLINKER ist der Meinung, daß die Körperproportionen des Kretinen denjenigen des Kindes entsprechen und ganz einfach die Folge der Wachstumshemmung sind. Das ist nun aber nach denjenigen Forschern, welche sich mit genaueren Messungen der lebenden Kretinen oder des Kretinenskeletts abgegeben haben (SCHOLZ, E. BIRCHER, FINKBEINER) doch nicht der Fall. E. BIRCHER bezeichnet das Kretinenskelett als unproportioniert, die Wachstumsstörung als ungesetzmäßig und regellos, FINKBEINER findet allgemein die Kretinen durch geringe Länge der Extremitäten ausgezeichnet, wobei die Verkürzung vor allem die untere Extremität und hier in erster Linie die Unterschenkel betrifft. Patella, Hände und Füße sind auffallend klein, die Teile der oberen Extremität unter sich weniger disproportioniert als die der unteren. Die von BIRCHER hervorgehobenen Asymmetrien findet FINKBEINER nur geringfügig und gleichsinnig mit den beim normalen Menschen vorkommenden Abweichungen. Leider vermisste ich bei FINKBEINER einen genaueren Vergleich der Proportionen des Kretinen mit denen des normalen Kindes, was doch gerade für die Deutung der Wachstumsstörung von großer Wichtigkeit wäre.

Ein weiteres wichtiges Merkmal in der äußeren Erscheinung des Kretinen ist die Gesichtsbildung, in der vor allem unter einer niedrigen Stirn eine breite, flache, tiefliegende Nasenwurzel auffällt. Die Entfernung der inneren Augenwinkel ist dadurch vergrößert. Die Nase ist gewöhnlich kurz, die Flügel breit und dick (Platyrrhinie). Meistens springen die Jochbogen stark vor, manchmal ist auch Prognathismus vorhanden. Die Lippen sind wulstig, der Mund breit, bei manchen Vollkretinen findet auch die Zunge innerhalb der Mundhöhle keinen genügenden Platz und steht deshalb zwischen den Zahnreihen vor. Degenerationszeichen am äußeren Ohr (angewachsene Ohr läppchen, Spitzohr, aufgerollten Helix usw.) fand SCHOLZ in 40% seiner Beobachtungen. Nach v. WAGNER sind solche Anomalien des äußeren Ohrs jedoch selten, was ich nach meinen, in Kretinenanstalten gesammelten Erfahrungen bestätigen kann. Durch das Myxödem erscheinen die Ohren freilich oft stark verdickt. Der dem Mongolismus eigentümliche Epikanthus ist selten (DIVIAK und v. WAGNER, E. BIRCHER).

Ferner gehört die besondere Beschaffenheit der Haut zur Charakterisierung der Kretinen. Bei jugendlichen Kretinen ist die dem Myxödem eigentümliche Schwellung der Haut und Unterhaut eine häufige Erscheinung. Sie zeigt sich besonders im Gesicht, hauptsächlich an den Augenlidern, Lippen und Wangen, ferner an den Händen und Füßen, während sie an anderen Körperteilen gewöhnlich fehlt. Fingereindrücke bleiben an den geschwellten Stellen nicht stehen. Von einigen Beobachtern (BAYON, WAGNER v. JAUREGG) werden auch pseudo-lipomartige Fettgewebshäufungen in den Supraklavikulargruben beschrieben. Bei über 20 Jahre alten Kretinen ist freilich die myxödematöse Hautverdickung

weniger häufig, die Haut ist hier öfters welk, runzelig, sehr leicht faltbar, meistens trocken, blaß und leicht schuppend. Die Kopfhaare sind bei männlichen Kretinen kurz und borstig, Barthaare kommen zwar manchmal zur Entwicklung, sind aber dünn gesät, während die Behaarung in den Achselhöhlen und an den Genitalien fast immer spärlich ist und bei sehr kleinen Kretinen manchmal völlig fehlt.

Die Mammae sind bei den weiblichen Kretinen klein und schlaff, die äußeren Genitalien bei beiden Geschlechtern gewöhnlich auffallend klein, doch geben die Gebrüder WENZEL und THIEME eine ungewöhnlich starke Ausbildung des Penis an. Dies ist jedoch eine seltene Ausnahme, ebenso eine stärkere Ausbildung der Labia majora und minora bei weiblichen Kretinen.

Am Abdomen fällt die Schlaffheit der Bauchdecken bei großem Umfang auf, weshalb oft ein Hängebauch entsteht, an dem auch Nabel- und andere Hernien auftreten können. Es hängt dies wohl einerseits mit dem Meteorismus der Därme, andererseits mit der geringen Ausbildung der Muskulatur zusammen. Letztere ist am ganzen Körper mangelhaft entwickelt.

Die Mehrzahl der Kretinen zeigt einen leicht sichtbaren oft sogar stark vorspringenden Kropf. SCHOLZ fand ihn in 55⁰/₁₀₀, die sardinische Kommission und PEDRAZZINI in ²/₃ der Fälle. Die übrigen besitzen eine kleine, oft nicht einmal palpable Schilddrüse, und zwar ist dies hauptsächlich bei den ausgesprochenen Zwergkretinen der Fall. Daß der Kretinenkropf angeboren ist, wird von B. NIÉPCE, WEYGANDT, WAGNER v. JAUREGG als selten hingestellt, doch dürften in dieser Hinsicht die neueren Erfahrungen über die Größe der Neugeborenschilddrüse im Endemiegebiet wohl ein etwas anderes Resultat ergeben. E. BIRCHER sah bei Kretinen vor dem 14. Lebensjahr nur selten einen Kropf, bei älteren Kretinen werden Kröpfe jedenfalls bei weitem häufiger angetroffen.

Die Bewegungen der Kretinen sind langsam, schwerfällig, ihr Gang ist oft watschelnd, mit vornübergebeugtem Kopf und Brustkorb. Die Muskelkraft ist gering.

Dazu kommen die sensorischen Störungen, vor allem von seiten des Gehörs, die in den verschiedensten Graden, von leichter Schwerhörigkeit bis zu vollkommener Taubstummheit schwanken. Es kann nicht auf Zufall beruhen, daß die Länder, in welchen der Kretinismus heimisch ist, auch die größte Zahl von Schwerhörigen aufweisen. Inwieweit die vollkommene Taubstummheit mit dem Kretinismus zusammenhängt, ist noch nicht abgeklärt. Zwischen einfachem Kropf und Taubstummheit soll nach HUNZIKER keine innigere Verknüpfung vorhanden sein.

Hierzu gesellen sich endlich die psychischen Störungen, die in den verschiedensten Abstufungen vorkommen. Es gibt Kretinen, die völlig idiotisch und für Sinnesreize nahezu unempfindlich sind, die nicht einmal gehen, geschweige denn sprechen lernen und fast auf rein vegetative Funktionen beschränkt sind. Der Glarner Arzt TRÜMPY hat deshalb nicht ganz mit Unrecht für derartige Wesen den Ausdruck „Pflanzenmensch“ eingeführt, eine etwas höhere Stufe nimmt der „Tiermensch“ ein, dem weiter der Halbmensch und der Kropfmensch folgen. Bei THIEME finde ich die Bemerkung, daß STEINHEIM die Kretinen die Schleimtiere des Menschengeschlechts genannt habe und auch KÖSTL schreibt, daß der Mensch den Kretinen „eher als ein Schleimtier oder wenn es hoch geht, als einen Affen erkennt“.

Die meisten Kretinen stehen jedoch nicht auf einer so tiefen Stufe, sondern zeigen nur einen mehr oder weniger ausgesprochenen Schwachsinn. Manche sind bildungsfähig und behalten dann nur die eigentümliche Schwerfälligkeit bei, die auch ihrem körperlichen Gehaben eigentümlich ist. Eine treffliche Schilderung der psychischen Funktionen, auf die ich hier verweise, gibt WAGNER

v. JAUREGG. Nur das möchte ich noch betonen, daß der Grad der geistigen Störung keineswegs der körperlichen Deformation parallel geht, denn es gibt, wie schon KLEBS und LANGHANS gefunden haben, eine verhältnismäßig gute, geistige Entwicklung bei körperlich vollkommenem Kretinenhabitus. WAGNER v. JAUREGG bezeichnet solche Individuen als kretinische Zwerge und stellt sie den zwerghaften Voll- und Halbkretinen gegenüber. Umgekehrt kann die geistige Störung hochgradig sein, während der Körper nur einzelne kretinoide Züge aufweist. KLEBS nennt die Kretinen „körperlich Greise, geistig Kinder“, was aber nur zum Teil zutrifft, denn das Greisenhafte des Körpers liegt nur in der Körperhaltung und der Hautbeschaffenheit und das Kindliche des Geistes kann sich bloß auf die psychische Entwicklungshemmung beziehen. Sonst aber ist in der körperlichen Erscheinung der Kretinen Greisenhaftes und Kindliches durcheinander gemischt und auf geistigem Gebiet entspricht die Schwerfälligkeit eher der senilen Rückbildung als der Lebhaftigkeit eines normalen Kindes.

Was die Entwicklung des Symptomenbildes des endemischen Kretinismus betrifft, so sind viele Autoren (DEMME, B. NIÉPCE, ROESCH, CERLETTI und PERUSINI, v. KUTSCHERA) der Ansicht, daß der Kretinismus beim neugeborenen Kind nur sehr selten ausgebildet ist (im Gegensatz zur Chondrodystrophie, mit welcher ja die Kretinenphysiognomie einige Ähnlichkeit hat). Nur FODÉRÉ meint, daß der vollkommene Kretinismus beständig angeboren sei und daß ein feiner Beobachter an dem nußgroßen Kropf und der Gedunsenheit, dem dicken Kopf und den stärkeren Händen die Diagnose schon beim Neugeborenen stellen könne. GUGGENBÜHL stellt die selbstverständlich falsche Behauptung auf, daß der neugeborene Kretin am Wasserkopf zu erkennen sei. Andere, wie ACKERMANN, MAFFEI, SENSBURG, BAYON, WEYGANDT, lassen die Symptome des Kretinismus erst im Laufe des ersten oder zweiten Lebensjahres auftreten, was auch die oben genannten Forscher für die große Mehrzahl der Kretinen annehmen. B. NIÉPCE hält sogar die sichere Diagnose erst vom 3. Jahr an möglich und E. BIRCHER konnte den Kretinismus überhaupt nie vor dem 4. Lebensjahr deutlich entwickelt finden. Die neuesten Untersuchungen von DIVIAK und WAGNER v. JAUREGG zeigen aber, daß doch bei einer gewissen Zahl von Kretinen schon sehr frühzeitig, im Alter von 2–3 Monaten, die Zeichen des Kretinismus (Sattelnase, Hautschwellungen, Makroglossie, Nabelbruch) vorhanden sind. Namentlich haben diese Kinder die Neigung, den Kopf im Nacken nach rückwärts gebeugt zu halten. Ein Kropf war nicht bei allen kretinischen Kindern zu finden. Für das 2. Lebensjahr kommen als weitere Merkmale des Kretinismus die verspätete Dentition, der verzögerte Schluß der großen Fontanelle und die Wachstumshemmung in Betracht. Die genannten Autoren sind deshalb überzeugt, daß es einen angeborenen Kretinismus gibt, doch betonen sie andererseits, daß in Endemiegebenden viele Kinder leichte Symptome des Kretinismus aufweisen, die sich manchmal von selbst ganz oder teilweise zurückbilden.

Von mehreren Autoren (WENZEL, SCHOLZ, MAC CARRISON, FINKBEINER) wird das Überwiegen des männlichen Geschlechts bei den Kretinen betont, nach SCHOLZ und FINKBEINER soll es mit rund 55% vertreten sein. IPHOFEN hingegen bestreitet diese Dominanz des männlichen Geschlechts und auch aus dem Material von RÖSCH und MAFFEI geht sie nicht ohne weiteres hervor. In meinem statistisch freilich viel zu kleinen Material sind von 28 Kretinen 15 männlichen Geschlechts.

III. Schilddrüse der Kretinen.

Trotzdem die innigen Beziehungen zwischen Kropfendemie und Kretinismus schon in der älteren Zeit von vielen Autoren erkannt worden sind, hat die

anatomische Beschaffenheit der Kretinenschilddrüse bis in die neuere Zeit wenig Beachtung gefunden. Nur IPHOFEN bildet ein Kalkkonkrement aus einer Kretinenschilddrüse ab und B. NIEPCE gibt eine eingehende Schilderung seiner Kropfbefunde, er meint, daß die Schilddrüse meistens nur vergrößert sei, ohne eine wesentliche Veränderung ihres Parenchyms zu zeigen. Einmal fand er auch die Schilddrüse normal, ebenso RÖSCH, während BETZ eine verkleinerte Schilddrüse beschrieb. Nach B. NIEPCE und STAHL sollen auch Zysten und Kalkherde in der Schilddrüse vorkommen.

Genauere Untersuchungen setzten erst ein, als TH. KOCHER den endemischen Kretinismus mit der Entartung der Schilddrüse in einen ursächlichen Zusammenhang brachte. LANGHANS fand in 1 Fall eine gleichmäßige Vergrößerung der Schilddrüse mäßigen Grades, mit großen, meist leeren Bläschen und niedrigem Epithel, BAYON in 1 Fall eine Struma cystica, in 4 Fällen eine sklerotische, kolloidfreie Schilddrüse mit einzelnen adenomatösen Follikelresten.

Annähernd gleichartige histologische Befunde erhoben HANAU, DE COULON und GETZOWA. HANAU fand in 3 Fällen die Schilddrüse stark verkleinert, sklerotisch, mit kleinen Follikeln und atrophischem Epithel, dann waren auch mikroskopisch kleine oder bis erbsengroße Knoten vorhanden, die zum Teil dem embryonalen, zum Teil dem ausgereiften Typus des Schilddrüsengewebes entsprachen. In einem Fall waren die interlobulären Septen in der Nähe der Venen mit Leukozyten infiltriert. DE COULON untersuchte 4 verkleinerte und 2 vergrößerte Kretinenschilddrüsen, GETZOWA 4 verkleinerte und 1 ungefähr normal große Drüse. Unter diesen 11 Drüsen waren aber mit einer einzigen Ausnahme alle von kleineren oder größeren Adenomknoten durchsetzt. Das außerhalb der Knoten liegende Schilddrüsengewebe zeigte in sämtlichen Fällen die Merkmale der Atrophie und Sklerose. Histologisch fanden sich namentlich schwere Kernveränderungen in Form von Aufquellung, Schrumpfung und Wandhyperchromatose (DE COULON) sowie Vakuolisierung und Zerbröckelung des Protoplasmas. Das spärliche Kolloid ist meistens basophil und stark glänzend. Wichtig ist die Zunahme des Bindegewebes, die wohl hauptsächlich die Folge der Atrophie des Drüsengewebes ist. An Stelle der Follikel können Fettzellen auftreten (GETZOWA). Fast in allen Lymphgefäßen fehlt die kolloid-ähnliche Masse (DE COULON). Die Arterienknospen treten auch in den größeren, peripher gelegenen Arterienästchen auf (GETZOWA). Nach DE COULON beteiligen sich auch die Adenomknoten an dem atrophischen Prozeß, wenn auch in geringerem Grade als die Schilddrüsenläppchen, sie sind meistens aus kleinen Bläschen, soliden Zellhäufchen und schmalen Zellsträngen zusammengesetzt, enthalten wenig Kolloid und haben oft ein hyalines Stroma.

Ähnliche, wenn auch nicht so hochgradige Veränderungen wie in den Kretinendrüsen fand DE COULON in den Schilddrüsenresten bei Struma nodosa von Nichtkretinen und GETZOWA in 5 Schilddrüsen von Idioten, wovon 2 verkleinert waren, alle jedoch Kropfknoten enthielten.

Sowohl DE COULON wie GETZOWA kommen zu dem Schluß, daß die Funktion der Schilddrüse beim endemischen Kretinismus sehr stark herabgesetzt ist. GETZOWA meint, daß das noch vorhandene Kolloid wegen der Degeneration des Epithels für die Funktion nicht mehr in Betracht komme, sondern als Überrest einer verschwundenen Sekretionsperiode betrachtet werden müsse.

Demgegenüber fand SCHOLZ in 2 Fällen (einem halbkretinen Mädchen und einem Knaben von wenig kretinösem Aussehen) eine kleinfollikuläre, diffuse Struma mit gut entwickelter, funktionsfähiger Drüsensubstanz. Bei dem 2. Fall ließen einzelne Abschnitte mit kolloidhaltigen Bläschen sogar eine Hypersekretion vermuten. Doch waren die interlobulären Septen derb (also Sklerose) und über die Beschaffenheit der Kerne ist nichts gesagt. Hingegen konnten

SCHLAGENHAUFER und WAGNER v. JAUREGG bei einem 4jährigen Kretinen eine leichte Sklerose und die gleichen schweren Epithelveränderungen nachweisen, wie sie von DE COULON und GETZOWA beschrieben worden waren. (E. BIRCHER sagt von diesem Fall, er habe keine typische Degeneration gezeigt!) Bei 3 kretinischen Hunden hingegen wich die Schilddrüse nicht wesentlich vom normalen Bilde ab. MAC CARRISON fand bei einem kretinischen Kinde die Schilddrüse sklerotisch und atrophisch.

Ein sehr großes Material (53 Schilddrüsen von Kretinen, Kretinoiden und endemisch Taubstummen) hat neuerdings E. BIRCHER verarbeitet. Nur 2 dieser Drüsen waren verkleinert, fast immer war eine Struma nodosa in den verschiedensten Variationen, z. B. mit Zystenbildung, Hämorrhagien und Verkalkungen vorhanden. Histologisch fanden sich einerseits die von HANAU, DE COULON und GETZOWA beschriebenen Epitheldegenerationen mit Vermehrung des Bindegewebes, andererseits aber auch normales oder „strumöses“ Gewebe mit eosinophilem Kolloid. E. BIRCHER hält die Kretinenschilddrüse absolut nicht für funktionsuntüchtig und weist namentlich darauf hin, daß bei sehr schweren Formen des Kretinismus die Schilddrüse noch gut erhalten oder geringfügig degeneriert sein könne, während bei leichten Formen oft ganz schwere Veränderungen im Drüsengewebe nachweisbar seien. Der Begriff einer spezifischen Kretinenstruma (der übrigens, soviel ich weiß, von niemandem aufgestellt worden ist), wird von BIRCHER abgelehnt. Ähnlich variabel wie bei den Kretinen war der Befund bei den endemisch Taubstummen. Zu bedauern ist nur, daß die Beschreibungen BIRCHERS größtenteils so unklar sind, daß sich nicht erkennen läßt, welche Veränderungen sich auf das Schilddrüsen- und welche sich auf die Kropfknoten beziehen.

Über die Befunde von 14 Strumen jugendlicher Kretinen im Alter von 5–14 Jahren hat letzthin HOTZ berichtet. Es handelte sich teils um diffuse weiche und blutreiche, oft sehr große Strumen, teils um nodöse Formen. Die histologische Untersuchung (HEDINGER) ergab 10mal eine Struma nodosa und 4mal eine Struma diffusa colloidales. Nur 1mal war das Gewebe atrophisch. Sonst waren immer kleine Bläschen mit wenig dünnflüssigem Kolloid und kubischem oder zylindrischem Epithel, Papillenbildung und Lymphozytenherde vorhanden, so daß eher eine gesteigerte Sekretion angenommen werden mußte. Ausgedehnte Resektion der Strumen mit Unterbindung der Arterien hatte auf das Körperwachstum und die geistige Entwicklung einen sehr günstigen Einfluß, weshalb HOTZ zu der Ansicht kommt, daß der wachsende Körper durch eine gesteigerte Schilddrüsen-tätigkeit kretinisch degeneriere.

Ich selbst habe 20 Schilddrüsen von Kretinen mit einer Körperlänge von unter 150 cm mit typisch kretinischem Habitus untersucht und dazu noch eine größere Anzahl von Strumen, welche von Kretinoiden stammten. Ich stimme mit E. BIRCHER völlig überein in der Ansicht, daß es einen für den Kretinismus absolut typischen und einheitlichen Schilddrüsenbefund nicht gibt. Von den 20 Kretinenschilddrüsen waren 6 vergrößert und boten das Bild der Struma nodosa mit multiplen, oft zystischen oder verkalkten Knoten dar, wobei freilich schon makroskopisch die Menge des übrig gebliebenen Schilddrüsen-gewebes äußerst gering war. In den anderen 14 Fällen war die Schilddrüse verkleinert, und zwar mehrmals in sehr hohem Grade, so daß das Gewicht manchmal nur 5–10 g betrug. Aber auch hier ließen sich schon mit bloßem Auge oder dann bei der mikroskopischen Untersuchung kleine Adenomknoten nachweisen, welche allerdings oft nur einen Durchmesser von 1–3 mm hatten.

Im Schilddrüsen-gewebe war nun bei den ausgesprochenen Kretinen stets eine Atrophie und Sklerose vorhanden, welche oft die höchsten Grade erreichte

(Abb. 119). Die Läppchen sind unabhängig vom Druck der Adenomknoten stark verkleinert und ihre Bläschen erreichen nur selten einen durchschnittlichen Durchmesser von 70μ , meistens bleiben sie weit darunter. Die Epithelien sind in den noch kolloidhaltigen Bläschen meistens abgeplattet, oft in einen schmalen, protoplasmatischen Saum ohne Zellgrenzen verwandelt, während sie da, wo das Lumen fehlt, meistens einen synzytiumähnlichen Protoplasmahaufen mit eingelagerten Kernen bilden. Doch kommen auch sehr große, polyedrische und rundliche Zellen mit deutlichen Grenzen vor. Das Protoplasma ist hier und da stark eosinophil, meistens aber hell, oft fetzig und stark fetthaltig und es rührt deshalb die von DE COULON und GETZOWA beschriebene Vakuolisierung von den zahlreichen, meist ziemlich großen Fetttropfen her. Ferner

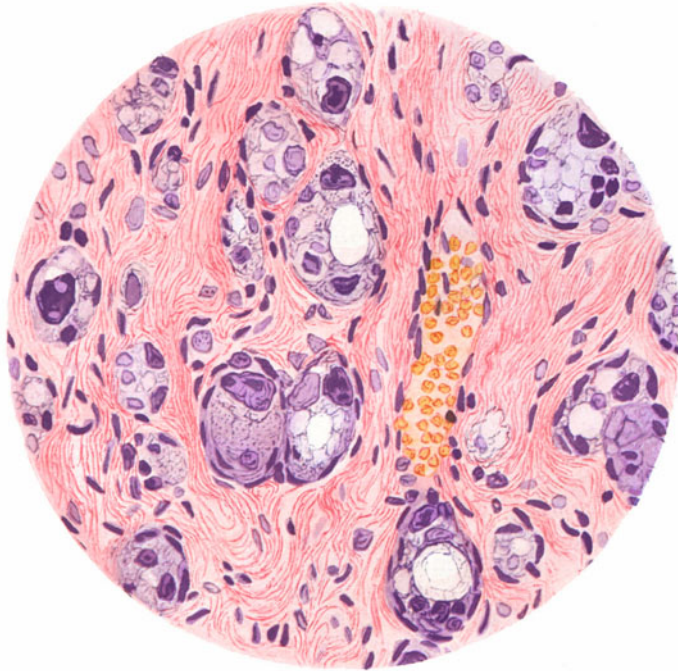


Abb. 119. Schilddrüse einer 41jährigen, 146 cm langen Zwergkretinen. Hochgradige Atrophie des Epithels mit Kerndegenerationen. Starke Sklerose. (Leitz-Obj. 7, Ok. I.)

habe ich in den stärker atrophischen Drüsen fast immer auch fetthaltiges Abnutzungspigment gesehen, und zwar manchmal in sehr bedeutenden Mengen bei verhältnismäßig jungen Individuen (unter 50 Jahren). Glykogen fehlt.

An den Kernen fällt die ungleichmäßige Lagerung und Größe auf. Oft sind große Teile eines Bläschenumfanges frei von Kernen, während sie sich an wenigen Stellen anhäufen und manchmal mehrkernige Riesenzellen bilden. Was die Veränderungen der einzelnen Kerne betrifft, so kann ich die Befunde von DE COULON und GETZOWA nur bestätigen (Abb. 119). Es kommen hier außerordentlich mannigfaltige Bilder vor, neben kleinen pyknotischen oder zerfallenen Kernen wahre Kernmonstruositäten. Ich habe geblähte Kerne von $30-35 \mu$ Durchmesser gesehen mit Wandhyperchromatose und spärlichen, meist unregelmäßig verteilten oder zentral angehäuften Chromatinkörnchen. Manchmal erreichen aber auch verklumpte, gleichmäßig dunkle Kerne diese Größe, so daß

DE COULON hier eine Verschmelzung mehrerer Kerne vermutet. In einigen Drüsen, welche noch fast überall lumenhaltige Follikel besaßen, waren die Kerne des epithelialen Wandbelages fast ausnahmslos verklumpt. Die Form der Kerne wechselt außerordentlich, neben schön runden und ovalen trifft man zackige, eingebuchtete, glockenförmige, abgeplattete, maulbeerförmige und stechapfelförmige Kerne.

Ist noch Kolloid in den atrophischen Bläschen vorhanden, so ist es stark glänzend und meistens ganz oder vorwiegend basophil. In letzterem Fall kann man einen schmalen, eosinophilen Saum um den großen, zentralen, basophilen Klumpen sehen, doch ist auch in diesem Falle das Kolloid nicht vakuolisiert und fast immer scharf gegen das Epithel abgesetzt, jedenfalls hat man nie den Eindruck, daß noch frisch sezerniertes Kolloid vorhanden sei. Nur alte eingedickte Sekretmassen erhalten sich und können nach Untergang des Epithels sogar frei im Bindegewebe liegen. Hier und da hat das Kolloid im frischen Zustand auch einen gelbbraunlichen oder grünlichen Farbenton, was vielleicht auf der Beimischung von Abnutzungspigment beruht.

Hand in Hand mit der Atrophie geht die Sklerose, welche in den leichteren Graden hauptsächlich durch die starke Verbreiterung der interlobulären Septen gekennzeichnet ist, in den schwereren Graden aber auch das intralobuläre Stroma betrifft (Abb. 119), so daß die einzelnen Follikel und Zellhäufchen von reichlichem, oft grobfaserigem Bindegewebe rings umschlossen sind. Eine eigentliche Membrana propria habe ich nicht gesehen, ebenso fehlt eine wesentliche Vermehrung der elastischen Fasern. Oft findet man zwischen den atrophischen Flächen weite, geschlängelte Kapillaren, die an Stelle des untergegangenen Epithels ganze Knäuel bilden können. Auch enthält das Stroma feine, freie Fetttröpfchen. In 3 Fällen war zwischen den Resten der epithelialen Bläschen viel Fettgewebe in den Läppchen zur Entwicklung gelangt. Deutliche Lymphgefäße sah ich nie, noch viel weniger einen kolloidähnlichen Inhalt in Lymphspalten. Auffallenderweise waren an den Arterien nur selten sklerotische Veränderungen vorhanden, nur bei einigen älteren Kretinen war die Intima verdickt und stellenweise hyalin und die *Elastica interna* in mehrere Lamellen aufgespalten. Lymphozyteninfiltrate fehlten meistens, nur in wenigen Fällen waren kleine Häufchen oder mehr verstreute Lymphozyten zu finden.

Ich möchte noch besonders darauf aufmerksam machen, daß ich bei 2 kretinischen Geschwistern von 7 und 10 Jahren (Patienten der Klinik DE QUERVAIN) schon eine ganz ausgesprochene Atrophie und Sklerose der palpatorisch verkleinerten Schilddrüse gefunden habe. Beide waren beinahe taubstumm und im Wachstum stark zurückgeblieben, das 7jährige Mädchen 105 cm und der 10jährige Knabe 106 cm lang.

Wenn nun auch die Atrophie und Sklerose das Bild der Kretinenschilddrüse durchaus beherrschen, so lassen sich doch in sämtlichen Drüsen Stellen auffinden, an denen das Epithel regenerative Wucherungen aufweist. Oft sind es nur ganz kleine Gruppen von 3—6 Bläschen, welche sich durch ihr regelmäßiges, kubisches oder niedrig zylindrisches Epithel von der Umgebung abheben. Die Zellen sind kleiner als die der atrophischen Bläschen, die Kerne sind chromatinreich, aber schön rund oder oval, mit feingezeichnetem Chromatingerüst, das Protoplasma ist mehr basophil und meistens fettfrei. Dann sieht man wieder verzweigte Schläuche, von denen sich kleine Bläschen abschnüren, kurz man begegnet den gleichen Bildungen, wie sie von HITZIG und MICHAUD als Anfangsstadien der Adenomknoten beschrieben worden sind. Eine scharfe Abgrenzung fehlt meistens, doch finden sich alle Übergänge bis zu kleinen selbständigen, expansiv wachsenden Adenomknoten. Zeichen der Sekretion sind nicht selten, denn oft ist das Lumen der neugebildeten Bläschen mit dünn-

flüssigem, eosinophilem Kolloid ausgefüllt, das Vakuolen oder Verdrängung durch das Fixationsmittel zeigt. Vielleicht kommt die Epithelwucherung bei manchen dieser Bläschengruppen wieder zum Stillstand, worauf sie der Atrophie verfallen, denn hier und da sind die Kerne auch hier ungleich groß und zum Teil verklumpt. Andererseits können einzelne Bläschen, wahrscheinlich durch Anstauung des Kolloids, zu kleinen Zysten erweitert werden, welche einen Durchmesser von 1 mm erreichen können. Größere Zysten entstehen in der Regel nur durch Blutung, wobei der Epithelbelag zugrunde geht.

Die Adenomknoten, welche ich in den Kretinenschilddrüsen ausnahmslos angetroffen habe, zeigen fast immer einen trabekulären, tubulären oder klein-follikulären Bau, weit seltener sind großfollikuläre Adenome mit einigermaßen erheblichen Kolloidmengen. Letztere können starke Wucherungen des Epithels, ähnlich derjenigen einer Struma basedowificata zeigen. Manchmal artet die Epithelwucherung sogar in malignes Wachstum aus, denn ich sah in nicht weniger als 4 Fällen bei Kretinen eine maligne, epitheliale Struma vom Charakter des Karzinoms oder der wuchernden Struma.

Nur kurz erwähnt sei das Vorkommen von versprengten Zellhaufen der Epithelkörperchen und von Resten des postbranchialen Körpers in der Kretinenschilddrüse (GETZOWA). Öfters sah ich auch Plattenepithelhaufen, die ich vom Ductus thyreoglossus ableiten möchte. Es ist wahrscheinlich, daß alle diese Gebilde in der verkleinerten Schilddrüse der Kretinen leichter aufzufinden sind, als in einem normalen Organ.

Was noch die Schilddrüsen der Kretinoiden betrifft, so bieten dieselben absolut nichts charakteristisches dar. Meistens handelt es sich um gewöhnliche nodöse Strumen von parenchymatösem Bau. Einige Male war, wie auch bei einzelnen Kretinen, Muzin in den Knoten abgelagert, doch wage ich nicht zu behaupten, daß die schleimige Entartung hier häufiger sei als in Adenomen von Nichtkretinen. Die Atrophie des Schilddrüsengewebes, das zwischen den Knoten liegt, ist in der Regel weniger stark als bei den Kretinen; doch kommen auch Ausnahmen vor. In einzelnen Fällen war auch eine diffuse parenchymatöse Struma mit kleinen Bläschen, viel basophilem Kolloid und eingestreuten abnorm großen Kernen vorhanden. Ferner war in Strumen von Kindern, die nur ganz wenige kretinoide Züge im klinischen Bilde aufwiesen, manchmal auch stärkere Epithelwucherung mit Polymorphie der Bläschen zu sehen.

Alles in allem genommen, muß ich die Schilddrüse der ausgesprochenen Kretinen, d. h. der Kretinen mit Wachstumshemmung, als ein minderwertiges Organ bezeichnen. Die Atrophie und Sklerose ist oft so hochgradig, daß man sich eine normale Funktion einfach nicht mehr vorstellen kann. Und wenn auch da und dort regenerative Wucherungen und selbst größere Adenomknoten mit normal aussehendem Kolloid vorkommen, so ist doch die Abfuhr dieses Sekrets durch die Sklerose des Schilddrüsengewebes aufs stärkste gehemmt und es ist wohl kein Zufall, daß die Lymphgefäße der Kretinendrüse meistens überhaupt nicht aufzufinden sind und fast nie den kolloidähnlichen Inhalt, wie man ihn in normalen Drüsen antrifft, enthalten. Die Kernveränderungen sind, wie schon DE COULON bemerkt hat, unzweifelhaft degenerativer Natur, auch die starke Vergrößerung vieler Kerne vermag darüber nicht hinwegzutäuschen. Denn sie kommt nur durch Aufquellung oder Verklumpung der Kernsubstanz zustande, wobei die normale Kernplasmarelation gestört ist. Dazu kommt noch die starke Verfettung und Auflösung des Protoplasmas.

Die Anschauung, daß die Schilddrüse der Kretinen nicht so leistungsfähig ist wie eine normale Drüse, wird in unzweideutiger Weise unterstützt und ergänzt durch die Funktionsprüfungen, die von DE QUERVAIN und seinen Schülern

HARA und BRANOVACKY durchgeführt worden sind. Im ASHERSchen Rattenversuch hat es sich erstens gezeigt, daß die Kropfsubstanz kropfiger Kretinen viel weniger wirksam ist als die Substanz gewöhnlicher Kröpfe und zweitens erwies sich das Blut aus den Schilddrüsenvenen bei solchen Kretinen als inaktiv oder höchstens andeutungsweise aktiv. Jodzufuhr kann freilich die Kropfsubstanz wie auch das Schilddrüsenvenenblut aktivieren (HARA). Drittens war das Armvenenblut bei kropfigen Kretinen, wie zu erwarten war, inaktiv, bei Zwergkretinen mit atrophischer Schilddrüse aber kam es sogar zu einem negativen Ausschlag, d. h. zu einer Verminderung der Empfindlichkeit der Ratte gegen Sauerstoffmangel. Dieses sehr auffallende Resultat wird von DE QUERVAIN und HARA so erklärt, daß im Blut der Kretinen sich Stoffe anhäufen, welche normalerweise durch das Schilddrüsensekret neutralisiert werden. Tatsächlich konnte auch bei der Mischung von Kretinenserum mit Basedowserum die negative Wirkung des Kretinenserums aufgehoben werden. Daß ja beim Kretinen der Stoffwechsel gestört und sehr träg ist, weiß man durch die Untersuchungen von SCHOLZ und vielleicht ist auch die Neigung zum Myxödem der Ausdruck eines abnormen Stoffwechsels, wobei sich Stoffe wie Muzin oder verwandte Substanzen im Blut und in den Geweben ansammeln können.

Die Annahme von HOTZ, daß bei kindlichen Kretinen eine vermehrte Schilddrüsenfunktion vorliege, muß ich zum mindesten für die Zwergkretinen ablehnen. Ich verweise hier auf die beiden oben erwähnten Fälle von schwerer Schilddrüsenatrophie bei kretinischen Kindern. Aber auch bei den Knotenstrümen der Kretinen haben wir durchaus keinen Grund, eine vermehrte Sekretion ins Blut oder in die Lymphe anzunehmen und wenn nach HOTZ eine ausgedehnte Resektion eine Besserung der kretinischen Symptome herbeiführte, so ist dies wohl hauptsächlich auf eine Entlastung des zurückgebliebenen Schilddrüsenorgans zurückzuführen, welches auf diese Weise Gelegenheit erhielt, sich zu regenerieren und bei genügender Jodzufuhr zur Norm zurückzukehren.

Endlich ist es auch nicht ausgeschlossen, daß bei der Kretinenschilddrüse eine Dysthyreose vorliegt, z. B. in dem Sinne, daß nur einzelne Teile des Schilddrüsensekrets geliefert werden können oder daß das Sekret qualitativ von der Norm stark abweicht. Man könnte namentlich bei dem Vorwiegen des basophilen Kolloids an eine solche Abweichung von der Norm denken, doch ist es sehr fraglich, ob das feste basophile Kolloid überhaupt noch resorbiert werden kann. Jedenfalls ist die Annahme einer Hypothyreose an Hand des histologischen Bildes der Kretinendrüse leichter zu stützen, als die einer Dysthyreose.

IV. Verhalten der übrigen Organe beim endemischen Kretinismus.

1. Epithelkörperchen.

Die Glandulae parathyreoideae sind beim endemischen Kretinismus fast von allen Beobachtern, welche ihnen Beachtung schenkten (BAYON, SCHOLZ, GETZOWA, SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER, E. BIRCHER) normal gefunden worden und auch ich habe nie eine Abweichung von der Norm gesehen. Die einzelnen Zellarten sind in normalen Mengen vertreten, namentlich habe ich keine auffallende Vermehrung der Welchschen oxyphilen Zellen gesehen. Kolloid ließ sich nur selten nachweisen. Mit diesen histologischen Befunden stimmt das klinische Bild überein, das nur ganz ausnahmsweise auf eine Beteiligung der Epithelkörperchen an dem atrophischen Prozeß schließen läßt (PINELES). DE QUERVAIN sah nie das klassische Bild der Epithelkörpercheninsuffizienz.

In einem gewissen Gegensatz hierzu stehen die Beobachtungen von MAC CARRISON, der im Himalaya relativ oft Fälle von sog. nervösem Kretinismus fand, d. h. kretinische Kinder mit Zeichen der Tetanie und der spastischen zerebralen Diplegie im Sinne der Littleschen Krankheit. MAC CARRISON fand solche Symptome bei einem vollen Drittel der dortigen Kretinen. Die anatomische Grundlage war in einem seziierten Fall ein völliges

Fehlen der Epithelkörperchen (neben schwerer Atrophie der Schilddrüse). In Übereinstimmung mit diesem Befund war bei kretinisch aussehenden jungen Ratten eine starke Fibrose der Epithelkörperchen vorhanden. Für den endemischen Kretinismus unserer Gegenden läßt sich jedoch eine erhebliche Schädigung der Epithelkörperchen ausschließen.

2. Thymus.

Sehr gering sind unsere Kenntnisse über das Verhalten der Thymus beim Kretinismus. In einem Fall von VIRCHOW (53jähr. Mann) war in der Thymusgegend atrophisches Fettgewebe vorhanden. BAYON fand bei einem 35jährigen Mann die Thymus in fettiger und schwieriger Metamorphose begriffen und bei einem 56jährigen Weibe eine vorgeschrittene lymphoide Umwandlung ohne Hassalsche Körper. SCHOLZ sah bei einem 12jährigen Kretinen eine große Thymus „von gleichmäßig homogenem Parenchym“, ferner bei einer 40 Jährigen Thymusreste in Form eines kleinen, fetthaltigen Lappens. Bei dem Fall von SCHLAGENHAUFER und WAGNER v. JAUREGG (4jähriges Kind) war die Thymus klein und enthielt mikroskopisch keine Hassalschen Körperchen, hingegen 2 Zysten und Lymphocytenhaufen in Fett- und Bindegewebe.

In meinem eigenen Material fand ich bei 17 Fällen Angaben über die Beschaffenheit der Thymus. Makroskopisch war in 8 Fällen überhaupt kein Thymuskörper mehr nachweisbar und in 5 Fällen waren nur ganz kleine Reste inmitten des thymischen Fettkörpers erkennbar. Es handelte sich bei allen diesen Fällen um Individuen von 30 Jahren und darüber, nur einmal um einen 19jährigen, akut an Grippe gestorbenen Mann. Bei 2 kretinischen Frauen von 36 und 49 Jahren waren etwas größere Thymusreste von 7 g vorhanden, bei einer 26jährigen Gravida ein zum Teil fettig umgewandelter Thymuskörper von 17 g und bei einer 49jährigen Frau eine guterhaltene graurote Thymus von ebenfalls 17 g.

Mikroskopisch zeigte die letztere Thymus gar keine Involutionerscheinungen, Rinde und Mark waren gut ausgebildet, in letzterem zahlreiche nekrotische und zum Teil verkalkte Hassalsche Körperchen von 100–150 μ Durchmesser. Bei 4 anderen mikroskopisch untersuchten Fällen war die Thymus mehr oder weniger stark zurückgebildet, oft bis auf wenige ganz schmale Markstränge mit vereinzelt verkalkten Hassalschen Körperchen. Bei einem 57jährigen Manne fehlten letztere ganz.

Es war also nur in einem Fall eine Thymuspersistenz vorhanden. Der Tod trat hier ganz akut nach der Operation einer Struma maligna ein, bei einem anderen Fall von plötzlichem Tod während einer Strumektomie war jedoch von Thymusgewebe nichts zu sehen. Der letztere Fall betraf aber eine 59jährige Frau, bei welcher die Thymus schon der Altersinvolution verfallen war. Es ist deshalb wohl möglich, daß bei manchen Kretinen die Thymus noch bis ins mittlere Alter persistiert und vielleicht erst bei kachektischen Zuständen einer akzidentellen Involution verfällt, wie dies von GLEY u. a. auch für das Verhalten der Thymus nach der Thyreoidektomie angenommen wird. Sehr frühzeitige Involution ist aber auch nicht ausgeschlossen, wie der oben angeführte Fall des 19jährigen Kretinen und der Fall von SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER zeigen. Für die Mehrzahl der Fälle ist jedenfalls eine frühzeitige Thymusinvolution anzunehmen.

3. Hypophyse.

Die innigen funktionellen Beziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophyse haben mehrere Forscher veranlaßt, die Hypophyse der Kretinen genauer zu untersuchen. Zunächst hat schon B. NIÉPEC bei seinen Autopsien mit dem ihm eigenen Scharfblick eine Vergrößerung der Hypophyse in 5 von 9 Fällen gefunden und sogar für 3 Fälle das Gewicht bestimmt (1,19 g, 2,42 g, 1,27 g). SCHÖNEMANN fand die Hypophyse in seinem Fall verkleinert, DE COULON stellte in einem Material von 5 Fällen dreimal eine Vergrößerung (0,95 g, 1,55 g, 1,05 g), einmal normale Größe (0,55 g) und einmal eine Verkleinerung (0,34 g) fest, COMTE einmal eine Vergrößerung bei einem zweitägigen Kretinen (?), ebenso EICHHORST bei einer 56jährigen Frau. In SCHOLZ's Fällen hingegen war die Hypophyse normal groß.

In meinem Material sind unter 24 Hypophysen 20 deutlich vergrößert, wobei 15 ein Gewicht von 1,0–1,8 g und 4 ein Gewicht von 0,8–0,9 g erreichten, während einmal das Gewicht nicht angegeben ist. Dreimal war die Größe normal (0,6 g) und einmal etwas vermindert (0,45 g).

Somit dürfen wir hervorheben, daß bei den höheren Graden des endemischen Kretinismus in der Mehrzahl der Fälle eine Vergrößerung der Hypophyse vorhanden ist. Dementsprechend ist auch die Sella turcica meistens auffallend weit und tief, und zwar fand ich sie bei einzelnen älteren Kretinen durch die Hypophyse nicht mehr völlig ausgefüllt, was offenbar von einer nachträglichen Verkleinerung dieses Organs herrührt.

Die ersten histologischen Untersuchungen stammen von SCHÖNEMANN und DE COULON, beide fanden sehr schmale Zellstränge, wesentlich aus kernreichem Protoplasma bestehend und eine spärliche Zahl von chromophilen Zellen, dazu oft eine Vermehrung des Stromas und eine Erweiterung der Blutgefäße. DE COULON ist geneigt, diesen Zustand trotz der Vergrößerung des Organs als Atrophie auszulegen, da er die Vermehrung des Stromas für sehr erheblich hält. COMTE hingegen hält die Hypophyse seines zweitägigen Kretinen für hyperplastisch, er fand viele chromophobe Zellen, aber auch zahlreiche Eosinophile und wenige Basophile. In BAYONS Fall waren die Eosinophilen vermehrt, ebenso das Kolloid, die bindegewebigen Septen waren verdickt. SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER erhoben einen normalen Befund und in EICHHORSTS Fall war die Hypophyse durch Blutungen, Nekrosen und Bindegewebswucherung größtenteils zerstört, immerhin ließen sich noch atrophische Drüsenzellen und kolloidhaltige Hohlräume im Bindegewebe nachweisen. EICHHORST hält diese Veränderungen für sekundär und nimmt eine primäre Hyperplasie an.

In meinem Material finde ich als hervorstechendsten Zug der Kretinienhypophyse ein Vorwiegen der Hauptzellen, aus denen die Stränge des Vorderlappens in erster Linie bestehen. Die Stränge sind bei älteren Kretinen meistens schmal, bei einem 30jährigen hingegen fand ich sie recht breit und die Hauptzellen so groß, daß sie geradezu an Schwangerschaftszellen erinnerten. In einigen Fällen waren die Hauptzellenstränge durch umschriebene Wucherung sogar zu kleinen Adenomen ausgewachsen. Die eosinophilen Zellen stehen gewöhnlich an zweiter Stelle, dann folgen die Basophilen. Auch bei den nicht vergrößerten Hypophysen läßt sich die Vermehrung der Hauptzellen konstatieren. Nur in 1 Fall (63jährige Frau) waren die Eosinophilen mindestens ebenso zahlreich wie die Hauptzellen. Bei älteren Individuen sind Kerndegenerationen (Pyknose, Aufblähung) nicht selten anzutreffen, ferner hier und da Kalkschollen. Kolloidhaltige Follikel sind im Vorderlappen meistens nur spärlich vertreten und das Stroma ist gewöhnlich nicht vermehrt. Der Zwischenlappen zeigt keine Besonderheiten und der Hinterlappen zeichnet sich höchstens durch einen stärkeren Pigmentgehalt aus.

Die Veränderungen der Hypophyse sind also grundsätzlich dieselben wie bei der Kachexia thyreopriva und bei der Thyreoaplasie, denn es liegt eine Hyperplasie vor, die hauptsächlich die Hauptzellen betrifft. Diese Hyperplasie ist aber auch von den Hypophysenbefunden bei der gewöhnlichen Struma qualitativ nicht verschieden, höchstens ist sie quantitativ stärker ausgebildet, was sich auch in der bedeutenderen Vergrößerung des ganzen Vorderlappens äußert. Jedenfalls ist das Verhalten der Hypophyse ein deutlicher Beweis für die funktionelle Insuffizienz der Kretinenschilddrüse.

Allerdings halte ich es für sehr wohl möglich, daß eine anfänglich vorhandene Hyperplasie sich später zurückbildet und daß sich namentlich im höheren Alter atrophische und sklerotische Veränderungen einstellen. Auf diese Weise würden sich einige Befunde DE COULONS leicht erklären lassen.

4. Epiphyse.

Die Untersuchung der Epiphyse der Kretinen wurde bisher fast ganz vernachlässigt. RÖSCH, WETZLER, EULENBERG und MARFELS erwähnen das Fehlen von Hirnsand, WETZLER fand die Epiphyse verkleinert, EULENBERG und MARFELS dagegen stark entwickelt, VIRCHOW normal groß und reich an Hirnsand. B. NIÉPCE sah sie dreimal vergrößert, was ich jedoch an meinen Fällen nicht bestätigen kann. Histologisch wurde die Epiphyse zuerst von BAYON untersucht, der bei einem 25jährigen Kretinen puerile Verhältnisse, d. h. auffallend spärliche und kleine Sandkörner fand. Die Pinealzellen waren gut färbbar. Ich selbst habe bei einem 44jährigen Kretinen sehr zahlreiche und große Sandkörner angetroffen, im übrigen war hier wie in zwei anderen Fällen das histologische Bild durchaus normal, die Pinealzellen reichlich und in breiten Strängen angeordnet.

5. Nebennieren.

SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER erwähnen, daß in ihrem Fall die Nebennieren ziemlich groß waren und eine gut entwickelte Marksubstanz besaßen. Sonst finde ich in der Literatur über diese Organe nichts erwähnt.

Ich fand die Nebennieren in der großen Mehrzahl (13mal) der Fälle von normaler Größe (Gewicht zwischen 8 und 11 g), nur einmal waren sie vergrößert (14 g) und 3mal verkleinert (4,1 g, 5 g, 5,2 g). Die Rinde zeigte kein einheitliches Verhalten, bald war sie breit und stark gelb gefärbt, bald mehr graubraun, mit eingestreuten gelben Flecken. Das Mark war in der Regel in reichlicher Menge vorhanden.

Auch histologisch verhielt sich die Rinde durchaus nicht einheitlich. Der Lipoidgehalt war schwankend, in der Regel reichlich, die Verteilung auf die verschiedenen Zonen ungleich, meistens am stärksten in der Zona fasciculata, manchmal aber auch in der Zona

glomerulosa sehr beträchtlich. Letztere zeigte nur in 3 Fällen eine mehr oder minder starke Sklerose mit Atrophie der epithelialen Stränge. In einzelnen Fällen zeichnete sich die Rinde durch zirkumskripte, sehr stark lipoidhaltige Hyperplasien aus. Die Zona reticularis war meistens reich an fetthaltigem Pigment. Die Ausbildung des Markes war in allen Fällen recht gut, die Chromreaktion fiel öfters ziemlich stark positiv aus. In mehreren Fällen enthielt das Mark kleine Häufchen von Lymphozyten und Plasmazellen.

Im allgemeinen kann also die Nebenniere der Kretinen als normal gebautes, gut funktionierendes Organ bezeichnet werden. Eine Sklerose der Zona glomerulosa, wie sie bei Kachexia thyreopriva und Thyreoaplasie einige Male beobachtet worden ist, scheint beim endemischen Kretinismus nur ausnahmsweise vorzukommen.

6. Geschlechtsorgane.

Die mangelhafte Beschaffenheit der Keimdrüsen ist schon den älteren Autoren aufgefallen. Was die Hoden betrifft, so weisen IPHOFEN, B. NIËPCE, MAFFEI, STAHL, BAYON auf die Kleinheit dieser Organe hin, doch konnte NIËPCE in einzelnen Fällen Spermatozoen in den Samenblasen auffinden. LANGHANS bestätigt den atrophischen Zustand der Hoden bei älteren Kretinen, wenn er auch hier und da einige Spermatozoen in den Samenkanälchen sah. Bei einem 24jährigen Kretinen hingegen waren die Hoden noch ganz infantil, die Samenkanälchen schmal und frei von Spermatogenese.

Ich fand bei 13 Kretinen 10mal die Hoden verkleinert, 3mal normal groß. Bei den letzteren drei handelte es sich aber eher um leichte Fälle, welche sich dem Typus der Kretinoiden näherten, ihre Körpergröße war 147—155 cm, also nicht stark vermindert. Wichtig erscheint mir der Befund bei einem 19jährigen Kretinen, bei dem beide Hoden zusammen nur 7 g wogen und je 2,3 : 1,5 : 1,3 cm maßen. Bei einem 30jährigen hatten sie ein Gewicht von 22 g und bei einem 57jährigen waren sie nur 19 g schwer.

Mikroskopisch zeigten die Hoden des 19jährigen Kretinen durchaus kindliche Eigenschaften: Schmale Kanälchen von 60—70 μ Breite, nirgends Spermatogenese, nur Sertolische Stützzellen und Spermatogonien, hier und da auch pyknotische Kerne und leicht verdickte Membranae propriae, sehr wenige Zwischenzellen. Also ein Bild, das ungefähr dem Hoden eines 2jährigen Knaben entspricht (nach KYRLE), jedoch schon einzelne Merkmale der Atrophie aufweist. Bei dem 30jährigen Kretinen war es immerhin zur Spermatogenese gekommen, wenn auch gut ausgebildete Spermatozoen sehr selten waren, meistens fanden sich nur Köpfe von Spermien in den Kanälchen, ferner ziemlich häufig Zellen mit riesigen verklumpten Kernen. Die Membranae propriae waren stark verdickt und hyalin, im Interstitium lagen hier und da kleine Häufchen von Zwischenzellen. Bei einem 34jährigen Kretinen hingegen stand wieder die Unterentwicklung im Vordergrund, indem hier das Aussehen zum Teil an einen kindlichen Hoden erinnerte: Kanälchen von etwa 50 μ Breite, nur mit Sertolizellen und Spermatogonien, oft ohne Lumen, ferner dicke, hyaline Membranae propriae, sehr viel interstitielles Bindegewebe, aber keine Zwischenzellen. Bei einem anderen, ebenfalls 34jährigen Kretinen war der linke Hoden sehr klein und völlig fibrös, ohne Spur von Epithel, der rechte hingegen ziemlich gut entwickelt, mit allerdings engen Kanälchen, die aber hier und da spärliche Spermatozoen enthielten. Die Zwischenzellen waren mäßig reichlich.

Die übrigen Hoden, welche alle von Individuen zwischen 40 und 70 Jahren stammten, zeigten ein sehr wechselvolles Bild. Bei 2 Fällen war hochgradige Atrophie und Fibrosis vorhanden mit völliger Obliteration eines Teils der Kanälchen und sehr starker hyaliner Verdickung der Membranae propriae. Die noch vorhandenen Epithelien waren stark verfettet, ebenso die spärlichen, teilweise braun pigmentierten Zwischenzellen. In den anderen Fällen mit verkleinerten Hoden hingegen waren die Kanälchenepithelien besser erhalten und zweimal war noch geringe Spermatogenese vorhanden. Die Membranae propriae waren auch hier meistens verdickt, nur bei einem Fall normal. Die Zwischenzellen waren in mäßiger Zahl nachweisbar.

Von den 3 Kretinen mit normal großen Hoden zeigte einer, dessen Hoden 45 g wogen, mit 54 Jahren eine sehr gute Spermatogenese bei nur leicht verdickten Membranae propriae. Dieser Kretine hatte sogar 2 Kinder gezeugt und es ist also nicht richtig, wenn BAYON behauptet, der Kretine sei immer steril. Ein anderer, 69jähriger besaß noch gut erhaltenes nur stark verfettetes Epithel, freilich ohne Spermatozoen, ferner stark verfettete Zwischenzellen und nur leicht verdickte Membranae propriae.

Die Hoden sind also bei jugendlichen Kretinen hypoplastisch, hochgradig unterentwickelt. Manche bleiben wohl zeitlebens in diesem Zustand, andere hingegen erreichen um das 30. Jahr eine gewisse Reife, welche bis zur Spermatogenese fortschreitet. Letztere ist freilich in den meisten Fällen sehr gering. Bei älteren Kretinen treten atrophische Prozesse hinzu, welche zur teilweisen Obliteration der Kanälchen und zur hochgradigen Fibrosis

führen können. Jedoch können Kretinen leichteren Grades noch in höherem Alter beinahe normale, gut funktionierende Hoden besitzen.

Ich will nicht unterlassen, zu erwähnen, daß die Ausbildung der Hoden der Atrophie der Schilddrüse und der Körperlänge keineswegs parallel geht. Z. B. zeigte von 2 Kretinen mit gleicher Körperlänge (132 cm) und beinahe gleichem Alter (30 und 34 Jahre) der eine, der allerdings mit Schilddrüsenpräparaten behandelt worden war, eine deutliche Spermato-genese in den Hoden, während beim anderen die Unterentwicklung der Hoden sehr ausgesprochen und keine Spur von Spermato-genese zu finden war. Dabei war die Atrophie der Schilddrüse bei dem ersteren etwas stärker als bei dem letzteren.

Von den Ovarien gibt B. NIÉPCE an, daß sie in 2 Fällen auffallend klein waren, aber Eier enthielten. Ihre Kleinheit wird auch von EULENBURG und MARFELS, BAYON, SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER betont. Die letzteren fanden ein gut entwickeltes Keim-epithel und zahlreiche Primitivfollikel (4jähriges Kind).

Etwas anders waren die Befunde von LANGHANS, der bei 2 älteren Kretinen das Bild der kleinzystischen Degeneration neben vielen Primitivfollikeln antraf, bei einer 27jährigen Kretinoiden waren die Ovarien normal groß und boten histologisch ein wohl nahezu normales Bild dar, nämlich ziemlich viele Primitivfollikel, wenige wachsende Follikel, einige Corpora albicantia und einzelne atresierende Follikel.

Ich fand bei 2 Kretinen leichteren Grades, die beide kurz nach einer Geburt gestorben waren, vergrößerte Ovarien mit typischem Corpus luteum graviditatis und sehr zahlreichen, zum Teil in Atresie begriffenen Graafschen Follikeln, so daß auf dem Schnitt das ausgesprochene Bild der kleinzystischen Degeneration vorhanden war. Primitivfollikel waren in dem einen Fall (36jähr.) sehr spärlich, in dem anderen (26jähr.) etwas reichlicher vorhanden. Bei einer 40jährigen und einer 44jährigen Kretinen enthielten die normal großen Ovarien noch ganz vereinzelt Primitivfollikel und Graafsche Follikel, die letzteren freilich in beginnender Rückbildung. Die übrigen 4 Fälle betrafen sämtlich Frauen nach dem Klimakterium. Dementsprechend waren die Ovarien deutlich verkleinert, oft stark gerunzelt und derb, einmal auch von kleinen, solitären Zysten eingenommen. Aber in allen Fällen waren noch Corpora albicantia und fibrosa nachweisbar zum Zeichen, daß auch hier Follikel herangereift und zum Teil auch gesprungen waren.

Ovarien von jugendlichen Kretinen habe ich leider nicht untersuchen können, doch zeigt der Befund von SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER, daß die Abweichungen von der Norm wohl nicht sehr stark sind.

Die weibliche Keimdrüse der Kretinen scheint also in der Entwicklung eher weniger zurückzubleiben als die männliche. Es kommt wohl stets zur Ausreifung einiger Eier. Damit steht im Einklang, daß meistens auch die Menstruation auftritt, die freilich oft sehr schwach und unregelmäßig ist. BAYON sagt zwar, daß die Kretinen nie menstruiert seien, was jedoch schon durch die älteren Angaben von B. NIÉPCE widerlegt wird. Die Kretinen leichteren Grades können sogar gravid werden, doch sind sie wegen des engen Beckens bei der Geburt schweren Gefahren ausgesetzt.

Was die übrigen Geschlechtsorgane betrifft, so sind bei männlichen Kretinen mit stärker hypoplastischen oder atrophischen Hoden die Nebenhoden, die Prostata und die Samenblasen fast immer auch verkleinert, ebenso ist der Penis, wie schon früher erwähnt, meistens klein und schlaff.

Bei den weiblichen Kretinen ist der Uterus gewöhnlich infantil, mit langer Zervix und kleinem Korpus, die Tuben und Vagina jedoch normal ausgebildet. Tritt Schwangerschaft ein, so scheint der Uterus seinen neuen Aufgaben vollkommen zu genügen und ebenso stark zu hypertrophieren wie ein normaler Uterus. Die Vulvae sind gewöhnlich klein und schlaff.

Die Mammae verharren fast immer im kindlich hypoplastischen Zustand und zeigen histologisch kleine Drüsenläppchen in reichlichem Bindegewebe. Bei den 2 graviden Kretinen, die ich untersuchen konnte, war jedoch die Milchsekretion durchaus normal und histologisch die Ausbildung des laktierenden Drüsengewebes gut.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Veränderungen der Geschlechtsorgane beim endemischen Kretinismus durchaus mit den Anomalien übereinstimmen, welche als Folge des Schilddrüsenmangels oder der herabgesetzten Schilddrüsenfunktion beobachtet worden sind. Höchstens sind die Verhältnisse beim Kretinismus etwas variabler und in sehr verschiedenen Abstufungen vorhanden.

7. Harnorgane.

An den Nieren fehlt ein charakteristischer Befund, was auch von SCHOLZ angegeben wird. Bei älteren Kretinen sind arteriosklerotische Schrumpfungsherde nicht selten. Zweimal fand ich (bei einem 34jährigen und einem 45jährigen Manne) eine chronische Tubulonephritis mit trüber Schwellung, aber ganz geringer Verfettung des Epithels, zahlreichen Zylindern, interstitiellen herdförmigen Lymphozyteninfiltraten. In dem einen Fall waren auch ziemlich viele Leukozyten in den Kanälchen vorhanden. Irgendeine primäre zur

Nephritis führende Krankheit war in diesen beiden Fällen nicht nachweisbar, so daß man versucht ist, hier eine direkte Folge der Hypothyreose anzunehmen, da ja ähnliche Nierenveränderungen nach Thyreoidektomie beobachtet worden sind.

8. Verdauungsorgane.

Zunge. Die Makroglossie soll nach BAYON auf Vermehrung des Fettgewebes in der Zunge beruhen. SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER fanden die Zunge normal.

Mundspeicheldrüsen. In den wenigen Fällen meines Materials, in welchen darauf geachtet wurde, war keine Veränderung der Mundspeicheldrüsen zu erkennen. Das Gewicht beider Submaxillardrüsen betrug in einem Fall (69jähriger kropfiger Kretin) 16 g. Histologisch wurde die Submaxillardrüse in zwei Fällen von LANGHANS untersucht, die muzinösen Drüsenazini waren wie in der Norm in der Minderzahl. SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER fanden die Submaxillardrüse arm an sezernierenden Zellen, ebenso waren in einem meiner Fälle auffallend wenige schleimhaltige Epithelien vorhanden.

Pankreas. Irgendeine Regel für die Größe des Pankreas bei Kretinen gibt es nicht. B. NIËPCE fand es zwar in 3 Fällen vergrößert, in 6 anderen Fällen jedoch normal. In meinem Material war meistens normale Größe vorhanden (8 Fälle), in 3 Fällen eine Verkleinerung (einmal Gewicht von nur 41 g) und einmal eine sehr erhebliche Vergrößerung (155 g). 5 mal wird das Pankreas in den Protokollen einfach als groß bezeichnet, davon 2mal mit Gewichten von 92 und 95 g, was in Anbetracht der geringen Körpergröße eine Hyperplasie bedeuten dürfte.

Histologisch waren die Drüsenläppchen fast immer gut erhalten, nur ausnahmsweise leicht atrophisch mit geringer Vermehrung des Bindegewebes und beginnender lipomatöser Umwandlung. Die Langerhansschen Zellinseln waren nur in einem Fall besonders groß (300–350 μ), sonst immer mittelgroß oder klein (150–250 μ) und in sehr wechselnder Zahl vorhanden. Eine auffallende Vermehrung ließ sich jedenfalls nie feststellen. SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER fanden in ihrem Fall zahlreiche Langerhanssche Inseln, jedoch ist über die Größe nichts angegeben. Jedenfalls haben wir keinen Grund zur Annahme, daß beim Kretinismus die Langerhansschen Inseln eine funktionelle Hyperplasie erleiden.

Leber. Die Größe der Leber ist je nach der zum Tode führenden Krankheit starken Schwankungen unterworfen, meistens ist jedoch das Gewicht beträchtlich unter 1500 g, entsprechend der geringen Körpergröße, nicht selten sogar unter 1000 g. Die mikroskopische Struktur weicht nicht von der Norm ab, hingegen ist mir ein recht erheblicher Gehalt an braunem Abnutzungspigment schon bei jugendlichen Kretinen aufgefallen. Der Fettgehalt der Leberzellen ist sehr verschieden stark und verschieden verteilt. Einmal, bei einer chronischen Tubulonephritis, war es in der Leber zu ausgedehnten Nekrosen in den Zentren der Läppchen gekommen.

Gallenblase. Cholelithiasis ist nicht sehr selten (STAHL, EULENBERG und MARFELS, BAYON, 4 eigene Beobachtungen). Bei den Berner Fällen handelte es sich auffallenderweise stets um männliche Individuen.

Magen und Darm. B. NIËPCE, LOMBROSO, SCHOLZ geben an, daß der Magen und Darm (besonders der Dünndarm) häufig erweitert seien und SCHOLZ erwähnt auch das häufige Vorkommen von Magen- und Darmkatarrhen. Ich fand mehrmals auch eine Magenerweiterung, jedoch durchaus nicht als Regel. Der Darm wies keine irgendwie charakteristischen Veränderungen auf.

Peritoneum. Auf die Häufigkeit der Hernien bei Kretinen (WENZEL, NIËPCE, BAYON) wurde schon oben hingewiesen. Meistens handelt es sich um Nabelhernien, doch kommen auch Leisten- und Schenkelhernien vor. In meinem Material waren diese öfters vertreten.

9. Atmungsorgane.

Der Kehlkopf ist bei den Kretinen mit stärkerem Zwergwuchs hypoplastisch, die Lungen normal entwickelt. Ältere Kretinen zeigen nicht selten Emphysem, hingegen kann ich die Angabe von SCHOLZ, daß die Lungentuberkulose bei den Kretinen auffallend häufig sei, an meinem Material durchaus nicht bestätigen. Denn von 30 Kretinen war kein einziger an Tuberkulose gestorben und nur 2 zeigten kleine tuberkulöse Herde in den Lungen oder Bronchiallymphknoten. Es hat also den Anschein, daß der Kretinismus keine besondere Disposition für die Tuberkulose schafft, trotzdem ja solche Individuen oft unter den ungünstigsten hygienischen Verhältnissen leben. Auch NIËPCE hat nur selten eine Tuberkulose angetroffen.

10. Kreislaufsorgane.

Herz. Das Herz ist bei jugendlichen Zwergkretinen klein, bei einem 19jährigen war das Gewicht 190 g, bei einem 30jährigen 200 g, bei einem 34jährigen 180 g. Bei älteren

Kretinen zeigt es gewöhnlich das Bild der braunen Atrophie, andererseits können aber durch hinzutretende Krankheiten (Endokarditis, Klappenfehler, Lungenemphysem, Schrumpfniere) oft ziemlich bedeutende Herzvergrößerungen zustande kommen, wobei neben einer Erweiterung oft auch eine deutliche Hypertrophie vorhanden ist. Die Angaben in der Literatur wechseln sehr, B. NIËPCE, IPHOFEN, RÖSCH, LOMBROSO, SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER bezeichnen das Herz als klein, andere wie STAHL, VIRCHOW, BAYON, WEYGANDT fanden es vergrößert. SCHOLZ konnte keinen einheitlichen Befund erheben, häufig war das Herzfleisch brüchig, fettig und schwielig degeneriert.

Bei den histologischen Untersuchungen des Myokards fiel mir der Reichtum an Abnutzungspigment bei relativ jugendlichen Kretinen auf. Schon bei einem 19jährigen, rasch verstorbenen Manne war es ganz deutlich zu sehen. Andere Veränderungen, wie Verfettung und Schwielenbildung, entzündliche Infiltrate haben jedenfalls mit dem Kretinismus als solchem nichts zu tun.

Arterien. Sie sollen nach NIËPCE normal sein, BAYON hingegen sah schon deutliche sklerotische Platten bei einem 25jährigen Kretinen. In SCHOLZ' Fällen war Atheromatose selten verzeichnet, während sie im Berner Material ziemlich häufig ist, freilich auch in allen möglichen Abstufungen vorkommt. Irgendein Parallelismus mit dem Alter oder mit dem Grad der Schilddrüsenatrophie oder der Wachstumshemmung läßt sich nicht feststellen, so daß also der von BAYON herangezogene Vergleich mit der Aortensklerose nach Thyreoidektomie nicht völlig zutrifft und die Hypothyreose bei der Arteriosklerose der Kretinen wahrscheinlich nur eine begünstigende Rolle spielt. Bei dem 19jährigen Zwergkretinen meiner Beobachtung waren die Arterien ganz normal.

11. Blut und blutbereitende Organe.

Blut. BAYON, SCHOLZ, FONIO, COURVOISIER, PELLON, welche nur einzelne Fälle von endemischem Kretinismus untersuchten, fanden verminderten Hämoglobingehalt und Herabsetzung der Erythrozytenzahl, die letzteren 3 Autoren zudem eine Lymphozytose. STOOS hingegen vermißt die Anämie bei kretinischen Kindern.

Eine größere Reihe von 45 Kretinen und Kretinoiden hat E. KIND untersucht, die in 35 Fällen einen verminderten, in 5 Fällen einen normalen und in 5 Fällen einen vermehrten Hämoglobingehalt feststellen konnte. Die Zahl der roten Blutkörperchen war 24mal vermindert, 20mal vermehrt und nur 1mal normal. Dabei fand sich ziemlich oft eine basophile Punktierung der Erythrozyten. Die Gesamtleukozytenzahl war 30mal über 7000, 10mal normal und 5mal vermindert. In 73% der Fälle war eine relative und absolute Lymphozytose vorhanden, die Eosinophilen waren nur in einem Drittel der Fälle vermehrt, die Mastzellen in ungefähr der Hälfte.

WÄLCHLI, der 32 Kretinen untersuchte, fand ebenfalls eine subnormale Zahl der Erythrozyten, dabei aber in 11 Fällen einen normalen und in 8 Fällen sogar einen erhöhten Hämoglobingehalt, die Gesamtleukozytenzahl war in 18 Fällen über 7000 (meistens zwischen 7000 und 10000) und in 4 Fällen geringer als 7000. Die Mehrzahl der Kretinen hatte absolute Lymphozytenwerte, die sich zwischen den normalen Grenzwerten bewegten, das gleiche ergab sich für die neutrophilen Leukozyten, während die eosinophilen in etwas mehr als der Hälfte der Fälle vermehrt waren. Als regelmäßigeste Erscheinung stellt WÄLCHLI die Verkürzung der Gerinnungszeit hin, die schon von KOCHER und KOTTMANN und LIDSKY für das Myxödem angegeben worden war. WÄLCHLI fügt noch bei, daß trotz erheblicher Verminderung der Erythrozyten keine Erscheinungen von verstärkter Blutregeneration zu finden seien, so daß also eine Anpassung des Blutes an die niedrigen Bedürfnisse des Stoffwechsels stattgefunden habe.

Einen typischen morphologischen Blutbefund gibt es also beim endemischen Kretinismus nicht, immerhin kommt die Oligozythämie bei der großen Mehrzahl der Fälle vor.

Dementsprechend ist der Zustand des Knochenmarks. LANGHANS und STOCCADA fanden in den Dia- und Epiphysen der langen Röhrenknochen fast ausschließlich Fettmark, nur hier und da etwas zellreiches, blutbildendes Mark. In der Schädelbasis, der Wirbelsäule, dem Becken, den Rippen und dem Sternum hingegen ist rotes Mark enthalten (STOCCADA, eigene Beobachtungen). Letzteres zeichnet sich durch zahlreiche eosinophile Myelo- und Leukozyten aus und kann auch Lymphozytenhaufen mit Keimzentren enthalten (STOCCADA), was wohl auf eine gesteigerte Produktion von Lymphozyten hinweist.

Die Lymphknoten sind von den älteren Forschern öfters geschwellt gefunden worden, was denn auch dazu Anlaß gegeben hat, den Kretinismus mit der Skrophulose in Zusammenhang zu bringen (ZSCHOKKE). Es ist dies aber sicher eine irriige Meinung, denn vergrößerte Lymphknoten gehören nicht zum reinen Bild des Kretinismus. Schon B. NIËPCE führt die Schwellung der Mesenterialdrüsen auf Typhus zurück und in anderen Fällen mögen tuberkulöse oder andere infektiöse Prozesse vorgelegen haben. Ich fand nie eine stärkere

Lymphknotenschwellung, ausgenommen bei einem Fall von myeloischer Leukämie mit allgemeiner Sepsis.

Auch die lymphatischen Apparate des Verdauungstraktus sind nicht besonders stark entwickelt. BAYON erwähnt zwar eine Hypertrophie der Tonsillen und Rachenfollikel und SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER geben an, daß bei ihrem 4jährigen Kretinen das lymphatische Gewebe des Ileums stark entwickelt war, doch dürfte dies in diesem Alter noch normal sein. Bei jugendlichen Kretinen fand ich die Zungenbalgdrüsen, Tonsillen, Rachenfollikel, die Darmfollikel und Peyerschen Platten meistens gut ausgebildet, bei älteren und kachektischen hingegen verkleinert. Nur bei dem schon oben angeführten Fall von Thymuspersistenz bei einer 49jährigen Frau waren auch die Zungenbalgdrüsen und Rachenfollikel auffallend groß, ebenso wie die Milzfollikel. Sonst ist mir das ausgesprochene Bild des Status lymphaticus nie begegnet.

Die Milz ist bei unkomplizierten Fällen von Kretinismus im Vergleich mit anderen Individuen auffallend klein, im Verhältnis zur Körpergröße hingegen normal. Bei der Mehrzahl meiner Fälle wog sie 35–100 g. Überschritt das Gewicht 120 g, so handelte es sich um Schwellungen auf infektiöser Basis. Schon bei jugendlichen Kretinen kann das Gewicht nur 50–60 g betragen, bei älteren kommt dann oft eine Atrophie hinzu. Ich kann also die Angabe von SCHOLZ, wonach ein Milztumor bei Kretinen auffallend häufig sein soll, nicht bestätigen. Auch B. NIÉPCE schreibt, daß die Milz bei den Kretinen nur durch Febris intermittens vergrößert sei.

Die Follikel sind makro- und mikroskopisch meistens normal groß oder klein, selten vergrößert. BAYON fand sie in 1 Fall vergrößert, SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER klein. Die Trabekel sind bei älteren Kretinen häufig verdickt und durch Atrophie der Pulpa näher aneinander gerückt. In einigen Fällen ist mir auch ein beträchtlicher Gehalt an Hämosiderin in den Pulpazellen aufgefallen, so daß also wahrscheinlich die Milz sich des freiwerdenden Bluteisens nicht entledigen kann und vielleicht auch ein vermehrter Zerfall von Erythrozyten stattfindet.

Im allgemeinen ist also beim Kretinismus ähnlich wie bei der Kachexia thyreopriva und bei der Thyreoaplasie die Knochenmarksfunktion meistens gehemmt, während die lymphatischen Apparate normal funktionieren.

12. Nervensystem.

Gehirn. Die älteren Forscher, welche den Kretinismus wegen seiner psychischen Komponente vorwiegend als eine Krankheit des Gehirns betrachteten, wandten diesem Organ ihre ganze Aufmerksamkeit zu und so sind denn auch in der älteren Literatur sehr zahlreiche Beobachtungen über Hirnveränderungen bei Kretinen niedergelegt. Sie können aber nicht viel Wert beanspruchen, da damals alle möglichen Formen von Idiotie mit dem Kretinismus vermengt wurden. Ich verzichte darauf, die äußerst wechselnden und einander oft widersprechenden Befunde im einzelnen anzuführen und verweise hier auf das verdienstvolle Werk von SCHOLZ, in welchem alles, was die ältere Literatur enthält, zusammengestellt ist. Aus diesem Material, sowie aus der Beschreibung der Kretinengehirne von SCHOLZ und ZINGERLE lassen sich einige oft wiederkehrende Merkmale herauschälen, welche ich aber in meinem Material nur zum Teil bestätigt fand. Es liegt dies zum Teil vielleicht daran, daß auch SCHOLZ und ZINGERLE ihr Material nicht genügend gesichtet und neben echten Kretinen auch gewöhnliche Idioten untersucht haben, wie schon WAGNER v. JAUREGG hervorgehoben hat.

Was zunächst die Hirnhäute betrifft, so sind die Dura und Arachnoidea oft etwas verdickt und getrübt. SCHOLZ und ZINGERLE erwähnen eine Verwachsung der Dura mit den Schädelknochen, was ich jedoch nie feststellen konnte. Ebenso fand ich nur einmal unter 24 Fällen die von ihnen hervorgehobene Pachymeningitis, es handelte sich hier um eine gewöhnliche Pachymeningitis haemorrhagica interna. Niemals ist mir eine stärkere Verwachsung der weichen Häute mit der Hirnrinde aufgefallen, was ich gegenüber SCHOLZ und ZINGERLE betonen möchte. Eine Vermehrung des Liquors im Subarachnoidalraum (Hydrocephalus externus) ist eine Ausnahme und kommt wohl nur bei älteren Kretinen infolge seniler Atrophie vor.

Die Größe und das Gewicht des Gehirns sind im Verhältnis zu der geringen Körperlänge der Kretinen recht bedeutend, jedenfalls ist keine stärkere Mikrozephalie vorhanden. v. WAGNER hat aus der von SCHOLZ aufgestellten Tabelle berechnet, daß das Durchschnittsgewicht des Gehirns bei 9 männlichen Kretinen 1266 g und das von 12 weiblichen Kretinen 1163 g betrug, was mit dem von WEISBACH angegebenen Normalgewicht für Deutschösterreicher (1265 und 1112 g) beinahe übereinstimmt. In meinem Material fand ich das Durchschnittsgewicht von 20 Gehirnen wie folgt (Normalgewichte nach MARSHALL):

Alter	Normal		Männliche Kretinen	Weibliche Kretinen
	männlich	weiblich		
20—40	1331	1199	1278	1285
40—70	1297	1205	1305	1255

Diese Zahlen sind recht hoch, zum Teil sogar höher als die normalen Durchschnittsgewichte, doch muß dabei berücksichtigt werden, daß das Gehirn samt den weichen Häuten gewogen wurde. Aber auch dann wird man in den Durchschnittszahlen keinen sehr erheblichen Unterschied gegenüber der Norm feststellen können. Immerhin möchte ich hervorheben, daß das Hirngewicht bei einem 30jährigen, einem 34jährigen und einem 47jährigen männlichen Kretinen nur 1180, 1170 und 1050 g betrug, bei einer Körpergröße von 130, 134 und 123,5 cm, ferner bei einer 40jährigen und einer 44jährigen weiblichen Kretinen nur 1185 und 1110 g, bei einer Körperlänge von 135 und 128 cm. Dies scheint doch darauf hinzuweisen, daß bei den ausgesprochenen Zwergkretinen das Gehirn im Wachstum ebenfalls zurückbleibt, während es bei geringerer Wachstumshemmung eine normale Größe erreichen kann oder sogar das Durchschnittsgewicht überschreitet. Das höchste Gewicht war in meinem Material 1505 g, 3 mal war das Gewicht zwischen 1400 und 1500 g, 5 mal zwischen 1300 und 1400 g, 5 mal zwischen 1200 und 1300 g, 4 mal zwischen 1100 und 1200 g und 2 mal zwischen 1000 und 1100 g. Ich gebe im folgenden noch eine kurze Übersicht über die 20 Gehirngewichte, geordnet nach der Körperlänge der betreffenden Kretinen.

1. 47jähr. Mann	123,5 cm	1050 g	11. 51jähr. Frau	142 cm	1275 g
2. 56 „ Frau	125 „	1260 „	12. 59 „ „	143 „	1280 „
3. 44 „ „	128 „	1110 „	13. 34 „ Mann	144 „	1485 „
4. 30 „ Mann	132 „	1180 „	14. 56 „ „	144 „	1432 „
5. 35 „ „	134 „	1170 „	15. 45 „ „	147 „	1505 „
6. 36 „ Frau	134 „	1310 „	16. 54 „ „	147 „	1320 „
7. 40 „ „	135 „	1185 „	17. 56 „ „	147 „	1290 „
8. 51 „ Mann	135 „	1210 „	18. 26 „ Frau	151 „	1360 „
9. 57 „ „	138 „	1065 „	19. 69 „ Mann	152 „	1470 „
10. 49 „ Frau	140 „	1350 „	20. 46 „ „	155 „	1400 „

Große Abweichungen in der Gestaltung des Gehirns kommen nicht vor. Nach B. NIÉPCE, SCHOLZ und ZINGERLE sollen Asymmetrien des Großhirns häufig sein, ferner haben sie mehrfach eine abnorme Kleinheit des Stirn- oder Scheitellappens gesehen. B. NIÉPCE bringt sogar die geringe Ausbildung der vorderen Hirnteile mit der niederen Stirn der Kretinen in Verbindung. Einige Autoren (MALACARNE, B. und A. NIÉPCE, BAYON, SCHOLZ und ZINGERLE) fanden auch das Kleinhirn im Vergleich zum Großhirn klein, nur einmal (SCHOLZ und ZINGERLE) war es groß, ebenso in dem Fall von VROLIK.

Was die Windungen des Großhirns betrifft, so werden sie bald als breit und spärlich, bald als schmal und zahlreich bezeichnet, ebenso sollen die Furchen bald seicht, bald sehr tief sein (SCHOLZ und ZINGERLE). Ich konnte niemals einen bestimmten Windungstypus feststellen, wenn auch in einzelnen Fällen die Gyri etwas plump aussahen. SCHOLZ und ZINGERLE fanden in einem Fall eine Mikrogyrie. Auf die Konsistenz der Hirnsubstanz, die bald als hart, bald als weich bezeichnet wird, kann man wohl keinen Wert legen, da sie von zuviel sekundären Faktoren abhängt, ebenso scheint mir die Angabe, daß die graue Substanz im Groß- oder Kleinhirn stärker entwickelt sei als die weiße (RÖSCH, WETZLER, SCHOLZ und ZINGERLE) auf sehr unsicheren Füßen zu stehen.

Als einen Befund, der in der Literatur außerordentlich häufig wiederkehrt (WALLMANN, GUGGENBÜHL, RÖSCH, NIÉPCE, STAHL, LOMBROSO, FERRUS, VIRCHOW, SCHOLZ und ZINGERLE) muß ich den Hydrocephalus internus erwähnen, der hauptsächlich die Seitenventrikel betrifft. In meinem Material war er jedoch nur in 11 von 23 Fällen vorhanden und ich kann also SCHOLZ und ZINGERLE nicht beistimmen, wenn sie behaupten, daß normale weite Ventrikel selten sind. Das Ependym hat hier und da eine etwas derbere Konsistenz als in der Norm, ich fand es aber nur in einem Fall (57jähr. Mann) granuliert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es irgendeinen charakteristischen Befund für das Kretinengehirn nicht gibt.

Die mikroskopische Erforschung des Kretinengehirns liegt noch sehr im Argen. WEYGANDT fand die Nißl'schen Granula in den Ganglienzellen der Großhirnrinde nicht deutlich darstellbar, ferner betont er namentlich die Länge der Spitzenfortsätze. Hier und da war Neuronophagie zu sehen, die Trabanzellen waren reichlich. BAYON untersuchte das Gehirn eines 86jährigen Kretinen und fand hier neben senilen Veränderungen namentlich sehr zahlreiche Corpora amylacea. Bei einem 25jährigen Kretinen zeigte das Gehirn kindliche Verhältnisse, die Riesenpyramidenzellen waren spärlich, das Tigroid war regelmäßig angeordnet, nur selten Randchromatolyse vorhanden. Pigment war nur in geringer Menge

in vereinzelt Riesenpyramidenzellen anzutreffen und die Dendriten waren kurz und plump. Der Länge der Spitzenfortsätze legt BAYON im Gegensatz zu WEYGANDT gar kein Gewicht bei.

Die neueren histologischen Untersuchungen von SCHOLZ und ZINGERLE ergaben diffuse Gewebsveränderungen vorwiegend in der Rinde des Großhirns, weniger in der des Kleinhirns. Die weiße Substanz war im großen und ganzen normal. In der ersten Gruppe der Veränderungen fanden sich regressive Verbildungen der Ganglienzellen, teils einfache Atrophie ohne deutliche Protoplasmastruktur mit weithin sichtbaren Fortsätzen und dunklen, länglichen Kernen, teils aber auch chronische Degeneration bis zum Übrigbleiben von amorphen Kern- und Zellresten mit angelagerten vermehrten Gliakernen. Stellenweise waren die Zellen stark vermindert und durcheinander gelagert. Eine bestimmte Lokalisation dieser Veränderungen nach Windungsgebieten ist nicht nachweisbar, der Grundtypus der normalen Rindenschicht ist überall vorhanden, weshalb eine normal angelegte Rinde von der Erkrankung betroffen sein muß.

In der zweiten Gruppe der Veränderungen sind die Ganglienzellen noch nicht zur völligen Reife gelangt. Die Zellen liegen zum Teil noch dicht beieinander in Gruppen oder Längsreihen oder sie bilden wie beim Embryo eine äußere Wucherungszone. Zweikernige Ganglienzellen und zwei dicht aneinander gelagerte Zellen als Teilungsprodukte einer Zelle sind vorhanden, ferner finden sich alle möglichen Übergänge von einfachen Körnerzellen zu reifen Elementen mit den verschiedensten Zellformen und undeutlichen Protoplasmafortsätzen. In einem Fall fehlten reife Ganglienzellen in der Fissura calcarina völlig, dagegen waren im Mark diffus verstreute Ganglienzellen erhalten geblieben. Im Kleinhirn sind die Purkinjeschen Zellen unregelmäßig verteilt, ferner sollen die charakteristischen Fortsätze dieser Zellen zum Teil fehlen, ebenso die Chromatinspindeln. Das gesamte Akustikussystem ist gut entwickelt, ebenso die Pyramidenbahn ganz intakt.

Die Markfaserung der Rinde ist überall hochgradig vermindert und rudimentär, die oberflächlichen Tangentialfasern spärlich, der Kaes-Bechterewsche Streifen fehlt vollkommen, der Baillargersche Streifen und das intraradiäre Flechtwerk ist viel faserärmer als in der Norm. Die Gliakerne sind vermehrt, der Faserfilz teilweise verdickt.

SCHOLZ charakterisiert diese Veränderungen als eine Mischung degenerativer Prozesse mit einer ausgesprochenen Entwicklungshemmung von variablem Verhältnis und Intensität und mit Hauptsitz in der Rinde. Die Veränderungen sollen denjenigen mancher Idiotengehirne ähnlich sein, bei denen auch gröbere, makroskopisch wahrnehmbare Destruktionen fehlen und eine Entwicklungshemmung vorliegt, die sich zeitlich auf die verschiedensten Entwicklungsstadien der Rinde beziehen kann. Der Kretinismus soll sich nach SCHOLZ nur dadurch von diesen Idiotieformen unterscheiden, daß er „auf eine bestimmte, allerdings noch nicht bekannte Ursache zurückzuführen ist, während bei den übrigen Idiotieformen die Ursache der Entwicklungshemmung und Wachstumsstörung im Gehirn eine verschiedenartige sein kann“.

Nach meinen eigenen Präparaten habe ich den Eindruck gewonnen, daß zwar manche der von SCHOLZ beschriebenen Veränderungen in den Gehirnen von Kretinen vorkommen und daß namentlich bei älteren Kretinen atrophische und degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen häufig sind, ich glaube aber, daß sie zum Teil begleitenden Krankheiten ihre Entstehung verdanken, denn nur so erklärt sich ihre außerordentliche Variabilität und Inkonstanz. Die Veränderungen, welche SCHOLZ als Zeichen einer mangelhaften Reifung deutet, konnte ich bis jetzt nicht auffinden, z. B. sah ich bei dem 19jährigen sehr typischen Kretinen keine äußere Wucherungszone und auch keine besonders dichte Lagerung der Zellen. Die paarig aneinanderliegenden Zellen und die zweikernigen Ganglienzellen trifft man auch in Gehirnen von Nichtkretinen. Jedoch möchte ich mir kein endgültiges Urteil erlauben, da es mir nicht möglich war, meine Kretinengehirne in der nötigen Ausdehnung zu untersuchen. Eine neurologische Spezialuntersuchung, welche nicht bloß die Zytoarchitektonik nach den BRODMANNschen Grundsätzen zu berücksichtigen, sondern auch die Hirnrinde mit den modernen histologischen Methoden zu durchforschen hätte, ist jedenfalls ein dringendes Bedürfnis, denn bevor diese Aufgabe durchgeführt ist, werden wir in den Bau des Kretinengehirns keinen klaren Einblick haben und nicht das Wesentliche vom Unwesentlichen scheiden können.

Rückenmark. Das Rückenmark ist nach BAYON klein und wird von älteren Autoren (ACKERMANN, B. NIËPCE, EULENBERG und MARFELS) als atrophisch, auffallend dünn, wie zusammengepreßt beschrieben. Nach meinen Erfahrungen fehlen aber gröbere Veränderungen. Mikroskopisch scheint das Rückenmark der Kretinen noch nie genau untersucht worden zu sein. Ich fand in einem Fall bei einer 36jährigen Kretinen die Ganglienzellen der Vorderhörner auffallend klein, auch enthielten sie zahlreiche gelbe Pigmentkörner. Vor allem fiel mir die geringe Größe der Nißlschen Schollen auf, sie waren aber regelmäßig verteilt und von einer Zerstäubung des Tigroids in feinste Körnchen, wie sie ISENSCHMID bei thyreoidektomierten Tieren fand, war hier nicht die leiseste Andeutung zu sehen. Auch die Kerne der Ganglienzellen wichen von der Norm nicht ab.

Periphere Nerven. LANGHANS, der die peripheren Nerven außerordentlich gründlich untersuchte, fand bei einem Fall von Kretinismus die gleichen, nur weniger starken Veränderungen wie bei der Kachexia thyreopriva, d. h. herdförmige endoneurale Wucherungen und blasige Zellen. Er selbst aber erkannte bald darauf, daß die ersten Veränderungen mit dem Kretinismus und der Kachexia thyreopriva nichts zu tun haben, sondern normale Bildungen sind. Bemerkenswert ist das Vorkommen einer Neurofibromatose bei 2 Fällen von SCHIFFNER.

13. Muskulatur.

LANGHANS gibt an, daß bei Kretinen die Muskeln sehr blaß und stark verfettet sein können, er fand aber diese Veränderungen nur bei 2 von 6 Kretinen. Die Verfettung war feintropfig und gleichmäßig verteilt und LANGHANS ist geneigt, sie auf die niedere Temperatur und die mangelhafte Oxydation der Kretinen zurückzuführen, er vermutet aber auch toxische Einflüsse und eine Einwirkung der Anämie. BAYON und SCHOLZ konnten diesen Befund nicht erheben, während SURBEK ihn bei einem Fall bestätigt fand. In einem Fall von SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER enthielt die Skelettmuskulatur nur schmale Muskelbündel mit deutlicher Querstreifung, aber stark vermehrten Sarkolemmkernen. Bei einem kretinösen Hund war die Muskulatur normal.

Ich fand die Muskelfasern meistens gut erhalten, mit deutlicher Querstreifung, hier und da freilich etwas atrophisch, mit vermehrten Sarkolemmkernen. Die gleichmäßige feintropfige Verfettung war wie in den LANGHANSschen Fällen vorhanden und bei einem 57 jähr. Kretinen hatte sich auch feinkörniges, braunes Pigment um die Sarkolemmkerne angesammelt. Die Verfettung ist aber oft sehr gering und übersteigt nicht das Maß, das man bei der großen Mehrzahl der Leichen in den Muskeln findet (SURBEK). Stärkere Grade der Verfettung dürften am ehesten von der Anämie der Kretinen oder von dem allgemeinen Ernährungszustand abhängen. Jedenfalls scheint es mir nicht möglich, von diesen geringen Muskelveränderungen die Langsamkeit und Schwäche der Bewegungen der Kretinen herzuleiten, wie dies LANGHANS getan hat.

LANGHANS untersuchte auch die sensiblen Endorgane in den Muskeln der Kretinen, die Muskelspindeln und fand in ihnen eine Einengung des zentralen Lymphraumes durch abgeblätterte innere Lamellen, körnige Muzinausscheidung und endlich ein fast solides, bindegewebiges Feld in der Mitte der Spindel, in welchem die Muskelfasern und Nerven eingebettet waren. LANGHANS läßt es aber unentschieden, ob diese Veränderungen für die Kretinen charakteristisch sind. Interessant ist immerhin das Vorkommen von Muzin, welches vielleicht auf eine gewisse Stoffwechselerkrankung hinweist und mit ähnlichen Beobachtungen bei der kongenitalen Athyreosis übereinstimmt.

14. Skelett.

Bei der Besprechung des Kretinenskeletts haben wir die allgemeinen Wachstumsstörungen und die endgültige Form der einzelnen Skelettbestandteile auseinander zu halten. Erstere seien zuerst besprochen, da sie vielfach auch für die Gestaltung des Kretinenhabitus bestimmend sind.

Daß der endemische Kretinismus mit einer mehr oder minder starken Hemmung des allgemeinen Körperwachstums verbunden ist, wurde schon oben hervorgehoben. Diese Hemmung findet am Skelett ihren greifbarsten Ausdruck, weshalb denn auch schon frühzeitig versucht wurde, ihre Natur aufzuklären. Leider wurde die Forschung durch VIRCHOW, der im Jahre 1856 ein chondrodystrophisches Kind für einen neugeborenen Kretinen hielt, auf Jahrzehnte hinaus auf eine falsche Fährte gelenkt, indem VIRCHOW die bei diesem Kind gefundene Synostose der Schädelbasisknochen für den Mittelpunkt der ganzen Störung hielt und namentlich die tiefe Lage der Nasenwurzel mit ihr in Verbindung brachte. Ferner zog er aus seinen Untersuchungen den wichtigen Schluß, daß „die Schädeldeformitäten keineswegs immer auf primäre Hirnanomalien bezogen werden können, sondern häufig einen selbständigen Charakter haben und ihrerseits die Gehirnentwicklung bestimmen“.

Daß aber VIRCHOW keineswegs apodiktisch die prämatüre Synostose der Schädelknochen als notwendiges Merkmal des Kretinismus hinstellte, geht aus zwei Bemerkungen in derselben Abhandlung hervor: „Nicht bei jedem Kretin existiert diese Art der Veränderung“ und „ich sehe es noch immer nicht für ausgemacht an, daß die Synostose eine notwendige Bedingung des Kretinismus sei“. Auch später (1883) hat sich VIRCHOW dagegen verwahrt, daß er den Kretinismus ausschließlich aus dieser Synostose erklärt habe. Immerhin hat seine Lehre so stark nachgewirkt, daß z. B. H. BIRCHER einen Fall von Zwergwuchs wegen der offenen Epiphysenfugen nicht zum Kretinismus rechnen wollte.

Die Sachlage wurde erst endgültig geklärt, als die Chondrodystrophia foetalis als eigenes Krankheitsbild aufgestellt und die Zugehörigkeit des VIRCHOWschen neugeborenen Kretinen zu dieser Art von Wachstumsstörung dargetan war (WEYGANDT, BAYON 1904). Aber schon

lange vorher hatten eine ganze Anzahl von Beobachtungen gezeigt, daß die Wachstumshemmung des endemischen Kretinismus nicht auf einer prämaturen Synostose beruhen kann. Schon vor der VIRCHOWSchen Mitteilung hatten STAHL und B. NIÉPCE das Offenbleiben der Synchrondrosis sphenooccipitalis an Schädeln von erwachsenen Kretinen beschrieben und dasselbe fanden später HIS und KLEBS. Bei dem Fall von HIS waren zudem trotz seines verhältnismäßig hohen Alters (58 Jahre) die Knorpelfugen noch fast in allen Extremitätenknochen erhalten oder nur in beginnender Verknöcherung begriffen. Ferner sprach der Fall von HANAU (16jähriger Kretin mit Zwergwuchs), bei welchem die Epiphysenscheiben der Extremitätenknochen noch völlig knorpelig waren, gegen eine prämatüre Synostose und ähnlich lagen die Verhältnisse in dem Fall von ZIEGLER. während der Fall von DOLEGA wahrscheinlich nicht zu der endemischen Form des Kretinismus gehört. Der Fall von H. BIRCHER (18jähr.) ist schon oben erwähnt. Aber diese Beobachtungen vermochten die nun einmal eingefleischte Lehre von der prämaturen Synostose nicht zu erschüttern.

Ein größeres Beweismaterial brachte LANGHANS (1897) zusammen, der an Hand von 5 Fällen die Behauptung aufstellte, daß bis jetzt bei keinem Kretinen eine vorzeitige Verknöcherung irgendeiner Knorpelfuge nachgewiesen sei. — „Die knorpelig vorgebildeten Knochen wachsen sehr langsam in die Länge, die Epiphysen bleiben niedrig, die Ossifikation

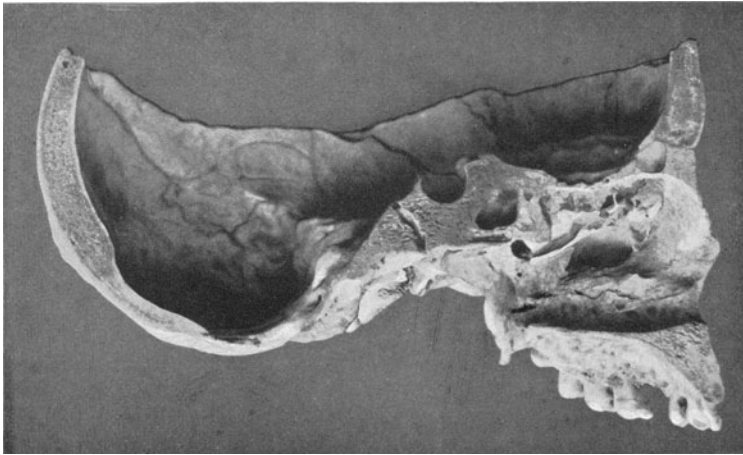


Abb. 120. Schädelbasis eines 25jährigen Kretinen mit erhaltener Synchrondrosis spheno-occipitalis. Clivus sehr kurz und steil. Sella turcica weit.

schreitet sehr langsam fort, die Ossifikationskerne in den Epiphysen treten sehr spät auf und die Epiphysenscheiben erhalten sich lange über den normalen Termin hinaus.“ Noch bei einem 45jährigen Kretinen waren Reste der Epiphysenscheiben nachweisbar und bei anderen Kretinen, deren Knorpelfugen bereits verknöchert waren, war der quere Knochenbalken, der an die Stelle der Knorpelscheibe tritt, stärker ausgesprochen als bei normalen Individuen. Das periostale Wachstum ist nach LANGHANS nicht wesentlich gestört.

Drei weitere Fälle von gänzlicher oder teilweiser Persistenz der Knorpelfugen bei erwachsenen Kretinen wurden von BAYON beschrieben, und auch BREUS und KOLISKO, die einige Kretinenskelette untersuchten, erwähnen zum Teil erhaltene Knorpelfugen. Niemals aber waren alle Knorpelfugen bis ins höhere Alter erhalten.

Ergänzt und bestätigt wurden die LANGHANSschen Befunde durch HOFMEISTER, v. WYSS und DIETERLE, welche auf röntgenologischem Wege die Hemmung in der Verknöcherung des knorpeligen Skeletts, namentlich auch das verspätete Auftreten der Knochenkerne und das langsamere Verschwinden der Epiphysenscheiben feststellen konnten, wobei freilich der Unterschied gegenüber der Norm bei kindlichen Kretinen nur wenige Jahre beträgt. DIETERLE ist der Meinung, daß das Verhältnis zwischen Epiphysenverknöcherung und Längenwachstum der Norm parallel gehe und daß auf diese Weise ein geringer Grad von proportioniertem Zwergwuchs entstehe, während nach E. BIRCHER die Wachstumsstörung eine unregelmäßige ist, indem die Knochenkerne der Epiphysen und Gelenkgegenden der oberen Extremität eine stärkere Hemmung in ihrem Auftreten und Wachstum erfahren als diejenigen der unteren Extremität. Die Störung wird im allgemeinen mit zunehmendem Alter stärker, hält jedoch bei der oberen Extremität nicht lange über das 25. Lebensjahr

jahr an und scheint bei der unteren noch früher aufzuhören. In bezug auf die Schädelbasis nimmt E. BIRCHER merkwürdigerweise immer noch die Möglichkeit einer prämaturnen Synostose an, wenn er auch sonst die Hemmung der endochondralen Ossifikation zugibt. LÄWEN sah eine ganz unregelmäßige Verknöcherung des knorpeligen Femurkopfes.

Weiteres Material aus dem Berner Institut, welches von meinem Schüler STOCCADA und von mir anatomisch bearbeitet wurde, gibt der LANGHANSschen Behauptung von der verzögerten Ossifikation neue Beweiskraft. STOCCADA fand die Synchondrosis sphenoccipitalis nach dem 23. Jahr bei 9 von 15 Fällen erhalten (Abb. 120), während sie normalerweise um das 20. Jahr herum verschwindet. Einmal war sie sogar bei einem 57 jährigen Manne noch unverknöchert. Im allgemeinen bleibt sie jedenfalls länger und öfters erhalten als die Knorpelfugen der Extremitätenknochen, woraus sich eine gewisse Ungleichmäßigkeit in der Wachstumsstörung ergibt. Auch an den einzelnen Knorpelfugen der Extremitätenknochen kommen ungleichmäßige Hemmungen vor, z. B. fand ich bei einem 34 jähr. Kretinen in der Tibia die untere Epiphysenscheibe vollständig, die obere hingegen nur teilweise erhalten, während in der Norm die untere zuerst verknöchert.

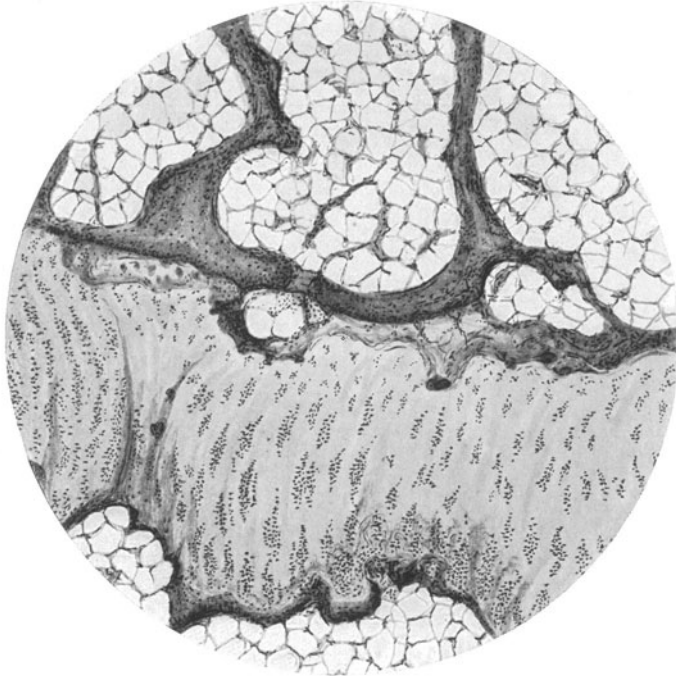


Abb. 121. Untere Femurepiphyse eines 30jährigen Zwergkretinen. Die Knorpelscheibe ist auf beiden Seiten größtenteils durch einen queren Knochenbalken begrenzt. Auf der Seite gegen die Diaphyse (oben) fehlen die primitiven Markräume ganz. (Leitz-Obj. 3, Ok. 1.)

tätenknochen kommen ungleichmäßige Hemmungen vor, z. B. fand ich bei einem 34 jähr. Kretinen in der Tibia die untere Epiphysenscheibe vollständig, die obere hingegen nur teilweise erhalten, während in der Norm die untere zuerst verknöchert.

Die mikroskopische Untersuchung der erhaltenen Knorpelfugen zeigt bei normaler Verkalkung der Interzellulärschubstanz eine verminderte Knorpelzellwucherung, wobei die Zellsäulen spärlicher und kürzer sind als normal und stellenweise sogar fehlen. Daß die Knorpelwucherung ungenügend ist, ergibt sich daraus, daß auch bei völliger, allerdings verspäteter Ossifikation die Körperlänge mehr oder weniger unter der Norm bleibt. Ganz besonders aber tritt die geringere Zahl und unregelmäßige Anordnung der primitiven Markräume hervor. Es liegt also hauptsächlich eine Insuffizienz des Markes bei der Zerstörung des Knorpels vor, was sich oft darin äußert, daß trotz gewucherter Knorpelzellen ein kontinuierlicher, knöcherner Querbalken (Abb. 121) sich auf beiden Seiten an die Knorpelscheibe anlegt (STOCCADA). Die Verkalkung des neugebildeten Knochens ist ganz normal, von einer „verzögerten Kalzifikation von osteoidem Gewebe“ (E. BIRCHER) ist keine Rede. Die histologischen Veränderungen sind also denjenigen der spontanen und operativen Athyreosis durchaus analog.

LANG fand im Femurkopf eines 10jährigen Kretinen innerhalb des Knorpels Verflüssigungslücken mit Schleimanhäufung und Felder von stärkerer Basophilie der Grundsubstanz mit Faserungszügen und Vergrößerung der Knorpelzellen. Die schleimige Erweichung kommt in gleicher Weise auch bei der Athyreose vor (s. dort).

Übrigens ist die Wachstumshemmung nicht bloß an den knorpelig vorgebildeten Knochen bemerkbar, sondern sie äußert sich auch an den bindegewebig vorgebildeten Knochen, z. B. in dem verzögerten Verschuß der großen Fontanelle (DIVIAK und v. WAGNER, SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER) und in der verhältnismäßig häufigen Persistenz der Frontalnaht (STAHL, LOMBROSO, WALLMANN, BAYON, ZIEGLER, SCHOLZ). Ich selbst fand bei einem 69jährigen Kretinen noch Überreste dieser Naht. Auch sind in den Schädelnähten auffallend oft Zwickelbeine (Ossa Wormiana) gefunden worden (WENZEL, IPHOFEN, RÖSCH, STAHL, B. NIËPCE, LOMBROSO, WALLMANN, BAYON, SCHOLZ), was wohl ebenfalls auf verspäteten und unregelmäßigen Nahtschluß hindeutet. Eine Synostose der Nähte des Schädeldaches ist hingegen selten (VROLIK, LOMBROSO). VIRCHOW hat übrigens für die Verkürzung der Schädelbasis auch eine Synostose der oberen Schädelnähte, besonders der Kranznaht, verantwortlich gemacht, was aber nach meinen Erfahrungen bei jüngeren Kretinen äußerst selten vorkommt.

Damit kommen wir zu den Formverhältnissen der Kretinenknochen. Sie haben namentlich durch SCHOLZ, E. BIRCHER und FINKBEINER eine sehr eingehende Bearbeitung gefunden und ich gebe zuerst in Anlehnung an diese und an ältere Autoren eine kurze Übersicht über die einzelnen Skelettbestandteile.

Schädel. Wie schon ACKERMANN, der die 3 Schädel von MALACARNE nachuntersuchte, und die Gebrüder WENZEL erkannt haben, findet sich die regelmäßigeste Veränderung an der Schädelbasis, im Bereiche des sog. Grundbeins (Keilbeinkörper und basilärer Teil des Hinterhauptbeins). Das Os basilare mit dem Clivus Blumenbachii zeichnet sich durch seine steile Stellung und seine Kürze aus (Abb. 120). Es ist zwar übertrieben, wenn ACKERMANN schreibt, daß das Foramen magnum occipitale in einer vertikalen Ebene liege, aber tatsächlich ist es ziemlich stark nach vorne geneigt und auch die Gelenkflächen des Hinterhauptbeins zeigen diese schiefe Stellung. Die Steilheit des Clivus wird auch von IPHOFEN und WALLMANN erwähnt. SCHOLZ findet sie bei 35,7% seines Schädelmaterials. Auch VIRCHOW hat die größere Kürze und stärkere Biegung der Schädelbasis hervorgehoben und E. BIRCHER findet sie im Röntgenbilde bestätigt. Ebenso ist in STROCCADAS Material das steile Aufsteigen des Clivus vom Foramen occipitale zur Sella turcica sehr deutlich und in einem seiner Fälle war sogar der Clivus nach hinten konvex, wodurch dann der Höcker über dem Canalis hypoglossi stark vorspringt. STROCCADA fand auch die Entfernung zwischen dem vorderen Rand des Foramen occipitale und der Synchrondrosis oder Synostosis spheno-occipitalis stets verkürzt und ebenso mit Ausnahme eines einzigen Falles die Distanz zwischen dem vorderen Rand des Foramen occipitale und der Sattellehne oder dem Tuberculum ephippii, so daß also nicht bloß der Basilartheil des Hinterhauptbeines, sondern auch der Keilbeinkörper fast immer verkürzt ist.

Diese Verkürzung ist die Folge der schon erwähnten Ossifikationshemmung in den Knorpelfugen der Schädelbasis, und zwar hauptsächlich in der Synchrondrosis spheno-occipitalis, welche normalerweise erst um das 20. Jahr verschwindet, während die Synchrondrosis intersphenoidalis, welche normalerweise schon zur Zeit der Geburt verknöchert, an der Wachstumsstörung wohl wenig beteiligt ist. Wenigstens fand ich sie bei den Berner Kretinenschädeln niemals erhalten. Hingegen möchte ich noch erwähnen, daß in einem Fall von BAYON (56jähriger Mann) die Synchrondrosis interoccipitalis ant., die normalerweise im 2. Lebensjahr verschwindet, noch erhalten war und daß auch ein Schädel der Berner Sammlung (24jähr. Kretin, von KLEBS und LANGHANS beschrieben) nicht bloß diese Knorpelfuge, sondern auch noch die Synchrondrosis interoccipitalis post. beiderseits offen zeigt. Also dürften auch hier beträchtliche Wachstumshemmungen vorkommen. Daß dadurch auch das Foramen occipitale enger sein wird als normal, ist ohne weiteres begreiflich.

Was im übrigen die Form des Schädeldaches betrifft, so haben WENZEL und IPHOFEN die Breite des Schädels hervor, und auch SCHOLZ und WAGNER v. JAUREGG geben an, meistens Brachycephalie gefunden zu haben. Immerhin kommt nach ihnen auch Dolichocephalie vor, ebenso hatte ein 69jähriger Halbkretin des Berner Materials einen ausgesprochenen Langschädel. Das Schädeldach ist meistens flach und niedrig. Asymmetrien sollen häufig vertreten sein (IPHOFEN, DEMME, STAHL, LOMBROSO, SCHOLZ, FINKBEINER), ich fand sie aber an den Berner Kretinenschädeln selten und sehr wenig ausgesprochen und auch KLEBS erwähnt, daß in Bern deforme Schädel bei Kretinen spärlich und bei Nichtkretinen häufig vertreten seien. Ebenso vermüßte ich das steile und flache Hinterhaupt, das FINKBEINER aus den Literaturangaben heraus konstruierte. Die meisten Forscher (STAHL, B. NIËPCE, LOMBROSO, SCHOLZ) nennen den Kretinenschädel dick und hart, auch soll die Diploe manchmal fehlen und LOMBROSO erwähnt innere Exostosen. Letztere sah ich nur ein einziges Mal und nur in der Minderzahl meiner Fälle war das Schädeldach durch besondere Dicke ausgezeichnet. Auf den Zustand der Nähte wurde schon oben hingewiesen.

Ferner verdient die Weite der Sella turcica eine besondere Erwähnung (B. NIÉPCE, BAYON). SCHOLZ fand sie freilich nur in 16% seiner Fälle, in meinen Protokollen ist sie jedoch sehr oft erwähnt, was durchaus mit der sehr häufigen Vergrößerung der Hypophyse übereinstimmt. Ich bin deshalb überzeugt, daß die Erweiterung der Sella turcica nichts anderes als eine Anpassung des wachsenden Schädels an die hyperplastische Hypophyse ist.

Die von VIRCHOW bemerkte mehr quere Stellung der Felsenbeine fand ich bestätigt, sie kommt aber auch bei brachycephalen Nichtkretinen in demselben Grade vor. Sie scheint mir einfach dadurch zustande zu kommen, daß bei der mangelhaften Streckung der Pars basilaris des Os occipitale das Felsenbein mehr lateralwärts als nach hinten wächst. Ebenso hängt die Schmalheit der großen Keilbeinflügel und die nach vorn gerichtete Stellung der Processus pterygoidei (VIRCHOW) von der Kürze des Keilbeinkörpers ab.

An der Bildung des Gesichtsschädels fällt vor allem die Breite und tiefe Lage der Nasenwurzel (WENZEL) auf, welche eine unmittelbare Folge der Verkürzung der Schädelbasis ist und mit welcher auch das breite interorbitale Septum übereinstimmt. WAGNER v. JAUREGG erklärt letzteres Merkmal durch die Verbreiterung des Siebbeins und meint, daß vielleicht myxödematöse Schwellungen der Schleimhaut der Siebbeinzellen den Knochen in die Breite treiben. Dies scheint mir aber deshalb unwahrscheinlich zu sein, weil die Breite des interorbitalen Septums beim kindlichen Kretinen schon vor der Bildung der

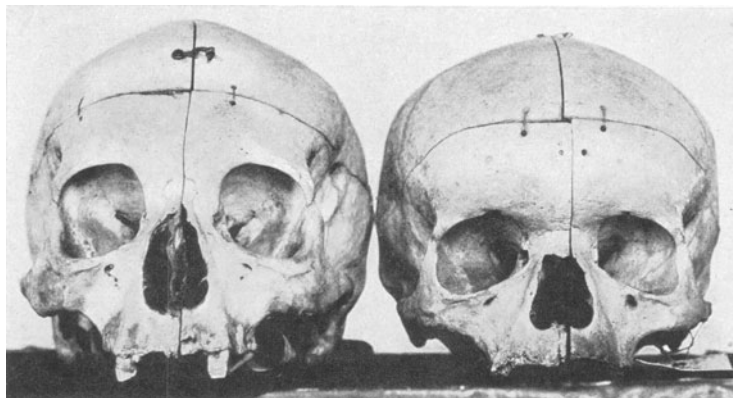


Abb. 122. Zwei Kretinenschädel mit sehr breiter, eingezogener Nasenwurzel.

Siebbeinzellen wahrnehmbar ist. Vielleicht wächst das knorpelige Siebbein, welches bei der Verkürzung des Schädelgrundes zu wenig nach vorne rückt, um so stärker in die Breite was an die Gesichtsbildung des kleinen Kindes erinnert. Nach VIRCHOW steht das Siebbein auch besonders tief.

Im übrigen ist die knöcherne Nase breit und kurz, die Gesichtsbreite übertrifft die Gesichtshöhe (Abb. 122) bedeutend (Chamäprosope nach SCHOLZ und FINKBEINER), weil der Oberkiefer eine sehr geringe Höhe besitzt (WAGNER v. JAUREGG). Damit ist bei den höheren Graden von Kretinismus fast immer eine Prognathie (Abb. 123) verbunden, die auch die Gebrüder WENZEL wahrgenommen haben und die seither von den meisten Forschern bestätigt worden ist. Sie ist nach VIRCHOW die unmittelbare Folge der Verkürzung und kyphotischen Krümmung der Schädelbasisknochen, besonders der sphenoidalen Kyphose. Nicht selten überragen die Zähne des Oberkiefers die des Unterkiefers. Betreffs der anthropologischen Auswertung der Schädelmessungen verweise ich auf SCHOLZ und FINKBEINER. Letzterer deutet die am Schädel vorhandenen Merkmale als primitiv und findet am Gesicht geradezu eine Fülle solcher Merkmale, man wird aber zugeben müssen, daß zum mindesten die Verkürzung der Schädelbasis und die von ihr abhängigen Formveränderungen, sowie die Weite der Sella turcica sich am ungezwungensten durch endokrine Einflüsse erklären lassen.

Rumpfskelett: Merkwürdig wenig Interesse hat die Wirbelsäule bei den Bearbeitern des Kretinenskeletts gefunden und doch bietet gerade sie Eigentümlichkeiten dar, welche für die Pathogenese des Kretinismus von Wichtigkeit sind.

Die Gebrüder WENZEL meinen, daß der Brustteil der Wirbelsäule mehr oder weniger nach vorne falle, der unterste Teil nebst dem Becken hingegen nach hinten vorstehe, so daß das Kreuzbein mehr wagrecht liege. Sie führen aber diese Anomalie mit Recht nicht auf einen Fehler im Knochenbau, sondern auf die Schwäche der Muskulatur zurück. H. BIRCHER

erwähnt eine Verkürzung der Wirbelsäule, geht aber nicht auf ihr Wesen ein. Einzig STOCADA weist auf die auffallende Kürze der Wirbelkörper hin, die in einem drastischen Mißverhältnis zur Dicke der Zwischenwirbelscheiben steht, und zwar in der Weise, daß letztere manchmal beinahe die Höhe der Wirbelkörper erreichen, und viel dicker sind als in der Norm. Dies ist wohl der unzweideutigste Beweis für die Hemmung der Knochenbildung bei fortgesetzter Knorpelwucherung, wobei freilich letztere doch nicht die mangelhafte Verknöcherung auszugleichen vermag und deshalb auch die ganze Wirbelsäule abnorm kurz bleibt. Ich habe dieses ungenügende Längenwachstum der Wirbelkörper bei allen meinen Kretinensektionen gefunden. Am Sakrum äußert es sich hier und da durch ungenügende Verschmelzung der einzelnen Wirbel (BREUS und KOLISKO, eigene Beobachtung).

Die Rippen fanden die Gebrüder WENZEL bei einigen Kretinen mehr in die Länge gezogen, weniger reifartig, wodurch der Brustraum von vorn nach hinten tiefer, von den Seiten her jedoch etwas enger werden soll. Mir sind irgendwelche Besonderheiten nicht aufgefallen, außer daß die Rippen meistens sehr schlank sind.

Das Sternum ist sehr kurz (SCHOLZ). Oft findet man in seinem Innern noch Überreste der Knorpelfugen, und zwar nicht bloß zwischen Manubrium und Corpus und letzterem und dem Processus xiphoideus, sondern auch zwischen den Segmenten des Corpus (LANG-

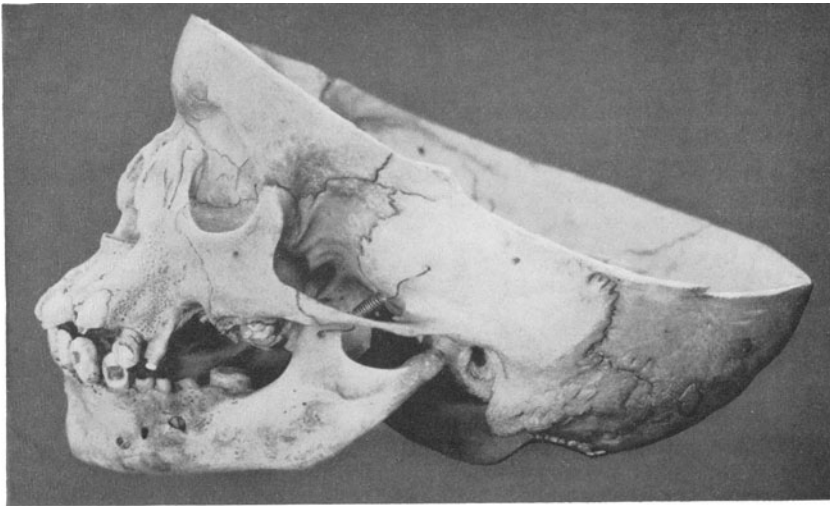


Abb. 123. Schädel eines 24jährigen Kretinen. Starker Prognathismus.

HANS, BAYON, STOCADA, eigene Beobachtungen), welche in der Norm mit dem Abschluß des Wachstums verschmelzen. Der Processus xiphoideus kann beim Erwachsenen noch ganz aus Knorpel bestehen (BAYON).

Obere Extremitäten. Am Schultergürtel ist die Skapula relativ groß und von ansehnlicher Breite, mit mächtig entwickelter Spina, eine Scapula scaphoidea ist häufig (FINKBEINER). LANGHANS fand das Akromion zum Teil noch knorpelig, BAYON den Processus coracoideus und den medialen Rand des Körpers. Ich fand bei einem 57jährigen Manne noch das Akromion und den Processus coracoideus durch Knorpel mit der übrigen Scapula verbunden, ebenso den medialen Rand knorpelig. Die Klavikula ist dünn, stark gekrümmt und hat einen rundlichen Querschnitt (FINKBEINER), ihre Enden können beim Erwachsenen auch noch knorpelig sein (BAYON).

Am Humerus ist der Kapitodiaphysenwinkel verkleinert, so daß der Kopf tief steht und die Tuberkula heraufrücken. E. BIRCHER nennt diese Deformität Humerus varus, FINKBEINER hingegen schlägt die entschieden bessere Bezeichnung Axilla vara vor. Als weitere Merkmale nennt er die Kürze, den hohen Längen-Dickenindex, den altertümlichen Kubitalwinkel, die hochgradige Torsion.

An der Ulna sind nach demselben Beobachter nur wenige typische Merkmale vorhanden, nämlich verhältnismäßig breite Epiphysen, hoher Längen-Dickenindex, geringe Crista, mäßige Platolone, ziemlich starke Knickung, beträchtliche Olekranonhöhe, Schiefstellung der radialen Gelenkhälfte am Processus coronoides, während der Radius sich durch geringe Länge, bedeutende Dicke, hohe Crista, meist starke Krümmung, große distale Breite und

nicht selten durch Verschiebung der Tuberositas gegen die Crista hin auszeichnet. An der zu kurzen Hand sind die Karpalknochen in proximal-distaler Richtung verkürzt, der 3. Strahl ist länger als der 2.

Untere Extremitäten. Das Becken der Kretinen ist klein, allgemein verengt (P. MÜLLER, H. BIRCHER, BERNARD, BREUS und KOLISKO, SCHOLZ). BREUS und KOLISKO, BERNARD, BAYON, STOCCADA weisen darauf hin, daß die Knorpelfugen in der Gegend des Hüftgelenkes noch erhalten sein können oder daß sich dort nach der Verknöcherung eigentümliche Wülste bilden (Abb. 124), ferner kann der Knorpel an der ganzen Crista ilei erhalten bleiben (LANGHANS, BAYON, STOCCADA, eigene Beobachtungen). BREUS und KOLISKO

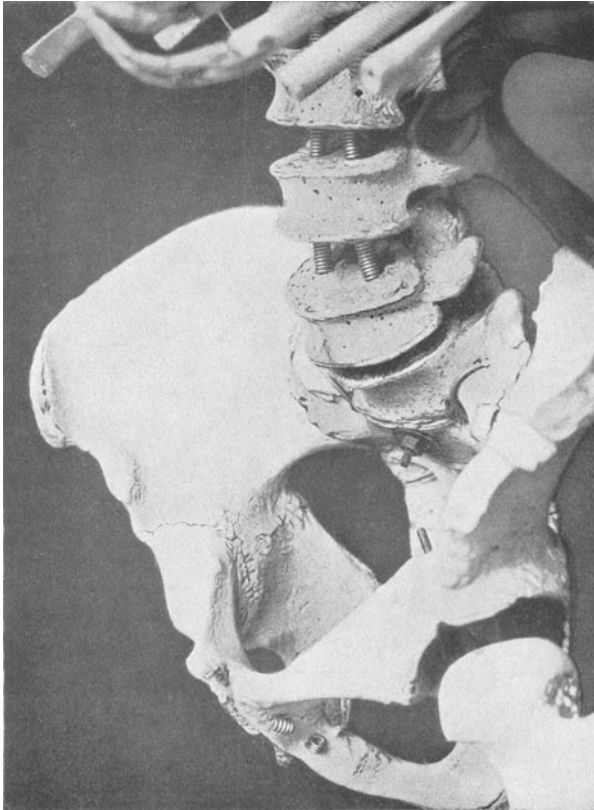


Abb. 124. Becken eines 57jährigen Kretinen. Knorpelfugen zum Teil noch erhalten, mit knöchernen Wülsten. Knorpel der Crista ilei noch erhalten.

betonen jedoch ausdrücklich, daß das Becken der Kretinen keinen infantilen Habitus besitzt, sondern in allen Wachstumsjahren trotz der Hemmung noch fortgewachsen ist. Der Querdurchmesser soll ziemlich beträchtlich, die Neigung nach vorne stark sein, das Promontorium steht meist niedrig und das Kreuzbein ist in querer und namentlich sagittaler Richtung stark gekrümmt (BREUS und KOLISKO). FINKBEINER fügt als weitere Merkmale hinzu: Auffallend geringer Breiten- und Querdurchmesser, enger Angulus pubis, schwach quere Form des Beckeneinganges und schwach längsovale Form des Ausgangs. Eine besondere Steilheit der Beckenschaukeln fehlt.

Am Femur soll der Kopf nach KLEBS, H. BIRCHER, SCHOLZ meist niedrig und abgeplattet sein, was LANGHANS jedoch nur einmal bei einem 60jährigen Kretinen fand. Der Schenkelhals ist kurz (LANGHANS, BAYON, SCHOLZ), BAYON bezeichnet ihn auch als dick. E. BIRCHER beschreibt die Coxa vara cretinosa und führt auf sie den watschelnden Gang der Kretinen zurück. Im Wachstumsalter sind erst ihre Anfänge bemerkbar,

erst vom 3. Dezennium an wird sie stärker ausgesprochen, findet sich aber auch dann nicht bei jedem Fall. Neben der Abwärtsbiegung des Schenkelhalses war an BIRCHERS Sektionspräparaten auch die Rückwärtsbiegung mit Konvexität nach vorn zu sehen. BIRCHER führt diese Deformation auf eine Epiphysenverschiebung durch Belastung infolge des verzögerten Knochenwachstums zurück, während FINKBEINER sie in den höheren Graden durch eine gleichzeitige Rhachitis erklärt und sie sonst als Atavismus auffaßt. Es scheint mir aber sehr wohl möglich, daß die Belastung bei länger bestehender knorpeliger Epiphysenscheibe den Schenkelkopf allmählich nach unten verschiebt, besonders wenn man an die oben erwähnten Knorpelveränderungen im LANGSchen Fall denkt. Im übrigen soll das Femur der Kretinen nach FINKBEINER nur geringe Abweichungen von der Norm aufweisen, nämlich zu großen Kopf, zu breite, weit nach hinten und vorn ausladende Kondylen, typische Sagittalkrümmung und leichte Valgusform, sehr kurzen Hals mit geringem Neigungswinkel bei hoher Torsion, selten ganz fehlenden Trochanter III.

Die Patella ist ziemlich klein und breitoval (FINKBEINER).

Die Tibia ist durch geringe Länge und mächtige Dicke ausgezeichnet bei fast rundem Querschnitt, bedeutender Epiphysenbreite und normalen Krümmungen. An der ziemlich starken Fibula findet man einen breiten Malleolus, ansehnlich entwickelte Kanten und eine leichte Transversalkrümmung. Der Fuß ist kurz und breit, ziemlich hoch, mit ziemlich langem Tarsus (FINKBEINER). Nach E. BIRCHER ist die Verknöcherung des Fußes im Vergleich mit derjenigen der Hand viel früher abgeschlossen.

Werfen wir noch einen Rückblick auf das Extremitätenskelett, so stoßen wir auf gewisse widersprechende Angaben. Während z. B. KLEBS, PALTAUF, KAUFMANN die langen Knochen der Kretinen als plump bezeichnen, meint LANGHANS, daß sie im großen und ganzen wohl proportioniert aussehen und zum Teil eher schlank als plump zu nennen sind (Abb. 125). Auch BAYON sagt, daß sie zart gebaut sind. E. BIRCHER spricht von häufig sehr grazilen, aber dabei doch plumpen Knochen!

FINKBEINER unterscheidet einen grazilen und einen massiven Skelettypus, der erstere ist häufiger und bei beiden Geschlechtern gleich verteilt. Lange Zeit offenbleibende Epiphysenfugen ergeben deutliche Anklänge an infantile und athyreotische Zustände. Der seltenere massive Typus, der beim weiblichen Geschlecht noch nicht gefunden wurde, wird von FINKBEINER als Altersform aufgefaßt, er soll an die Chondrodystrophie erinnern und einen durchaus rassenmäßigen Eindruck machen. Nach FINKBEINER'S Darlegungen zeigen die Kretinen in ihrem Knochenbau nicht selten auch rachitische Verbiegungen. Als das Hauptmerkmal des Kretinenskeletts und als wichtigstes Resultat seiner sehr eingehenden, mit anthropologischer Methodik durchgeführten Untersuchungen hebt er die zahlreichen primitiven Merkmale hervor, welche die Kretinen einerseits mit gewissen Polarvölkern, andererseits mit neolithischen Pygmäen und mittelbar mit der fossilen Neandertalrasse verbinden.

15. Gelenke.

Bei jüngeren Kretinen vermißte ich Gelenkveränderungen stets, ältere (vom 30. Jahr an) hingegen zeigen nicht selten die Veränderungen der Arthritis deformans atrophica, und zwar namentlich im Bereiche des Hüftgelenkes, seltener des Kniegelenkes, was aber nach BEITZKE auch bei Nichtkretinen häufig vorkommt. Immerhin ist es möglich, daß die Schilddrüsenatrophie die Entstehung dieser Gelenkveränderungen begünstigt. Die Abplattung des Femurkopfes, welche meistens mit einer Verbreiterung desselben einhergeht, ist, wie schon LANGHANS vermutet hat, nichts anderes als eine Teilerscheinung der Arthritis deformans senilis und dem Kretinismus keineswegs eigentümlich. Sie ist auch bei älteren Kretinen ziemlich selten.

Ein Zusammenhang der juvenilen Arthritis deformans mit Kretinismus und Hypothyreose ist nach LANG abzulehnen, da an der Diaphysenverknöcherungslinie vorgreifende Gefäß- und Knochenbildungen fehlen.

16. Zähne.

Schon früher wurde auf die verspätete Dentition und den verspäteten Zahnwechsel hingewiesen, welcher von CERLETTI und PERUSINI, E. BIRCHER, DIVIAK und v. WAGNER, MAYRHOFER beschrieben wird. Letzterer Autor hält die Störung der Zahnung und des Zahnwechsels sogar für charakteristisch für den Kretinismus. Natürlich kommen auch hier sehr beträchtliche Abstufungen vor, manchmal kommt es überhaupt nicht zum Zahnwechsel, jedoch ist die 2. Dentition auch bei schweren Fällen von Kretinismus möglich (BAYON).

Anomalien in Stellung und Form des Gebisses und Hypoplasien sind bei Kretinen häufig (SCHOLZ, KRANZ), aber für sie keineswegs charakteristisch, wie MAYRHOFER betont, der auch ein ganz normales Gebiß eines Kretinen beschreibt. Einige Autoren (B. NIÉPCE, ST. LAGER, SCHOLZ, BAYON, KRANZ, E. BIRCHER) schreiben dem Kretinismus eine besondere Disposition für die Zahnkaries zu, was jedoch nach MAYRHOFER durchaus nicht zutrifft, da er in seinem Material sogar einen erstaunlich hohen Grad von Kariesimmunität fand. Auch STAHL erwähnt ein Kretinengebiß ohne jede Karies.

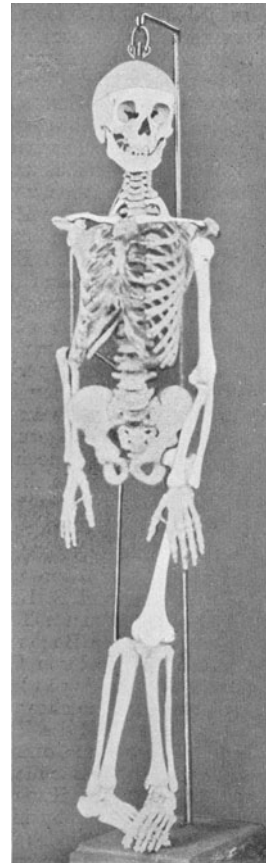


Abb. 125. Skelett eines 57jährigen männlichen Kretinen. Graziler Knochenbau.

17. Haut und Unterhaut.

Das makroskopische Aussehen der Haut wurde schon oben beschrieben, ebenso wurde das keineswegs regelmäßige Vorkommen des Myxödems erwähnt. Nach meinen Erfahrungen geht das Myxödem dem Grad der Schilddrüseninsuffizienz parallel, denn ich habe es bei den Zwergkretinen mit ganz atrophischer Schilddrüse am schönsten ausgesprochen gesehen, während es bei den kropfigen Kretinen meistens fehlt. Hier sei noch nachgetragen, daß nach WEYGANDT die Lanugohaare länger erhalten bleiben können, daß KLEBS eine allgemeine übermäßige Entwicklung der Haut und des Fettgewebes annimmt und daß die Kopfschwarte nach den Gebrüdern WENZEL dick und derb ist. SCHOLZ gibt auch eine abnorm starke Faltbarkeit der Kopfhaut an, was sich wohl mit der *Cutis verticis gyrata* (JADASSOHN-UNNA) deckt. JADASSOHN hat diese, wie es scheint, embryonal angelegte Mißbildung der Haut gerade bei einem Kretinen zum ersten Mal beschrieben. Auch ich habe sie öfters bei Zwergkretinen mit atrophischer Schilddrüse gesehen.

Histologisch ist die Haut der Kretinen noch wenig untersucht worden. LANGHANS, BERNARD, BAYON, SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER fanden in der menschlichen Kretinenhaut kein Muzin, hingegen stießen die beiden letzteren Autoren bei der Untersuchung der Haut von kretinischen Hunden auf eine höchst eigentümliche, basophile Substanz, die im Korium, namentlich um die Talgdrüsen herum abgelagert war und sich nach Schilddrüsenfütterung beträchtlich verminderte, aber nicht sicher als Muzin gedeutet werden konnte. Ich selbst habe in der Haut von Kretinen niemals Schleim oder eine ähnliche Substanz angetroffen, doch handelte es sich meistens um ältere Individuen und um Hautstückchen vom Rumpf oder den Extremitäten. Es wäre wichtig, vor allem einmal die Gesichtshaut von jugendlichen Kretinen zu untersuchen, da hier am ehesten Muzin zu finden ist, falls es überhaupt vorkommt. Denn es ist wohl möglich, daß die anfänglich vorhandene myxödematöse Schwellung sich später zurückbildet (WEYGANDT). Mir fiel nämlich in den oberen Schichten des Koriums und im Papillarkörper eine Vermehrung der Bindegewebszellen, sowohl perivaskulär als diffus verteilt, sowie eine Aufquellung und blasse Färbung der kollagenen Fasern und eine Verminderung der elastischen Fasern auf, so daß also doch gewisse Veränderungen bestehen, welche auf eine frühere ödematöse Durchtränkung oder Einlagerung einer fremden Substanz hindeuten.

BAYON erwähnt noch, daß er regelmäßig einen Schwund der Schweißdrüsen gesehen habe. Dies ist aber sicher nicht der Fall, ich fand sie stets wohl erhalten.

18. Gehörorgan.

Schon in der älteren Literatur finden sich einige Angaben über das Gehörorgan der Kretinen. So fand B. NIËPCE bei einem taubstummen Kretinen eine enge Paukenhöhle, ein verdicktes Trommelfell, eine kleine Tuba Eustachii, verdickte und verbildete Gehörknöchelchen. Die Bogengänge, die Schnecke und das Vestibulum waren fast obliteriert. Noch bei zwei anderen Fällen konnte er ähnliche Veränderungen feststellen, während in einem 4. Fall nur das äußere Ohr mißgestaltet war, während das mittlere und innere Ohr mit Ausnahme einer leichten Verdickung des *N. acusticus* normal waren. Auch A. NIËPCE fand in einem Fall die Paukenhöhle, das Vestibulum, die Schnecke und Bogengänge sehr klein, letztere ohne offene Verbindung mit dem Vestibulum. MOOS und STEINBRÜGGE beschrieben hauptsächlich Anomalien des Steigbügels, unvollkommene Verknöcherung des Fazialiskanals, Hyperostose an der medialen und hinteren Wand der Paukenhöhle, Verengerung der Labyrinthfenster, dicke und eckige Beschaffenheit der Schneckenkalen und Verknöcherung des Ligamentum annulare. Knorpelzellen in der Nähe des *Recessus hemisphaericus* werden von diesen Forschern auf einen rhachitischen Prozeß zurückgeführt.

Der neueren Auffassung über die Natur des Kretinismus trug WAGNER v. JAUREGG Rechnung, indem die Schwerhörigkeit nach ihm und HABERMANN hauptsächlich auf Wucherung der Rachenontsille und myxödematöser Verdickung der Rachen-, Tuben- und Paukenhöhlenschleimhaut beruhen soll. Seither ist das Gehörorgan der Kretinen von mehreren Autoren (ALEXANDER, HAMMERSCHLAG, HABERMANN, FRÖSCHELS, O. MAYER, SIEBENMANN, NAGER, OPIKOFER) genauer anatomisch durchforscht worden, um die Ursachen der kretinischen Schwerhörigkeit oder Taubstummheit aufzudecken.

Vor allem scheint das Mittelohr mit der Labyrinthkapsel betroffen zu sein, wodurch es zu Formanomalien der Paukenhöhle, namentlich an der medialen Wand kommt. Die periostale Labyrinthkapsel, welche aus lamellär gebautem Knochengewebe mit fetthaltigen Markräumen besteht, zeigt eine allgemeine diffuse Massenzunahme, was eine Verdickung des Promontoriums und eine Verengerung der Fensternischen zur Folge hat (HABERMANN, O. MAYER, SIEBENMANN, NAGER). Besonders verengt ist die runde Fensternische, bei der eine Hyperostose der Hinterwand hinzutritt (OPIKOFER). An der endostalen Labyrinthkapsel sind einerseits Resorptionsvorgänge, andererseits schwere Verengerungen und Formanomalien der Bogengänge (MANASSE, NAGER) nachweisbar, während an der

Schnecke wesentliche Abweichungen von der normalen Form oder dem normalen Lumen fehlen. Vor dem medialen Rand des ovalen Fensters findet sich eine Knorpelfuge (O. MAYER, NAGER).

Die Gehörknöchelchen sind vergrößert und plump, zeigen manchmal knöcherne Ankylosen. Am meisten ist der Steigbügel durch Massenzunahme des periostalen Teiles verunstaltet, er ist auch sehr häufig mit dem Perineurium des N. facialis und der hinteren Nischenwand verwachsen (NAGER). Die Schleimhaut der Paukenhöhle ist fast regelmäßig durch Vermehrung des subepithelialen Bindegewebes und Einlagerung von Fett- und Schleimgewebe verdickt (HABERMANN, ALEXANDER, MANASSE, O. MAYER, NAGER). Es ist aber im Hinblick auf die histologischen Befunde der Haut nicht unwichtig zu betonen, daß der histologische Nachweis von echtem Muzin auch hier bis jetzt nicht geglückt ist, es handelt sich vielmehr um eine unvollständige Rückbildung des fötalen Füllgewebes im Mittelohr (HABERMANN, ALEXANDER, MANASSE, O. MAYER, NAGER).

Am inneren Ohr sind die Veränderungen inkonstant. Atrophie der Ganglienzellen und Nervenfasern in der Schnecke ist selten (NAGER). Von OPPIKOFER, SCHLITTLER, O. MAYER ist eine der endemischen Taubstummheit eigentümliche hyaline Leiste zwischen dem Cortischen Organ und der Cortischen Membran beschrieben worden, die jedoch von NAGER nur einmal unter 9 Fällen gefunden wurde. Der Vestibularapparat ist histologisch normal.

Somit sind also bei den Kretinen hauptsächlich Veränderungen des Mittelohres vorhanden, während das innere Ohr, besonders die Schnecke, sehr wenig odergarnicht verändert ist. Ich möchte aber hier anführen, daß bei einem meiner Fälle, der histologisch von SIEBENMANN untersucht wurde, auch das Mittelohr ganz normal war. Doch dürfte heutzutage die Ansicht vorherrschen, daß die kretinische Schwerhörigkeit vor allem auf die Veränderungen des Mittelohres zu beziehen ist, womit die von SCHOLZ nachgewiesenen Hörreste, die bei genauer Prüfung zum Vorschein kommen, übereinstimmen würden. Damit ist freilich nicht ausgeschlossen, daß die Schwerhörigkeit bei vielen Kretinen auch zentrale Ursachen hat, d. h. auf Hirnveränderungen im Bereiche des Hörzentrums beruht (H. BIRCHER). Es ist freilich bei dem geistigen Tiefstand vieler Kretinen fast ganz unmöglich festzustellen, wieviel von dem Hördefekt auf Leitungerschwerung im Mittelohr und wieviel auf Rechnung der mangelhaften Wahrnehmung im Gehirn zu setzen ist. Jedenfalls aber dürfte es angezeigt sein, nur diejenigen Schwerhörigen und Taubstummen mit dem endemischen Kretinismus in Verbindung zu bringen, die außer dem Kropf noch andere Zeichen der kretinischen Degeneration aufweisen. Denn wie schon KOCHER betont hat, sind Taubstummheit und Kretinismus auch im Endemiegebiet nicht ohne weiteres einander gleich zu setzen.

Daß eine sehr früh einsetzende chronische Meningitis gleichzeitig die Veränderungen des Ohrs und die des Gehirns hervorruft (SIEBENMANN), ist nach unseren heutigen Kenntnissen sehr unwahrscheinlich, vielmehr dürfte n hier wie dort Entwicklungsstörungen in erster Linie in Betracht kommen. NAGER führt im Mittelohr die Verbildung der Gehörknöchelchen, die Aplasie einzelner Teile des Mittelohres, z. B. in extremen Fällen den Mangel des Antrums, die unvollständige Resorption des Füllgewebes und einen Teil der Veränderungen an der periostalen Labyrinthkapsel auf fötale Störungen zurück und lehnt hier die Wirkung einer Hypothyreose ab.

V. Pathogenese und Ätiologie des endemischen Kretinismus.

Bis gegen Ende des vorigen Jahrhunderts wurde das Wesen des Kretinismus in einer Hirnkrankheit erblickt, wobei man sich freilich das Gehirn bald als primär betroffen vorstellte, bald seine fehlerhafte Bildung auf Abnormitäten in der Entwicklung des Schädels zurückführte. Letzteres kommt namentlich in der ACKERMANNschen Hypothese zum Ausdruck, wonach der Kretinismus der höchste Grad der Rhachitis sein soll, so daß also ACKERMANN, wenn er von den Kretinen als „einer besonderen Menschenabart in den Alpen“ spricht, kaum einen rassenmäßigen Begriff mit dieser Benennung verbunden hat. Daß auch VIRCHOW der Ansicht von der sekundären Beeinflussung der Hirnentwicklung huldigte, wurde schon bei der Besprechung des Knochenwachstums hervorgehoben. Es hat wohl keinen Wert, die Auffassungen der älteren Autoren im einzelnen durchzugehen und die verschiedenen Vermutungen eines Zusammenhanges mit der Pellagra, der Gicht, der Skrofulose, dem Alkoholismus kritisch zu beleuchten. Nur das sei noch erwähnt, daß LOMBROSO den Kretinismus mit einer allgemeinen Dyskrasie in Verbindung bringt.

Seit TH. KOCHER auf die Ähnlichkeit des Kretinismus mit der Kachexia thyreopriva aufmerksam gemacht hat, dreht sich der Streit der Meinungen hauptsächlich um die Frage, ob der Kretinismus als Folge einer verminderten und vielleicht auch qualitativ veränderten Schilddrüsenfunktion aufzufassen ist oder ob er als Ganzes, und zwar unabhängig von dem Zustand und der Funktion der Schilddrüse durch äußere oder innere Faktoren entstehen kann. Die erstere Auffassung wurde hauptsächlich durch TH. KOCHER, WAGNER v. JAUREGG, BAYON, WEYGANDT, DE QUERVAIN verfochten, während H. und E. BIRCHER, DIETERLE, E. KAUFMANN, SCHOLZ und zum Teil auch EWALD und FINKBEINER die zweite Auffassung für die richtige halten.

Hier sei nun auf Grund unserer Darstellung der anatomischen Befunde versucht, zunächst die Theorie von der thyreogenen Entstehung des Kretinismus einer kritischen Prüfung zu unterziehen.

Großes Gewicht wird von jeher auf die Ähnlichkeit in der Wachstumsstörung des Skeletts beim endemischen Kretinismus und bei der kongenitalen Thyreoaplasie gelegt (BAYON, WAGNER v. JAUREGG), indem beiden Prozessen eine verzögerte Verknöcherung gemeinsam ist, die sich freilich bei der Thyreoaplasie viel stärker ausprägt. Tatsächlich haben auch die histologischen Untersuchungen von STOCCADA und mir (an neuem Material) ergeben, daß in den Veränderungen an der Knorpelknochengrenze bei beiden Wachstumsstörungen absolute Wesensgleichheit besteht und daß diese sich auch auf die Ossifikationshemmung bei der Kachexia thyreopriva erstreckt. Nun wird ja freilich von E. BIRCHER dagegen eingewendet, daß beim Kretinismus die Wachstumsstörung ganz unregelmäßig, bei der Thyreoaplasie hingegen proportioniert sei. Aber da ist zu betonen, daß die Athyreotiker viel mehr im Wachstum zurückbleiben und daß deshalb Unterschiede im Wachstum der einzelnen Skeletteile viel weniger hervortreten können als beim Kretinen, der stärker und länger wächst. Sie fehlen aber auch bei der Thyreoaplasie nicht ganz, wie mein auf S. 341 angeführter Fall beweist, bei dem die Ossifikation der einzelnen Knorpelfugen sehr ungleich weit vorgeschritten ist. Gewiß ist beim Kretinismus die Ungleichmäßigkeit im Wachstum der einzelnen Knochen oft recht erheblich, so sah ich unlängst in einer Armenanstalt eine ältere Kretine mit einer Körperlänge von mindestens 160 cm, während die Nasenwurzel sehr breit und stark eingezogen und deshalb auch der typische kretinische Gesichtsausdruck in stärkster Ausprägung vorhanden war. Also besonders starke Hemmung in der Schädelbasis! Vergewärtigen wir uns nun, wie stark schon in der Norm die Schwankungen in den Proportionen der einzelnen Skeletteile sind, so wird es keineswegs überraschen, daß beim Kretinen die Wachstumsstörung meistens ungleichmäßig ist und zu einer gewissen Disproportion der einzelnen Teile führt. Denn ich möchte gleich hier schon hervorheben, daß bei dem länger und stärker wachsenden Kretinen auch die Differenzierung weiter fortschreitet als beim Athyreotiker und daß deshalb auch viel mehr individuelle, dem Genotypus angehörende Merkmale sich ausbilden können.

Gewiß ist es nun richtig, daß das Verhalten der Epiphysenfugen für sich allein nichts über die Art des Zwergwuchses aussagt (PALTauf, DIETERLE, KAUFMANN, E. BIRCHER, RÖSSLE), da ja ihre Persistenz auch anderen nicht thyreogenen Formen des Zwergwuchses eigentümlich ist. Infolgedessen müssen wir uns danach umsehen, ob eine Übereinstimmung des Kretinismus mit der einwandfreien Hypothyreose auch auf anderen Organen besteht.

Hier möchte ich nun vor allem auf das Verhalten der Hypophyse hinweisen, das in meinem Material in ganz eindeutiger Weise für das Vorhandensein einer Hypothyreose spricht. Die Hyperplasie und die Hauptzellenwucherung im Vorderlappen sind durchaus wesensgleich mit den Veränderungen bei der kongenitalen Thyreoaplasie und der Kachexia thyreopriva und für die wenigen Fälle,

bei denen eine Hyperplasie fehlte, ist eine sekundäre Atrophie durchaus wahrscheinlich. Ebenso verhält sich die Thymus beim Kretinismus fast ausnahmslos gleich wie bei der Thyreoaplasie und Kachexia thyreopriva, d. h. sie verfällt einer frühzeitigen Involution.

Ferner spricht der Zustand der Geschlechtsorgane für eine Hypothyreose beim endemischen Kretinismus, denn wir finden an den Keimdrüsen Hypoplasien und vorzeitige Atrophien und eine mehr oder minder mangelhafte Ausbildung der subsidiären Geschlechtsorgane und der sekundären Geschlechtsmerkmale. Im Bereiche der Nebennieren kommt beim Kretinismus eine Entwicklungshemmung nur selten vor, sie ist aber auch bei Thyreoaplasie nicht regelmäßig gefunden worden.

Weitere Berührungspunkte und Ähnlichkeiten finden sich auf dem Gebiete des Blutes und der blutbereitenden Organe und in der Beschaffenheit der Haut. Freilich ist das Myxödem beim Kretinismus keine regelmäßige Erscheinung und noch nie ist bis jetzt in der Haut der Kretinen echtes Muzin nachgewiesen worden. Aber hier ist daran zu erinnern, daß auch beim echten Myxödem der Kinder und Erwachsenen das Muzin völlig fehlen kann und die Natur der myxödematösen Hautveränderung noch im höchsten Grade unklar ist. In bezug auf die Häufigkeit der Hernien bestehen durchaus gleichartige Verhältnisse, ebenso bei den Entwicklungsstörungen des Gebisses.

Über die anatomische Beschaffenheit des Nervensystems möchte ich kein vergleichendes Urteil abgeben, da hier wie dort genauere, durch systematische histologische Untersuchungen gewonnene Befunde fast völlig fehlen. Die psychischen Störungen der Kretinen zeichnen sich jedoch, wie auch WAGNER v. JAUREGG zugibt, durch eine gewisse Selbständigkeit aus, so daß man hier am ehesten an eine der Schilddrüsenerkrankung nebengeordnete Störung denken darf. Immerhin meint v. WAGNER, daß doch ein Teil der psychischen Störung auf Rechnung der Hypothyreose kommen dürfte.

In bezug auf die Veränderungen des Gehörorgans besteht allerdings eine erhebliche Verschiedenheit zwischen endemischem Kretinismus und Thyreoaplasie, indem ja das mittlere und innere Ohr bei letzterer ganz normal gefunden wurde (SIEBENMANN).

Was endlich den springenden Punkt, nämlich die Beschaffenheit der Schilddrüse, betrifft, so darf der endemische Kretinismus nicht der totalen Athyreose gleichgestellt werden, denn es ist völlig richtig, wenn die Gegner der thyreogenen Theorie darauf hinweisen, daß bis jetzt beim endemischen Kretinismus noch niemals ein völliges Fehlen der Schilddrüse nachgewiesen worden sei. Aber der Unterschied zwischen der kongenitalen Thyreoaplasie und dem Kretinismus verwischt sich insofern, als ja auch bei den meisten genau untersuchten Fällen von Thyreoaplasie eine geringe Menge von heterotopem Schilddrüsengewebe vorhanden war und sich trotzdem die schweren Ausfallssymptome einstellten. Darauf ist meines Erachtens von den Gegnern der thyreogenen Theorie nie genügend Rücksicht genommen worden. Vom anatomischen und funktionellen Standpunkt aus kommt also beim endemischen Kretinismus wie bei den meisten Fällen von kongenitaler Thyreoaplasie nur eine Hypo- und nicht eine Athyreose in Betracht. Dies geht auch daraus hervor, daß nach der völligen Entfernung der Kretinenschilddrüse sich eine schwere Kachexia thyreopriva entwickelt (H. BIRCHER).

Ist nun die Schilddrüse beim endemischen Kretinismus immer so verändert, daß ihre Funktion ungenügend sein muß? Diese Frage habe ich schon oben für diejenigen Fälle, welche eine Wachstumshemmung aufweisen, bejaht und wenn man die Wachstumshemmung als notwendiges Merkmal des Kretinismus

betrachtet, so wird man auch notwendigerweise zu der Auffassung kommen, daß hier die Schilddrüse minderwertig ist. Hierfür sprechen die oben angeführten anatomischen Befunde und die funktionellen Prüfungen. Letztere legen überdies die Annahme einer Dysthyreose (DE QUERVAIN) sehr nahe. Faßt man freilich den Begriff des Kretinismus weiter und rechnet man auch Fälle zu ihm, welche nur Idiotie und Kropf, aber weder die typische Gesichtsbildung und Wachstumsstörung, noch die Haut- und Genitalveränderungen aufweisen, dann wird man allerdings nach dem Befund der Schilddrüse oft kaum auf eine Hypothyreose schließen können. Für alle Ausläufer des Kretinismus, für die zahlreichen Kretinoiden wird es auch äußerst schwer halten, den Nachweis einer Hypo- oder Dysthyreose zu erbringen, denn die histologische Beschaffenheit der Schilddrüse läßt hier keinen Schluß auf die Funktion zu und auch die funktionellen Prüfungen durch DE QUERVAIN und seine Schüler haben hier noch keine Abklärung gebracht, indem sie bei Kretinoiden mit normalem Wachstum sogar eher eine vermehrte Schilddrüsenfunktion vermuten lassen. Ob der herabgesetzte respiratorische Grundumsatz (nach DOUBLER durchschnittlich 32%) ein regelmäßiges Merkmal auch bei den leichten Formen des Kretinismus ist, müssen weitere Untersuchungen lehren. Sollte sich dies aber tatsächlich ergeben, so wäre damit eine sehr wichtige Stütze für die Theorie der Hypothyreose gewonnen. Übrigens hat ja schon SCHOLZ festgestellt, daß im Stoffwechsel der Kretinen ein auffallender Parallelismus zum Myxödem (allerdings nicht zur experimentellen Athyreose) besteht.

Ein Einwand, der von E. BIRCHER u. a. gegen die Lehre von der Hypothyreose erhoben worden ist, ist der, daß die gleichen Veränderungen wie in der Schilddrüse der Kretinen auch in Schilddrüsen von nicht kretinischen Individuen vorkommen, z. B. in den Schilddrüsen von gewöhnlichen Idioten ohne kretinischen Habitus (GETZOWA) und bei gewöhnlicher Struma nodosa (DE COULON, v. WERDT), ferner kommen ja auch in senil atrophischen Drüsen ähnliche Veränderungen vor (CLERC). Doch wird bei dieser Beweisführung der Altersfaktor ganz übersehen. Denn um einen Kretinen mit gehemmtem Körperwachstum hervorzubringen, muß eben die Schilddrüse schon sehr frühzeitig, zum mindesten in den ersten 5—10 Lebensjahren der Degeneration anheimfallen, denn ist einmal das Wachstum abgeschlossen, so ist sicher der Bedarf an Schilddrüsensekret, wenigstens an Harnozon, sehr gering und kann auch noch von Adenomknoten oder von einem erheblich verminderten Schilddrüsenewebe gedeckt werden. Übrigens ist es denkbar und v. WAGNER hat es ausdrücklich hervorgehoben, daß der Kretinismus im Wachstumsalter kein völlig unheilbares Leiden, sondern einer Rückbildung fähig ist, und man wird dies leicht verstehen können, wenn man an die reparativen Epithelwucherungen in der Kretinenschilddrüse denkt. Manche Störungen werden sich auf diese Weise bis zu einem gewissen Grade ausgleichen lassen, z. B. die Ossifikationshemmung, die verminderte Geschlechtsfunktion, während andere, wie z. B. diejenige des Gehirns, unverändert bestehen bleiben, weil dieses hochdifferenzierte Organ wahrscheinlich schon zu sehr gelitten hat, wenn es längere Zeit dem Einfluß der Hypothyreose ausgesetzt war. Hieraus erklärt sich wohl der ungenügende Erfolg der Schilddrüsenbehandlung bei vielen Fällen von endemischem Kretinismus, aber auch bei manchen Fällen von Thyreoaplasi (MURATOW, BOURNEVILLE). Ich erinnere hier an den oben von mir angeführten Fall von Schilddrüsenmangel, bei welchem trotz Schilddrüsenimplantation und Organotherapie die Psyche auf einer recht tiefen Stufe blieb (Krankengeschichte von FREY mitgeteilt) und auch die Körperlänge keineswegs normal wurde. Die Erfolglosigkeit der Schilddrüsenbehandlung bei vielen Fällen von endemischem Kretinismus ist also keineswegs ein Beweis gegen das Bestehen einer Hypothyreose, denn dasselbe kommt bei der Thyreoaplasi vor und zeigt

nur, daß schon unausgleichbare Schädigungen des zentralen Nervensystems zur Ausbildung gelangt sind.

Am schwierigsten sind wohl diejenigen Fälle zu erklären, welche trotz körperlich kretinischem Habitus eine verhältnismäßig gut entwickelte Psyche besitzen. Aber meistens ist hier doch die Wachstumshemmung nicht sehr hochgradig und man kann sich vorstellen, daß das Gehirn in den für seine Differenzierung entscheidenden Zeiten nicht unter dem Einfluß einer schweren Hypothyreose stand. v. WAGNER hat wohl durchaus recht, wenn er den endemischen Kretinismus nicht als stationären Zustand bezeichnet und auf Schwankungen, sowohl Verschlimmerungen wie Besserungen im klinischen Bild hinweist. Ferner ist in Betracht zu ziehen, daß die genotypisch gegebenen geistigen Anlagen individuell sehr verschieden sind, so daß auch durch eine nicht zu hochgradige Hypothyreose ein verschiedenes psychisches Verhalten bei den einzelnen Kretinen zu erwarten ist. Andererseits könnte man auch daran denken, daß eine Dysthyreose, d. h. ein Mangel gewisser Komponenten des Schilddrüsensekrets zu der ungleich starken Ausbildung körperlicher und psychischer Störungen führt.

Ich gebe also durchaus zu, daß beim Kretinismus die ganze Erscheinung nicht so gleichmäßig ist, wie bei der kongenitalen Thyreoaplasie (DIETERLE). Der Kretin besitzt, wenn wir von den allerhöchsten Graden absehen, viel mehr individuelle Züge, er ist mehr Persönlichkeit als der „Athyreotiker“. Seine Schilddrüse funktioniert wenigstens zu gewissen Zeiten besser als das Rudiment, das der Athyreotiker gewöhnlich in seiner Zungenbasis noch besitzt. Deshalb werden auch viel mehr Merkmale, welche in der individuellen Keimanlage gegeben sind, zur Ausbildung gelangen und deshalb besteht auch beim Kretinismus oft eine gewisse Dissoziation in den verschiedenen anatomischen Merkmalen und klinischen Symptomen. Es ist gewiß, wie RÖSSLE meint, der sporadische Kretinismus (Thyreoaplasie) eine „Intensivierung des endemischen Kretinismus“, aber diese Intensivierung braucht nicht bei allen Merkmalen gleich stark zu sein. Vor allem wichtig erscheint mir, daß die Verwischung der Persönlichkeit bei der Thyreoaplasie stärker ist als beim endemischen Kretinismus. Übrigens fehlen, wie ich schon früher betont habe, auch dem Athyreotiker gewisse individuelle Züge nicht und seine körperlichen und geistigen Eigenschaften sind keineswegs so schematisch einheitlich, wie man sie zum Zwecke der Bekämpfung der Hypothyreosetheorie des endemischen Kretinismus vielfach dargestellt hat. Ein für alle Fälle passendes Modell des Athyreotikers spukt zwar in den Köpfen mancher Forscher, ist aber in Wirklichkeit nicht vorhanden.

Die hier entwickelte Anschauung würde auch erklären, weshalb beim endemischen Kretinismus kein völliger Parallelismus zwischen den Hauptmerkmalen besteht, z. B. gehen Zwergwuchs und geistige Störung einander oft nicht parallel, ferner bestehen starke Verschiedenheiten im Grad der Schilddrüsenatrophie und der geistigen Störung. Ich habe auch schon darauf hingewiesen, daß der Zustand der Keimdrüsen keineswegs immer der Schilddrüsenatrophie parallel geht. Dies läßt sich meines Erachtens nur so erklären, daß die Keimdrüsen des Kretinenkörpers sehr verschieden angelegt werden, wie ja auch bei nicht kretinischen Individuen gewaltige Unterschiede in der ersten Entwicklung der Keimdrüsen vorkommen. Die Entwicklungshemmung, die durch die Hypothyreose entsteht, addiert sich zu dem primären Zustand und so werden sehr mannigfaltige Abstufungen in der endgültigen Ausbildung der Keimdrüsen herauskommen, und je nachdem werden wieder die kindlichen Merkmale mehr oder minder ausgeprägt sein. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei anderen endokrinen Drüsen und es ist sehr wohl möglich, daß sich die Wirkungen der endokrinen Drüsen summieren oder gegenseitig abschwächen und daß also der

Kretinismus in diesem Sinne eine pluriglanduläre Erkrankung ist. Aber die **Hypothyreose** ist doch das einzig konstante, das beherrschende Moment im ganzen Krankheitsbild.

Erblickt man nun in der Hypothyreose einen wesentlichen und pathogenetisch wichtigen Faktor, so muß natürlich auch ihre Entstehung erklärt werden. Es ist begreiflich, daß man bei den engen örtlichen Beziehungen die Endemie mit der des Kropfes in Verbindung gebracht hat und daß B. NIÉPCE schon Kropf und Kretinismus auf eine Degeneration zurückführt, deren erste Stufe der Kropf und deren Endeffekt der Kretinismus wäre. Ähnlich haben sich MOREL, MEYER-AHRENS, KÖSTL ausgedrückt. Nun ist allerdings die Bedeutung des Kropfes und überhaupt der veränderten Schilddrüsenfunktion von FINKBEINER mit dem Hinweis bekämpft worden, daß das Verhältnis der Geschlechter beim Kretinismus wesentlich anders sei als beim Kropf, indem ja bei ersterem das männliche Geschlecht überwiege. FINKBEINER hat aber übersehen, daß im früheren Kindesalter, d. h. gerade im entscheidenden Moment, der Kropf bei Knaben mindestens ebenso häufig oder sogar häufiger ist als bei Mädchen.

Die Auffassung, daß der Kretinismus nur ein höherer Grad der kropfigen Degeneration sei, hatte naturgemäß zur Folge, daß auch alle ätiologischen Faktoren, welche den Kropf erzeugen sollten, zur Erklärung des Kretinismus herangezogen wurden. Um Wiederholungen zu vermeiden, verweise ich hier auf meine früheren Ausführungen. Nimmt man eine exogene Entstehung des Kropfes an, so muß die betreffende Noxe jedenfalls in frühester Kindheit zu einer schweren Schädigung der Schilddrüse führen, damit Kretinismus entsteht. TH. KOCHER denkt an den Schwund einer fötalen Struma oder an eine Erkrankung und Atrophie der fötalen Schilddrüse mit sekundärem Funktionsausfall und MAC CARRISON nimmt sogar für alle Fälle eine pränatale infektiöse Schädigung der Schilddrüse an, eine Ansicht, die meines Erachtens doch zu weit geht, da ja die Symptome des Kretinismus oft erst im 2.—3. Jahr bemerkbar werden. Für eine postnatale Schädigung spricht vor allem die Beobachtung von FLINKER, der bei zweieiigen Zwillingen den Bruder typisch kretinisch, die Schwester hingegen nur kropfig, sonst aber körperlich und geistig gut entwickelt sah. v. KUTSCHERA, der für Kropf und Kretinismus die Kontaktinfektion vertritt, nimmt hauptsächlich fieberhafte Erkrankungen (Masern, Keuchhusten usw.) als Ausgangspunkt des Kretinismus an, was aber der allgemeinen Erfahrung durchaus nicht entspricht.

Ob die Schädigung eine infektiöse ist oder ob es sich um einen Erschöpfungszustand der Schilddrüse infolge Jodmangel und Unmöglichkeit einer sekretorischen Tätigkeit handelt, läßt sich zur Zeit nicht sicher entscheiden. Leider fehlen histologische Befunde von Kretinenschilddrüsen aus den ersten 5 Lebensjahren fast ganz, der einzige, von SCHLAGENHAUFER und WAGNER v. JAUREGG veröffentlichte Fall (4jähr. Kind) läßt jedenfalls eher eine mit Degeneration verbundene unregelmäßige Epithelwucherung ohne sekretorische Leistung vermuten, als eine eigentliche Thyreoiditis und erinnert stark an die histologischen Bilder mancher kongenitaler Strumen, bei denen trotz starker Epithelwucherung die sekretorische Leistung jedenfalls sehr gering ist. Man kann sich leicht vorstellen, daß solche Schilddrüsen schließlich ganz der Atrophie verfallen, wenn ihnen der Sekretionsreiz dauernd fehlt. Deshalb kann ich auch der von HOTZ aufgestellten Hyperthyreosetheorie nicht beipflichten, denn bei den Strumen, die er bei seinen Fällen von Kretinismus entfernte, kann sehr wohl die dem Körper gelieferte Sekretmenge ungenügend gewesen sein, wie gewisse Fälle von DOUBLER zeigen. Von solchen parenchymatösen Strumen mit lebhafter Epithelwucherung gibt es aber histologische Übergänge zur Atrophie und Sklerose, wobei vielleicht der dauernde Jodmangel eine Rolle spielt.

Große Bedeutung wird von vielen Forschern dem Umstand zugeschrieben, daß die Eltern der Kretinen, und zwar hauptsächlich die Mütter, fast immer kropfig sind (FODÉRÉ, RÖSCH, THIEME, BAILLARGER, CERLETTI und PERUSINI, TAUSSIG, HOTZ, PFAUNDLER u. a.) und daß deshalb auch die Kinder schon mit einer minderwertigen Schilddrüse geboren werden. Dafür, daß die Schilddrüseninsuffizienz der Kretinen stets angeboren ist, treten in neuerer Zeit hauptsächlich FLINKER und TAUSSIG ein. Tatsächlich kommen ja manche Kinder, welche später Kretinen werden, mit einem leichten Kropf zur Welt und die Struma congenita ist im Endemiegebiet, wie ich zeigen konnte, häufig mit verzögertem Knochenwachstum verbunden. Verfällt dann eine solche Struma einer stärkeren Degeneration, so wird sich die Hypothyreose des Kretinismus entwickeln. Zum Beispiel hat HOTZ auf Kropffamilien aufmerksam gemacht, in denen die zuerst geborenen Kinder zwar kropfig sind, und zwar im Sinne einer leichten Hypothyreose, dabei geistig normal, während die später geborenen Kinder einen kretinoiden Typus zeigen. HEDINGER erklärt dies damit, daß die mütterliche Schilddrüse sich bei den wiederholten Schwangerschaften allmählich erschöpft habe, wobei auch die fötale Schilddrüse in ihrer Funktion und weiteren Entwicklung leiden würde. TAUSSIG behauptet, daß es ohne Kropf der Mutter keinen Kretinismus gibt und daß kropfige Mütter auch häufig tote und lebensschwache Kinder zur Welt bringen. Er verweist hierbei auf entsprechende Beobachtungen bei kropfigen Tieren und auf die Versuche von LANZ, der bei den Jungen von thyreoidektomierten Ziegen einen kretinoiden Typus fand und bei thyreoidektomierten Hündinnen häufig Totgeburten beobachtete. Nach TAUSSIG soll sich aber die mütterliche Schilddrüse erholen können, so daß später geborene Kinder wieder normal werden.

Durchaus notwendig ist aber der Kropf der Eltern bei der Entstehung des Kretinismus nicht, denn B. NIÉPCE, KLEBS und E. BIRCHER versichern, daß auch gesunde, nicht kropfige Eltern kretinische Kinder haben können, und zwar namentlich dann, wenn sie von auswärts ins Endemiegebiet eingewandert sind. Doch ist es auch hier nicht ganz ausgeschlossen, daß die mütterliche Schilddrüse bis zu einem gewissen Grade insuffizient war, wenn sich auch nicht ein sichtbarer Kropf ausbildete. Daß aber die intrauterine Beeinflussung der kindlichen Schilddrüse für die Entstehung des Kretinismus nicht allein ausschlaggebend ist, zeigen die eigentümlichen Fälle, wo halbkretine Mütter normale Kinder zur Welt brachten, die sich auch in der Folge gut entwickelten (WENZEL, RÖSCH, TROXLER, GUGGENBÜHL, STAHL, KOCHER, *Annali di agricoltura*, v. KUTSCHERA).

Die Hypothyreose wird also von den meisten Forschern auf eine Insuffizienz der kindlichen Schilddrüse zurückgeführt, welche entweder intrauterin bei mangelhafter Funktion der mütterlichen Schilddrüse oder erst extrauterin, aber jedenfalls sehr frühzeitig erworben wird. Nun aber erhebt sich die Frage, ob nicht ein echt erblicher Faktor bei der Entstehung des Kretinismus mitspielen könnte, z. B. auch in dem Sinne einer genotypisch veranlagten Hypothyreose. Schon manche ältere Forscher, FODÉRÉ an der Spitze, haben ja die Erblichkeit des Kretinismus betont und von verschiedenen Seiten (sardinische Kommission, RÖSCH, STAHL, B. NIÉPCE, PEDRAZZINI, PFAUNDLER) wird auf die üblen Folgen der Inzucht und der Blutverwandtschaft von kropfigen oder kretinoiden Eltern hingewiesen. In neuerer Zeit hat ganz besonders FINKBEINER den Faktor der Inzucht bei der Entstehung des endemischen Kretinismus betont, indem er in einem verhältnismäßig kleinen Umkreis bei der alteingesessenen, ortsbürgerlichen Bevölkerung 2—3mal so viel Kretinen fand, als bei den Zugewanderten. Durchgängig erweisen sich die kleinsten Ortschaften mit seßhafter Einwohnerschaft als am stärksten betroffen. Wir sind aber noch weit davon entfernt,

etwas Genaueres über den Erbgang zu wissen. Wirklich beweisend für einen echt erblichen Faktor wäre auch nur die Vererbung von väterlicher Seite, aber gerade diese wird von TAUSSIG völlig geleugnet. Auch SCHLAGENHAUFER und v. WAGNER sind der Ansicht, daß keine Gründe für eine erbliche Übertragung des Kretinismus vorliegen, da dieselben örtlich gebundenen Schädlichkeiten auf Eltern und Kindern einwirken. Andererseits können ja die Kinder kretinoider Eltern sich normal entwickeln, sogar FINKBEINER hat in seinem Material derartige Fälle.

PFAUNDLER ist der Ansicht, daß Kropf und Kretinismus idiotypisch bedingt sind und daß wahrscheinlich derselbe idiotypische Faktor unter wechselnden äußeren oder inneren Bedingungen die zwei Zustände herbeiführe (also Heterophaenie). Für die Entstehung des endemischen Kretinismus müssen nach PFAUNDLER mehrere Bedingungen erfüllt sein, nämlich: 1. Vorhandensein eines idiotypischen oder paraphorierten Bereitschaftsfaktors, 2. Einwirkung des ortsgebundenen exogenen Schadens in den ersten Stadien der Entwicklung, 3. Unfähigkeit des seinerseits betroffenen mütterlichen Organismus, in ausreichendem Maße ausgleichend einzugreifen. Der Erbgang beim endemischen Kretinismus kann nicht einfach rezessiver Natur sein und was die erste Bedingung anbelangt, so meint PFAUNDLER, daß mehrere Beobachtungen eher für Paraphorie (zytoplasmatische Keimschädigung) als für Idiokinese sprechen, so z. B. das Überwiegen des mütterlichen Einflusses, das Geborenwerden kretinischer Kinder in kontinuierlicher Reihenfolge, die allmähliche Verschlimmerung in gewissen Familien und endlich die qualitative Abstufung.

Daß tatsächlich der familiäre Bereitschaftsfaktor bei der Entstehung des endemischen Kretinismus äußerst wichtig ist, läßt sich jedenfalls nicht bestreiten. Jedoch spricht die oben erwähnte Tatsache, daß von kretinischen Eltern hier und da normale Kinder abstammen, für eine erhebliche Bedeutung der 2. Bedingung. Bei der geistigen Veranlagung wird freilich die Erbllichkeit viel mehr den Ausschlag geben, als bei den körperlichen Merkmalen des Kretinismus.

Gegen die Theorie, daß der endemische Kretinismus im Kerne seines Wesens mit einer gestörten Schilddrüsenfunktion zusammenhänge, sind nun SCHOLZ, DIETERLE, E. KAUFMANN und vor allem H. und E. BIRCHER aufgetreten, indem sie die Schilddrüsenveränderungen und die übrigen körperlichen sowie die geistigen Störungen auf gleiche Linie setzen, wie dies übrigens schon VIRCHOW getan hat, der schreibt, daß dieselben Einflüsse den Kretinismus hervorrufen, welche auch die Strumose erzeugen. SCHOLZ nennt den endemischen Kretinismus „eine mit zerebralen Schädigungen bisher unbekannter Ursache gepaarte strumöse Entartung der Bewohner gewisser Territorien“. DIETERLE spricht von einer krankhaften Gesamtkonstitution, die sich bald in Zwergwuchs, bald in Idiotie, bald in Taubstummheit oder irgendeiner Kombination dieser Symptome äußere, doch gibt er zu, daß eine Störung der Schilddrüsenfunktion sich nicht ohne weiteres von der Hand weisen lasse. Und nach E. BIRCHER gibt es eine im Trinkwasser gewisser geologischer Formationen enthaltene, kretinogene Schädlichkeit, welche zugleich Struma und Kretinismus erzeugen kann. Wie sich DE QUERVAIN sehr plastisch ausdrückt, wäre nach dieser Anschauung der Kropf nicht der Vater, sondern der Bruder des Kretinismus.

E. BIRCHER schließt aus dem unproportionierten Bau des Kretinenskeletts und aus der starken Variabilität der übrigen Symptome auf eine unregelmäßige Einwirkung der kretinogenen Noxe, während bei der A- und Hypothyreose eine gleichmäßige Störung als Folge einer gleichmäßig einwirkenden Ursache anzunehmen wäre. Ich habe aber schon erwähnt, daß auch bei der A- und Hypothyreose Variationen, wenn auch weniger ausgeprägt, vorhanden sind und habe die Dissoziation im Symptomenbild des Kretinismus auf verschieden starke, ererbte, individuelle Faktoren zurückgeführt. Andererseits geht aus

meinen obigen Ausführungen wohl zur Genüge hervor, daß die Hypothyreose beim endemischen Kretinismus wohl nicht weggeleugnet werden kann und daß gerade sie der Körperbildung der Kretinen den Stempel aufdrückt.

Auf die kretinogene Noxe, die im Trinkwasser enthalten sein soll (KLEBS beschuldigt gips- und vielleicht auch magnesiahaltiges Wasser) näher einzugehen, erübrigt sich nach dem, was ich über die Trinkwasserätiologie des Kropfes gesagt habe. Ich will nur noch anführen, daß auch die Versuche, mit Blut oder Speichel von Kretinen die Krankheit auf Tiere zu übertragen, ganz ergebnislos geblieben sind (CARINI, TAUSSIG). Die von v. KUTSCHERA verfochtene Theorie von der Kontaktinfektion wird hierdurch, sowie durch die Tatsache, daß Kretinen in endemiefreier Gegend nie den Kretinismus verbreiten, genügend widerlegt.

In jüngster Zeit hat nun FINKBEINER das Problem des endemischen Kretinismus von der anthropologischen Seite aus zu lösen versucht, indem er den Kretinismus als Rückschlagsbildung in den Typus der neolithischen Pygmäen und gewisser Polarvölker auffaßt und ihn mittelbar sogar mit der Neandertalrasse in Verbindung bringt. Übrigens hat auch FINKBEINER seine Vorläufer, indem z. B. RAMOND DE CARBONNIÈRES die Kretinen (Cagots) der Pyrenäen auf Überbleibsel der arianischen Westgoten zurückführte. Auch spätere Forscher (DAMEROW, THIEME) haben Parallelen zwischen den Kretinen und niedrigen Menschenrassen gezogen und VIRCHOW ist versucht gewesen, die Kretinen „für sitzengebliebene Reste eines verschwundenen, niedriger organisierten oder degenerierten Volksstammes zu halten“.

FINKBEINER stützt seine Kretinentheorie hauptsächlich auf den Nachweis primitiver Merkmale am Skelett der Kretinen, wobei er persönlich äußerst zahlreiche Messungen an den Knochen der Extremitäten ausgeführt und daraus die Indizes nach der Martinschen Methode berechnet hat. Die wesentlichsten Ergebnisse dieser Messungen sind oben wiedergegeben. Auch am Schädel und Becken glaubte FINKBEINER, allerdings nur auf Grund der Messungen von SCHOLZ und anderer Untersucher, primitive Merkmale erkennen zu können und ebenso weist er in einem Kapitel über die Ergologie der Kretinen auf die Ähnlichkeit der Lebensgewohnheiten der Kretinen mit denen niederer Menschenrassen hin. Die Endemiegegenden sind nach FINKBEINER die Orte einer stärkeren ursprünglichen Rassenvermischung, dadurch soll sich die Variationsbreite vergrößern und es sollen durch negative Selektion und Degeneration die primitiven Merkmale wieder zum Vorschein kommen. FINKBEINER nennt den Kretinismus eine konstitutionelle Minderwertigkeit des ganzen Organismus auf degenerativer Grundlage und bezeichnet neuerdings den Kropf als den Indikator der endemischen Degeneration, immerhin läßt er die Hypothyreose in dem Sinne gelten, daß er das Offenbleiben der knorpeligen Epiphysenscheiben und auch gewisse neotenisch-infantilistische, an Myxödem erinnernde Züge auf sie bezieht, wobei aber auch die übrigen endokrinen Drüsen maßgebend sein sollen.

An dem Vorhandensein primitiver Merkmale am Kretinenskelett kann nach den FINKBEINERschen Feststellungen natürlich nicht gezweifelt werden und ebenso scheinen gewisse andere Merkmale der Kretinen, wie die *Cutis verticis gyrata*, den Charakter von ausgesprochenen Atavismen zu haben (FISCHER). Aber diesen Merkmalen könnte bei der Entstehung des Kretinismus doch nur dann eine Beweiskraft zugestanden werden, wenn zunächst einmal dargetan wäre, daß sie den Kretinen eigentümlich sind und nicht auch gleich häufig bei den Nichtkretinen der Endemiegegenden vorkommen. Dieser Beweis fehlt bis zur Stunde noch. Ferner hat WAGNER v. JAUREGG in seiner Kritik des FINKBEINERschen Werkes hervorgehoben, daß eine einfache Rückschlagsbildung schon aus dem Grunde nicht anzunehmen sei, weil die Impotenz und Sterilität der Kretinen auf keinen Fall eine Eigenschaft der prähistorischen

Rassen gewesen seien. Bevor wir eines anderen belehrt werden, können wir wohl viel eher mit v. WAGNER annehmen, daß die primitiven Merkmale eine Folge der mangelhaften Entwicklung des Knochensystems sind, wie ja sogar FINKBEINER zugeben muß, daß für Föten und Neugeborene gewisse Neandertalmerkmale bezeichnend sind und daß auch den Knochen der Athyreotischen primitive Züge nicht fehlen. „Solche dürften allemal dann auftreten, wenn die normale Beanspruchung eines Knochens fehlt und wenn die normale Entwicklung ausbleibt“ (FINKBEINER, S. 304). Damit ist doch eigentlich schon gesagt, daß die primitiven Merkmale für den Kretinismus keineswegs ein charakteristisches Merkmal darstellen können. Sie werden beim Kretinen nur stärker hervortreten, weil bei ihm Wachstum und Differenzierung hinter der Norm zurückbleiben und weil bei ihm gerade das besteht, was FINKBEINER als Neotenie auffaßt.

Gewiß ist es richtig, daß außer der Schilddrüse auch die übrigen endokrinen Drüsen an der Gestaltung des Kretinentypus ihren Anteil haben, worauf ich selbst auch hingewiesen habe, aber es fragt sich doch, ob ihnen eine primäre, der Hypothyreose gleichwertige Rolle zukommt, oder ob ihre veränderte Funktion in der Hauptsache thyreogen bedingt ist. Ich bin, nachdem ich zeitweise eher das erstere vermutet hatte, doch zu der letzteren Auffassung zurückgekehrt, und zwar erstens mit Rücksicht auf meine Hypophysenbefunde bei Kretinen, die denjenigen nach primärem Schilddrüsenausfall entsprechen, und zweitens auch in bezug auf die Keimdrüsen. FINKBEINER scheint ja auf den Zustand der letzteren besonderes Gewicht zu legen und es wäre deshalb in Erwägung zu ziehen, ob die Hypoplasie und mangelhafte Funktion der Keimdrüsen der Schilddrüseninsuffizienz koordiniert sind. In diesem Falle müßte sie auch im Endemiegebiet eine besondere Häufigkeit aufweisen, was aber nach den Untersuchungen meines Schülers DIAMANTOPOULOS keineswegs der Fall ist. Er fand nämlich bei Neugeborenen und Kindern im Berner Endemiegebiet sogar weniger hypoplastische Hoden als VOSS in dem nahezu kropffreien Hamburg. Demnach scheint mir tatsächlich kein Grund zur Annahme einer primären Unterfunktion der Keimdrüsen zu sein. Auch für eine Gleichwertigkeit der Keimdrüseninsuffizienz mit der Hypothyreose haben wir bei dem verschiedenen Grad der Keimdrüsenveränderung bei Zwergkretinen keinen sicheren Anhaltspunkt.

Alles in allem genommen, ist also die Hypothyreose der ausschlaggebende Faktor bei der Entstehung des endemischen Kretinismus. Sie beherrscht bei den schweren, mit hochgradigem Zwergwuchs verbundenen Formen des Kretinismus das Bild so vollkommen, daß es von der kongenitalen Thyreoaplasie (besser der heterotopischen Hypoplasie) kaum mehr zu unterscheiden ist, und hier ist denn auch die Schilddrüse ausnahmslos schwer entartet gefunden worden. Bei den leichteren Fällen kommt es freilich durch mehr oder minder starkes Hervortreten individueller Züge zu einer Dissoziation der einzelnen Folgeerscheinungen der Hypothyreose, bald ist diese, bald jene stärker ausgesprochen, wobei aber auch Schwankungen im Grad der Schilddrüseninsuffizienz die Ausbildung dieser oder jener Organstörung beeinflussen können. Auf alle Fälle aber muß die Störung der Schilddrüsenfunktion schon intrauterin oder dann zum mindesten in den ersten Lebensjahren einsetzen, damit es zum endemischen Kretinismus kommt.

Zum Schluß möchte ich nur noch auf die Ergebnisse der Organotherapie hinweisen. Daß die Schilddrüsenbehandlung das Knochenwachstum der Kretinen fördert, wird selbst von den Gegnern der Hypothyreosetheorie zugegeben, aber von ihnen als ganz unspezifische Wirkung hingestellt, da die Schilddrüsenzufuhr auch das Knochenwachstum gesunder Individuen beschleunigt (E. BRUCHER). Es ist aber charakteristisch, daß durch das vermehrte Wachstum der

Schädelbasis die kretinische Physiognomie verschwindet (v. WAGNER, v. EYSELT). Selbstverständlich ist ein Einfluß auf das Längenwachstum nicht mehr zu erwarten, wenn die Epiphysenknorpel völlig aufgebraucht sind, wie dies bei vielen älteren Kretinen leichteren Grades der Fall ist. Auch das Myxödem wird durch Schilddrüsentabletten gebessert (TAUSSIG). Sehr verschieden lauten die Angaben über die Beeinflussung der anderen Symptome, vor allem der psychischen Funktionen und der Hörstörung. Während v. WAGNER, WEYGANDT, MAGNUS-LEVY, v. KUTSCHERA, v. EYSELT über gute, wenn auch nicht regelmäßig zu erzielende Ergebnisse berichten, vermißten SCHOLZ, E. BIRCHER, TAUSSIG jeden greifbaren Erfolg und OSWALD ist der Meinung, daß wohl der somatische Zustand sich bessert, der psychische jedoch nur mäßig beeinflußt wird. Zudem sollen nach SCHOLZ und SOFER die Kretinen gegen Schilddrüsenbehandlung besonders empfindlich sein. Über den Wert oder Unwert der Schilddrüsen-therapie dürfte aber ein endgültiges Urteil erst dann gefällt werden können, wenn sie einmal nach v. WAGNERS Vorschlag bei einer größeren Anzahl von Fällen in frühester Jugend durchgeführt würde, denn es wird nach dem oben Gesagten ein günstiger Einfluß auf die Psyche nur dann zu erwarten sein, wenn sich noch nicht unausgleichbare Veränderungen im Gehirn ausgebildet haben. Freilich bemerkt SCHOLZ, daß sich der Behandlung in frühester Jugend die Unmöglichkeit einer Frühdiagnose entgegenstelle, doch dürften nach DIVIAKS und v. WAGNERS Mitteilungen schwerere Fälle des endemischen Kretinismus doch schon in sehr früher Jugend offenbar werden. Daß die Implantation von Schilddrüsen- gewebe bei Kretinen erfolglos bleibt (E. BIRCHER), ist ohne weiteres verständlich, da in der Regel das körperfremde Strumagewebe, das zur Implantation verwendet wird, viel zu rasch resorbiert wird. Immerhin konnte H'DOUBLER in einem Fall eine vorübergehende Steigerung des Grundumsatzes nach der Implantation konstatieren.

Eher dürfte die Beeinflussung der fötalen Schilddrüse durch eine Jodzufuhr bei der schwangeren Mutter und eine postnatale Jodzufuhr einen Erfolg versprechen, sei es nun dadurch, daß das Jod die Wirkung einer Kropfschädlichkeit aufhebt oder als Sekretionsreiz die Schilddrüse zur normalen Funktion bringt. Die im großen durchgeführte Kropfprophylaxe mit jodiertem Kochsalz wird uns in 2—3 Jahrzehnten belehren, ob tatsächlich der Kretinismus auf diese Weise eingedämmt werden kann und das Übel damit an der Wurzel gefaßt worden ist.

Endlich sei noch erwähnt, daß durch Entfernung von Kropfgewebe bei kropfigen Kretinen das psychische Verhalten in der Mehrzahl der Fälle unbeeinflußt bleibt (CHAITAN). Selten wird es gebessert, noch seltener verschlechtert. Die Besserung ist nach CHAITAN teils durch mechanische Entlastung des Schilddrüsenrestes, teils durch Wegfall einer Dysthyreose zu erklären. Von einer völligen Wiederherstellung der geistigen Funktionen ist natürlich keine Rede, da die operative Behandlung stets viel zu spät kommt. Das histologische Verhalten der Struma ist dabei ohne jegliche Bedeutung.

Literatur.

Zusammenfassende Werke und Monographien über die Schilddrüsen-
pathologie.

BÉRARD: Corps thyroïde, goitres etc. Le Dentu et Delbet, Nouveau traité de chirurgie. Paris 1908. — BERRY: Diseases of the thyroid gland. London 1901. — BIEDL: Innere Sekretion. Berlin und Wien 1922. — BIRCHER: Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 1. 1895. — BIRCHER, E.: Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 15, 1. 1911. — CROTTI, A.: Thyroid and thymus. Philadelphia and New York 1922. 2. Edit. — DEMME: Die Krankheiten der Schilddrüse. Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten. Bd. 3. Tübingen 1879. — v. EISELSBERG: Die Erkrankungen der Schilddrüse. *Dtsch. Chirurg.* 38. Liefg. Stuttgart 1901. — EWALD:

Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus. Wien und Leipzig 1909. — FALTA: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913. — v. GIERKE: Schilddrüse. Lehrbuch d. pathol. Anat. von ASCHOFF. Bd. 2. Jena 1923. — KAUFMANN, E.: Lehrbuch d. spez. pathol. Anat. Berlin 1922. — KOCHER, A.: Morbus Basedowii. Kropf. In Kraus und Brugsch. Spez. Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd. 1. Berlin u. Wien 1919. — LEBERT: Die Krankheiten der Schilddrüse. Breslau 1862. — LUCIEN, PARISOT et RICHARD: Traité d'endocrinologie. La thyroïde. Paris 1925. — LÜCKE: Die Krankheiten der Schilddrüse. Pitha-Billroth: Handb. d. Chirurg. Stuttgart 1875. — MAC CARRISON (1): The etiology of endemic goitre. London 1913. — MAC CARRISON (2): The thyroid gland in health and disease. London 1917. — OSWALD: Die Schilddrüse in Physiologie und Pathologie. Leipzig 1916. — PARHON et GOLDSTEIN: Traité d'endocrinologie. Tome I. La glande thyroïde. Jassy 1923. — PENDE: Endocrinologia. Milano 1920. — DE QUERVAIN: Le goitre. Genève et Paris 1923. — ROGER, WIDAL, TEISSIER: Nouveau traité de médecine. Fasc. VIII. Pathologie des glandes endocrines. Paris 1923. — THOMAS: Drüsen mit innerer Sekretion. Handb. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. des Kindesalters von Brüning und Schwalbe. Wiesbaden 1913.

Entwicklung. Normale Anatomie und Histologie. Ductus thyreoglossus. Nebenschilddrüsen (Abschnitte 1—5).

ABRIKOSOFF: Über die von Dr. KRAUS angegebene Untersuchungsmethode des Schilddrüsenkolloids. Virchows Arch. Bd. 249. 1924. — ANDERSSON (1): Die Nerven der Schilddrüse. Verhandl. d. biol. Ver. in Stockholm. Bd. 4. 1891/92. — ANDERSSON (2): Zur Kenntnis der Morphologie der Schilddrüse. Arch. f. Anat. u. Entw. 1894. H. 3/4. — ARNDT: Die morphologisch nachweisbaren Lipoiden in Epithelkörperchen und Schilddrüse des Menschen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72. 1924. — ARON: Erythropoïèse dans le corps thyroïde embryonnaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 88, p. 193. 1923. — BABER (1): Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland. Philad. Transact. Vol. 166 a. 172. 1881. — BABER (2): Researches on the minute structure of the thyroid gland. Ebenda 1881. — BADERTSCHER: The ultimobranchial bodies in postnatal pigs. Americ. Journ. of Anat. Vol. 25. 1919. — BARTELS: Das Lymphgefäßsystem. PARDELEBENS Handbuch der Anatomie des Menschen. 17. Lieferung. Jena 1909. — BAYON: Über die Thyreoiditis simplex und ihre Folgen. Verhandl. d. physikal.-med. Ges. Würzburg 1904. Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. patholog. Anat. Bd. 15. 1904. — VAN BEMMELN: Über die Supraperikardialkörper. Anat. Anzeiger. Bd. 4. 1889. — BENSLEY (1): The normal mode of secretion in the thyroid gland. Americ. Journ. of Anat. Vol. 19. 1916. — BENSLEY (2): The influence of diet and jodides on the hyperplasia of the thyroid gland of opossums in captivity. Americ. Journ. of Anat. Vol. 19. 1916. — BÉRARD et CHALIER: Les tumeurs, solides et kystiques, du tractus thyroïdique. Arch. gén. de méd. Tome 85. 1908. — BERKLEY: The intrinsic nerves of the thyroid gland of the dog. Johns Hopkins Hosp. Report, Vol. 4, Nr. 4/5. 1895. — BRONDI: Beiträge zur Struktur und Funktion der Schilddrüse. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 47. 1888. — BLAESSEN: Kongenitale, mediane und laterale Halsfisteln. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 167. 1921. — BLECHER: Über Fistula colli mediana und ihre Beziehungen zur Schilddrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 91. 1907. — BOCHDALEK: Über das Foramen coecum. Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilkunde 1866. Nachtrag zum schlauchförmigen Apparat der Zunge. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1867. — BOECHAT: Recherches sur la structure normale du corps thyroïde. Thèse de Paris 1873. — BORN: Über die Derivate der embryonalen Schlundbogen und Schlundspalten bei Säugetieren. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 22. 1883. — BOSS: Über eine Zyste des Ductus thyreoglossus. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 126. 1922. — BOZZI: Untersuchungen über die Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 18. 1895. — BRÄUCKER: Die Nerven der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Anat. Anz. Bd. 56. 1922. — BREITNER (1): Zur Frage nach dem Wesen des Kropfes. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 24. 1912. — BREITNER (2): Kritische und experimentelle Untersuchungen über die kropfigen Erkrankungen der Schilddrüse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 25. 1913. — BRIAU: Recherches anat. et physiol. sur l'innervation du corps thyroïde. Thèse de Lyon. 1897. — BROCA: Fistule thyro-hyoïdienne congénitale. Revue franç. de méd. et de chirurg. 1905. Nr. 40. Ref.: Zentralbl. f. Chirurg. 1905. — BRUCH: Verhandlungen der naturhistorischen Gesellschaft in Basel 1852. S. 183. — v. BRUNS: Über Kropfgeschwülste im Innern des Kehlkopfes und der Luftröhre. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 41. 1904. — BÜCHNER: Die Lebenskurve der Tieflandschilddrüse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 130. 1924. — BUNDE: Über einen Fall von medianer Halsfistel. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 12. — BUSCAINO: La struttura della tiroide e le sue variazioni qualitative. Riv. di patol. nerv. e ment. Vol. 19. 1914. Nuovi dati sull' istopatologia della ghiandola tiroide in alcune malattie mentali. Ibid. Vol. 19. 1914. Ricerche sul significato biologico delle alterazioni qualitative della tiroide. Ibid. Vol. 20. 1915. — CARISI: Contributo anatomo-patologico e clinico alla miglior conoscenza delle cisti congenite del collo.

Pathologica Vol. 15. Nr. 346. 1923. — CASTALDI: Variazioni del peso della ghiandola tiroide normale e loro significato. Arch. ital. di anat. e embriol. Vol. 18. 1922. — CHIARI: Über retropharyngeale Strumen. Monatsschr. f. Ohrenheilk. 1881. — CLERC: Die Schilddrüse im hohen Alter vom 50. Lebensjahr an usw. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 10. 1912. — COLTELONI: Sur la présence de tissu lymphoïde dans la paroi de certains kystes branchiaux du cou. Thèse de Paris 1906. Ref. Zentralbl. f. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1907. Nr. 9. — CORNIL et SCHWARZ: Note sur un cas du canal thyroglosse. Rev. de chirurg. Tome 30. 1904. — DA COSTA: Sobre a histophysiologia das glandulas de secreção interna. Lisboa 1911. Ref. Zentralbl. f. Anat. Bd. 10. 1913. — COWDRY: The reticular material as an indicator of physiologic reversal in secretory polarity in the thyroid cells of the guinea-pig. Am. Journ. of anat. Vol. 30. 1922. — CRISAFULLI: Nervi della ghiandola tiroide. Boll. mens. dell' Accad. Gioenia di scienze nat. in Catania. p. 25. 1892. — v. CYON: Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 70. 1898. — DALLA VEDOVA: Per la conoscenza delle cisti congenite del pavimento della bocca. Policlinico 1907. — DELAGENIÈRE: Fistule congénitale du cou. Bull. de chirurg. 1898. Ref.: Jahresber. über die Leistungen und Fortschritte in der gesamten Medizin. 1898. — DEMME: Die Krankheiten der Schilddrüse. GERHARDTS Handb. d. Kinderkrankh. Bd. 3. 1879. — DEVELEY: Du tissu thyroïdien aberrant chez le chien. Diss. vet. Bern 1924. — DIALTI: Contributo alla conoscenza delle cisti mediane congenite del collo. Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena 1908. — DURHAM: On persistence of thyroglossal duct. Med.-chirurg. Transactions Vol. 77. 1894. — v. EBNER: Von der Schilddrüse. Handb. d. Gewebelehre. Bd. 3. 1902. — EHLERS: Beitrag zur Morphologie der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Kiel 1886. — EHRICH: Klinische und anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 28. 1900. — ELKES: Der Bau der Schilddrüse um die Zeit der Geburt. Inaug.-Diss. Königsberg. 1903. — ERDHEIM (1): Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyroidea usw. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 33. 1903. — ERDHEIM (2): Zur Anatomie der Kiemenderivate bei Ratte, Kaninchen und Igel. Anat. Anz. Bd. 29. 1906. — ERDHEIM (3): Geschwülste des Ductus thyroglossus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 35, S. 386. 1904. — ERNST: Über Hyalin, insbesondere seine Beziehungen zum Kolloid. Virchows Arch. Bd. 130. 1892. — FARNER: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii mit besonderer Berücksichtigung der Struma. Virchows Arch. Bd. 143. 1896. — FAVRE (1): Kyste congénitale de la thyroïde. Soc. d'Anat. de Paris, 27. Mai 1893. — FAVRE (2): Un cas de persistance du canal thyroglosse. Toulouse med. 1. Mai 1906. — FAURE et TOURNEUX: Sur les thyroïdes accessoires et le canal thyroglosse de His. Cpt. rend. de l'assoc. anat. 1912. Ref.: Zentralbl. f. Anat. Bd. 9. Nr. 8. 1912. — FLINT: Note on the frame work of the thyroid gland. Bull. of the Johns Hopkins Hospital. Vol. 14, Nr. 143. 1904. — FÖRSTERLING: Beitrag zur Ranulafrage. Langenh. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 76. 1905. — FRAENKEL, B.: Pharynxkrankheiten; in EULENBURG'S Real-Enzyklopädie. — FREDET et CHEVASSU: Note sur deux cas de kystes mucoïdes du cou à épithélium cilié dérivées du reste du tract. thyroglosse. Revue de chirurg. Tome 27. 1903. — FREY: Die Lymphbahnen der Schilddrüse. Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. in Zürich. Bd. 8, S. 320. 1853. — FURNIVAL PERCY: Eine eigentümliche Fistel an der Zunge. Transact. of the pathol. soc. London 1898. Ref. Zentralbl. f. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1900. Nr. 5. — GALEOTTI: Beitrag zur Kenntnis der Sekretionserscheinungen in den Epithelzellen der Schilddrüse. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entw. Bd. 48. 1896. — GARNIER: La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. Thèse de Paris 1899. — GEGENBAUR: Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Leipzig 1888. — GETZOWA (1): Über die Thyroidea von Kretinen und Idioten. Virchows Arch. Bd. 180. 1905. — GETZOWA (2): Über die Glandula parathyroidea, intrathyroideale Zellhaufen derselben und Reste des postbranchialen Körpers. Virchows Arch. Bd. 188. 1907. — GETZOWA (3): Zur Kenntnis des postbranchialen Körpers. Virchows Arch. Bd. 205. 1911. — GOLD und ORATOR: Zur Morphologie und Klinik der Jugendstruma. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 14. — GORIS: Note sur l'exstirpation d'un goître de la pointe de la langue. Bull. de l'acad. royale de méd. Belg. 1906. p. 826. — GREIL: Über die Anlagen der Lungen sowie der ultimobranhialen Körper bei anuren Amphibien. Anat. Hefte, Bd. 29. 1905. — GROSCHUFF: Über die Entwicklung der Nebendrüsen der Schilddrüse und der Karotidendrüse. Anat. Anz. Bd. 12. 1896. — GROSSER: Die Entwicklung des Kiemendarms und des Respirationsapparates. Handb. d. Entwicklungsgeschichte von KEBEL und MALL. Bd. 2. Leipzig 1911. — GRUBER (1): Über die Glandula thyroidea accessoria. Virchows Arch. Bd. 56. 1872. — GRUBER (2): Über die Anomalien der Arteria thyroidea ima und der Arteria cricothyroidea. Med. Jahrb. des österr. Staates. Bd. 51. 1845. — GRUBER (3): Eine Glandula thyroidea bipartita bei Anwesenheit eines rudimentären Isthmus. Virchows Arch. Bd. 66. 1876. — GUIART: Etude sur la glande thyroïde dans la série des vertébrés et en particulier chez les Sélaciens. Thèse de Paris 1896. — GUILLEBEAU: Desquamation und Sekretion in der Glandula thyroidea. Virchows Arch. Bd. 224. 1917. — GÜNTHER: Über ein Kristalloid

der menschlichen Schilddrüse. Sitzungsber. d. k. Akad. in Wien. Bd. 105. 1896. — GUTKNECHT: Die Histologie der Struma. Virchows Arch. Bd. 99. 1885. — HÄBERLI: Über die morphologisch nachweisbaren Fettsubstanzen und die Oxydasereaktion in der menschlichen Thyreoidea. Virchows Arch. Bd. 221. 1916. — HÄCKEL: Eine Zyste des Ductus thyreoglossus. Langenb. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 48. 1894. — HÄMIG: Anatomische Untersuchungen über Morbus Basedowii. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 55. 1897. — HAMMAR und HELLMAN: Ein Fall von Thyreoaplasie (dystopischer Thyreohypoplasie). Zeitsch. f. angew. Anatomie und Konstitutionslehre. Bd. 5. 1920. — HAMMAR: A quelle époque de la vie foetale de l'homme apparaissent les premiers signes d'une activité endocrine? Upsala läkareförenings förhandl. Neue Folge. Bd. 30. 1925. — HAMMERICH: Über eine Schleimzyste in der Zungenwurzel. Inaug.-Diss. Würzburg 1877. — v. HANSEMANN: HEYMANNS Handbuch der Laryngologie. Bd. 1. — HART: Thymusstudien. Die Hassalschen Körperchen. Virchows Arch. Bd. 217. 1914. — HEIDENHAIN: Über verschiedene Typen im Bau der Schilddrüse. Verhandl. d. anat. Ges. 1921. — HENLE: Anatomie des Menschen. Bd. 2. Braunschweig 1866. — HENNEBERG: Beitrag zur Kenntnis der lateralen Schilddrüsenanlage. Anat. Hefte, Bd. 28, Heft 1. 1904. — HERMANN et VERDUN: Persistence des corps postbranchiaux chez l'homme. Cpt. rend. de la Soc. de biol. 1899. — HESSELBERG: Die menschliche Schilddrüse in der fötalen Periode und in den ersten 6 Lebensmonaten. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 5. 1910. — HILDEBRAND: Über angeborene epitheliale Zysten und Fisteln des Halses. Langenb. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 49. 1895. — HIS (1): Der Tractus thyreoglossus und seine Beziehung zum Zungenbein. Arch. f. Anat. u. Entwicklungslehre 1891. S. 26. — HIS (2): Anatomie menschlicher Embryonen. Leipzig 1880. — HORCICKA: Beiträge zur Entwicklungs- und Wachstumsgeschichte der Schilddrüse. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 1. 1880. — HORNE: The blood vessels of the thyroid gland in goitre. Lancet 1892. p. 1213. — HUECK: Ein Beitrag zur Beurteilung der Knoten in der Schilddrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 174. 1922. — HÜRTHLE: Beiträge zur Kenntnis des Sekretionsvorganges in der Schilddrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 56. 1894. — HUSCHKE: Eingeweidelehre. Zitiert nach HENLE. — HYRTL: Lehrbuch der Anatomie des Menschen. 1875. — JAFFÉ und LÖWENFELD: Versuch einer Anwendung der Unna-Pappenheimschen Färbung an drüsigen Organen. Virchows Arch. Bd. 210. 1912. — JÄGER-LUROTH: Die Regio thyreoidea mit besonderer Berücksichtigung der Blutgefäße. Inaug.-Diss. Straßburg 1883. — JOANNOWICZ: Über branchiogene Karzinome und auf embryonale Anlage zurückführende zystische Tumoren des Halses. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 23. 1902. — JORES (1): Über die Erkrankung der Arterien der Struma. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 21. 1897. — JORES (2): Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903. — ISCOVESCO (1): Physiologische Eigentümlichkeiten gewisser Lipide. Cpt. rend. de l'acad. des sciences. Nr. 22. 1912. Ref.: Berlin. klin. Wochenschrift 1913. Nr. 8. — ISCOVESCO (2): Les lipoides du corps thyroïde. Cpt. rend de la soc. de biol. Tome 65. 1908. — ISENSCHMID: Zur Kenntnis der menschlichen Schilddrüse im Kindesalter. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 5. 1910. — KAABZ: Zur Kasuistik der medianen Halsfisteln. Inaug.-Diss. Kiel 1904. — KADYI: Über einige akzessorische Schilddrüsenläppchen in der Zungenbeingegegend. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1879. Anat. Abt. S. 312. KANTHACK: The thyreoglossal duct. Journ. of anat. February 1891. — KARWICKA: Über das physikalische Verhalten und das physiologische Vorkommen der doppeltbrechenden Lipide. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 50. 1911. — KASHIWAMURA: Die Schilddrüse bei Infektionskrankheiten. Virchows Arch. Bd. 166. 1901. — KASTSCHENKO: Das Schicksal der embryonalen Schlundspalten bei Säugetieren. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 30. 1887. — KIESELBACH: Über ein Vorkommen von Glykogen in der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Heidelberg 1909. — KLÖPPEL: Vergleichende Untersuchungen über Gebirgsland- und Tieflandschilddrüsen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 49. 1910. — KLOSE: Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Basedowschen Krankheit. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 102. 1916. — KÖLLIKER: Handbuch der Gewebelehre des Menschen. Leipzig 1912. — KOLMER: Zur Histologie der Parathyreoidea und Thyreoidea. Anat. Anz. Bd. 50, Nr. 11. 1917. — KÖNIG: Über Fistula colli congenita. Langenb. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 51. 1896. — KOSTANECKI und MIELECKI: Die angeborenen Kiemenfisteln des Menschen. Virchows Arch. Bd. 120 u. 121. 1890. — KRÄMER: Über die Rückbildungsvorgänge in den Schilddrüsenadenomen. Inaug.-Diss. Freiburg 1910. — KRAUS: Das Kolloid der Schilddrüse und Hypophyse des Menschen. Virchows Arch. Bd. 218. 1914. Erwidung auf die Arbeit von S. WAIL: Virchows Arch. Bd. 244. 1923. — KRAUSE: Allgemeine und mikroskopische Anatomie. 1876. — KÜRSTEINER (1): Die Epithelkörperchen des Menschen in ihrer Beziehung zur Thyreoidea und Thymus. Anat. Hefte, Heft 36. Bd. 11. 1899. — KÜRSTEINER (2): Epithelkörperchen und Thymusstrang beim Menschen. Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte. 1900. Nr. 20. — LANDSTRÖM: Über Morbus Basedowii. Inaug.-Diss. Stockholm 1907. — LANGENDORFF: Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. Suppl. 1889. — LANGHANS: In KOCHER: Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane. Dtsch. Chirurg. 50b, S. 462. 1887. — LENZI e PELLEGRINI: Sulla frequenza del reperto di tessuto tiroideo in cisti congenite mediane del collo. Lo Sperimentale. Vol. 59.

1905. — LINDEMANN: Zur Frage über die Innervation der Schilddrüse. Zentralbl. f. allg. Pathol. Bd. 2, Nr. 8. 1891. — LIVINI (1): Gli organi a secrezione interna nel periodo embrionale e fetale, nell' uomo. I. Ghiandola tiroide. Arch. ital. di anat. e embriol. Vol. 18, 1922. Ref.: Anat. Ber. Bd. 1, S. 386. 1923. — LIVINI (2): Della terminazione dei nervi nella tiroide. Lo Sperimentale 1900. — LIVINI (3): Le fibre collagene nelle paratiroidi e nella tiroide. Anat. Anz. Bd. 34. 1909. — LOBENHOFFER: Beiträge zur Lehre der Sekretion in der Struma. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 20. 1909. — LOEPER et ESMONET: La graisse dans le corps thyroïde etc. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris 1904. — LÜBCKE: Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 167. 1902. — LÜTHI: Venöse Stauung der Hundeschilddrüse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 15. 1905. — MADELUNG (1): Anatomisches und Chirurgisches über die Glandula thyreoidea accessoria. Arch. f. klin. Chir. Bd. 24. 1879. — MADELUNG (2): Über Struma accessoria vera retrovisceralis. Straßburger med. Ztg. 1904. H. 10. — MARCHANT: Article: Thyroïde. Nouv. Dictionnaire de méd. et de chirurg. — MARINE (1): The evolution of the thyroid gland. Bull. of the Johns Hopkins Hospital. Vol. 24, Nr. 267. 1913. — MARINE (2): The metamorphosis of the endostyle (thyroid gland) of *Ammocoetes branchialis*. Journ. of experim. med. Vol. 17, Nr. 4. 1913. — MARSHALL: The thyroglossal duct or canal of His. Journ. of anat. and physiol. 1892. p. 94. — MASSON: Faux branchiomes. Presse méd. 1913. Nr. 65. — MATSUNAGA: Die parenchymatösen Lymphbahnen der Thyreoidea und ihre Sekretion. Arch. f. Anat. u. Entw. 1909. H. 5 u. 6. — MATTI: Über einen Fall von Fistula colli mediana, hervorgegangen aus einem in ganzer Länge offenen Ductus thyroglossus. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 95. 1911. — MAURER (1): Schilddrüse, Thymus und ihre Nebendrüsen. Münch. med. Wochenschrift 1913. Nr. 13. Vereinsbericht. — MAURER (2): Die im Bereich der Kiemenhöhle sich bildenden epitheligen Organe. HERTWIGS Handbuch der Entwicklungslehre. Bd. 2. Jena 1906. — MERKEL: Topographische Anatomie. Bd. 2. Braunschweig 1899. — MÉROZ: Le corps thyroïde chez les nouveau-nés et spécialement à Genève. Rev. méd. de la Suisse romande. Tome 30. 1910. — MEYER, R.: Erfolge und Aufgaben im Untersuchungsgebiet der embryonalen Gewebsanomalien. Studien zur Pathologie der Entwicklung. Bd. 1. 1914. — MORTON: Persistence of the thyroglossal duct. Brit. med. journ. 12 May 1894. — MÜLLER, L. R.: Beiträge zur Histologie der normalen und erkrankten Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 19. 1896. — MÜLLER, W.: Über die Entwicklung der Schilddrüse. Jenaische Zeitschr. f. Med. u. Naturwiss. Bd. 6. 1873. — NIENY: Zur Pathologie und Therapie der Halskiemenfisteln. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 23. 1899. — NEUMANN (1): Ein Beitrag zur Kenntnis der Ranula. Langenbecks Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 20. 1877. — NEUMANN (2): Über die Entstehung der Ranula aus den Bochdalekschen Drüsenschläuchen. Langenbecks Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 33. 1886. — NEUMANN (3): Der gegenwärtige Stand der Ranulafrage. Berl. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 2. — NORRIS (1): The early morphogenesis of the human thyroid gland. Americ. journ. of anat. Vol. 24. 1918. — NORRIS (2): The morphogenesis of the follicles in the human thyroid gland. Americ. journ. of anat. Vol. 20. 1916. — ORTH: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Bd. 1. Berlin 1887. — OSEKI: Zur Morphologie der Schilddrüse bei den Japanern. Mitt. med. Ges. Tokio. Bd. 24. 1910. — OSSOKIN: Zur Frage der Innervation der Glandula thyreoidea. Zeitschr. f. Biol. Bd. 63. 1914. — PALTAUF: Zur Kenntnis der Schilddrüsentumoren im Innern des Kehlkopfes und der Luftröhre. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 11. 1892. — PARHON ET DÉRÉVICI: Recherches expérimentales sur les hémorragies intrafolliculaires, les hématies basophiles et la colloïde hyperchromophile du corps thyroïde. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 88, p. 950. 1923. — PATON: Transactions of the Clinical Society of London 1905. Vol. 38, p. 98. Zit. nach SPENCER. — PATZELT: Über Anomalien des Ductus thyroglossus und Schilddrüsenanomalien in der Zunge des Menschen. Verhandl. d. anat. Ges. Anat. Anz. Bd. 57. 1923. — PAYR und MARTINA: Über wahre laterale Nebenkröpfe. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 85. 1906. — PEREMESCHKO: Ein Beitrag zum Bau der Schilddrüse. Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. Bd. 17. 1867. — PERRANDO: Sulla struttura della tiroide dei neonati. Studi Sassaesi. Vol. 2. 1902. — PODACK: Beiträge zur Histologie und Funktion der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Königsberg i. Pr. 1892. — POINCARÉ: Note sur l'innervation de la glande thyroïde. Journ. de l'anat. et de la phys. 1875. — QUAIN-HOFMANN: Lehrbuch der Anatomie. 1878. — DE QUERVAIN (1): Die akute, nicht eitrige Thyreoiditis usw. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Suppl.-Bd. 2. 1904. — DE QUERVAIN (2): Parastruma maligna aberrata. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 100. 1909. — RABL (1): Über die Anlage der ultimo-branchialen Körper bei den Vögeln. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 70. 1907. — RABL (2): Die Entwicklung der Glandula thyreoidea des Meerschweinchens. Anat. Anz. Ergänzungsheft. Bd. 57. 1923. — RADESTOCK: Ein Fall von Struma intratrachealis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 3. 1888. — RAMBERG: Beobachtungen über Glykogen in der Thyreoidea. Virchows Arch. Bd. 203. 1911. — REGAUD et PETITJEAN: Recherches comparatives sur l'origine des vaisseaux lymphatiques dans la glande thyroïde de quelques mammifères. Bibliogr. Anatom. Tome 14. 1906. — REICH, A.: Über Struma retrovisceralis mit Halskyphose

und über laterale Nebenkröpfe. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 72. 1911. — REICH und BLAUDEL: Über den Einfluß künstlicher Trachealstenose auf die Schilddrüse. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 82. 1913. — REINBACH: Über akzessorische und retroviszerale Strumen. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 21. 1898. — RHINEHART: The nerves of the thyroid and parathyroid bodies. Americ. Journ. of anat. Vol. 13, Nr. 2. 1912. Ref.: Zentralbl. f. Anat. Bd. 5. 1913. — RIBBERT: Eine verzweigte Halskiemenfistel. Virchows Arch. Bd. 90. 1887. — RIEDEL: Ductus thyreoglossus. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chirurg. 1906. — RIVIÈRE: La glande thyroïde et les goîtres. Paris 1893. — ROBINSON CAMBY: On a cyst originating from the ductus thyreoglossus. Bull. of the John Hopkins Hosp. 1902. Ref.: Zentralbl. f. Chirurg. 1902. — ROGER et GARNIER: La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. Presse méd. 1899. — ROUD: Contribution à l'étude de l'origine et de l'évolution de la thyroïde latérale et du thymus. Bull. de la soc. Vaudoise des sciences nat. Vol. 36. 1900. — SACERDOTTI: Sui nervi della tiroide. Atti della R. Accad. delle scienze. Torino 1893. — SANDERSON: Die Schilddrüsen vom 15.—25. Lebensjahr. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 6. 1911. — SCHILDER: Über Mißbildungen der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 203. 1911. — SCHLANGE: Über Fistula colli congenita. Verhandl. d. Ges. f. Chirurg. 1893 u. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 46. 1893. — SCHMID, E.: Der Sekretionsvorgang in der Schilddrüse. Arch. f. Anat. u. Entw. Bd. 47, S. 181. 1896. — SCHMIDT, M. B. (1): Über Zellknospen in den Arterien der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 137. 1894. — SCHMIDT, M. B. (2): Über Flimmerzysten der Zungenwurzel und die drüsigen Anhänge des Ductus thyreoglossus. Festschr. f. Prof. B. SCHMIDT. Jena 1906. — SCHNITZLER: Beitrag zur Kasuistik der branchiogenen Fisteln und Zysten. Wien 1900. — SIGNORE: Ricerche sull'apparato di sostegna della ghiandola tiroide. Gazz. intern. di med. e chirurg. Nr. 46. 1913. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Nr. 17. 1914. — SIMMONDS: Über lymphatische Herde in der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 211. 1912. — SOBOTTA: Anatomie der Schilddrüse (Glandula thyreoidea). Handb. d. Anat. d. Menschen. Bd. 6, 3. Abtlg. Jena 1915. — SOULIÉ et VERDUN: Sur les premiers stades du développement de la thyroïde médiane. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 4, Nr. 15. 1897. — SPENCER: The thyreoglossal tract. Lancet 1914. Vol. 136, Nr. 4721. — STIEDA: Untersuchungen über die Entwicklung der Glandula thymus, Glandula thyreoidea und Glandula aortica. Leipzig 1881. — STRECKEISEN: Beiträge zur Morphologie der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 103. 1886. — STREIFF: Über die Form der Schilddrüsenfollikel des Menschen. Arch. f. Anat. u. Entw. Bd. 48, H. 4. 1897. — SULTAN: Zur Kenntnis der Halszysten und Fisteln. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 48. 1898. — SUTTON BLAND: On a case of median cervical fistula. Lancet 1895. Nr. 9. — SWARTS and THOMPSON: Accessory thyroid tissue within the pericardium of the dog. Journ. of med. research. Vol. 24. 1911. — TAKEDA: Fistula colli mediana completa. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 49. — TENCHINI e CAVATORTI: Sulla morfologia della ghiandola tiroide normale nell'uomo. Mem. R. Accad. dei Lincei, 1907—08. Class. scient. fis. mat. e nat. Vol. 6. — TIBERTI: Sull'attività della ghiandola tiroide. Lo Sperimentale 1905. — TOURDES: Gazette hebdomadaire. 1854. — TOURNEUX et VERDUN: Sur les premiers développements et sur la détermination des glandules thymiques et thyroïdiennes chez l'homme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 4, Nr. 2. 1897. — TRAINA: Über eine Struktureigentümlichkeit des Schilddrüsenepithels. Anat. Anz. Bd. 35. 1910. — TRAUTMANN: Über die Nerven der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Halle 1895. — VEAU: Les kystes thyroïdydiennes. Gaz. des hôp. 1901. Nr. 129. — VERDUN (1): Contributions à l'étude des dérivés branchiaux chez les vertébrés supérieurs. Thèse de Paris 1898. — VERDUN (2): Sur les dérivés branchiaux du poulet. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1898. — VERSON: Contributo allo studio della ghiandola tiroidea e suoi annessi. Arch. per le scienze med. Vol. 31. 1907. — VIERORDT: Daten und Tabellen. Jena 1893. — VIRCHOW: Die krankhaften Geschwülste. Bd. 3. Berlin 1865. — VOGEL: Beitrag zur pathologischen Histologie der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 217. 1914. — WALL: Über die Sekretion der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 240. 1922. — WANNER: Einfluß der akuten Anämie auf das histologische Bild der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 158. 1899. — WATSON: A note on the minute structure of the thyroid gland. Lancet 1910. p. 1137. — WEGELIN: Über das Stroma der normalen und pathologischen Schilddrüse. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 4. 1910. — WEIBGEN: Zur Morphologie der Schilddrüse des Menschen. Münch. med. Abhandl. H. 14. 1891. — WENGLOWSKI: Über die Halsfisteln und Zysten. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 98. 1912. — WIENER: Der Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse nach experimentellen Eingriffen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61. 1909. — WÖLFLE (1): Über die Entwicklung und den Bau der Schilddrüse mit Rücksicht auf die Entwicklung der Kröpfe. Berlin 1880. — WÖLFLE (2): Vereinsbericht. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 34, S. 498. — v. WYSS: Über die Bedeutung der Schilddrüse. Korrespbl. f. Schweizer Ärzte 1889. — ZEISS: Mikroskopische Untersuchungen über den Bau der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Straßburg 1877. — ZIELINSKA: Beiträge zur Kenntnis der normalen und strumösen Schilddrüse des Menschen und des Hundes. Virchows Arch. Bd. 136. 1894. — ZIMMERMANN, K. W.: Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entw. Bd. 52. 1898. — ZUCKER-

KANDL: Über eine bisher noch nicht beschriebene Drüse in der Regio suprathyroidea. Stuttgart 1879.

Chemische Bestandteile der Schilddrüse. Physiologie. Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und anderen endokrinen Drüsen. Veränderungen der Schilddrüse unter verschiedenen physiologischen Bedingungen, durch chemische Einflüsse (inkl. Vergiftungen), durch physikalische Einflüsse. (Abschnitte 6–11.)

ABDERHALDEN: Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 162. 1915. — ABELIN (1): Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der proteinogenen Amine. Biochem. Zeitschr. Bd. 137. 1923. — ABELIN (2): in WEGELIN und ABELIN: Über die Wirksamkeit der menschlichen Schilddrüse im Froschlarvenversuch. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89. 1921. — ADLER (1): Untersuchungen über die Entstehung der Amphibienneotenie. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 164. 1916. — ADLER (2): Über Beziehungen des Thymus zur Schilddrüse und zum Wachstum. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 32. Vereinsber. — ADLER (3): Schilddrüse und Wärmeregulation. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 86. 1920. — AESCHBACHER: Über den Einfluß krankhafter Zustände auf den Jod- und Phosphorgehalt der normalen Schilddrüse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 15. 1905. — ALLEN: The results of thyroid removal in the larval of *Rana pipiens*. Journ. of exp. zool. Vol. 24. 1918. — AMATO: La secrezione tiroidea nella gravidanza. Arch. di anat. pathol. e scienze affini. 1905. — ANDERSSON (1): Die Nerven der Schilddrüse. Verhandl. des biol. Ver. in Stockholm. Bd. 4. 1891/92. — ANDERSSON (2): Zur Kenntnis der Morphologie der Schilddrüse. Arch. f. Anat. und Entwicklungsgesch. 1894. — ASCHOFF: Schilddrüse und Epithelkörperchen bei Licht- und Dunkeltieren. Zentralbl. f. Pathol. Bd. 33. Nr. 1. 1922. — ASCHNER: Die Blutdrüsenkrankungen des Weibes. Wiesbaden 1918. — ASHER (1): Die Wirkungen des Schilddrüsenhormons. Therap. Halbmonatsschr. 1920. — ASHER (2): Die physiologischen Wirkungen des Schilddrüsensekrets und Methoden zu ihrem Nachweis. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 34. — ASHER (3): Innere Sekretion und Phagozytose. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 8. — ASHER (4): Die physiologischen Wirkungen des Schilddrüsensekrets und Methoden zu ihrem Nachweis. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 34. — ASHER und FLACK (1): Nachweis der Wirkung eines inneren Sekretes der Schilddrüse und die Bildung desselben unter dem Einfluß der Nerven. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24. 1910. — ASHER und FLACK (2): Die innere Sekretion der Schilddrüse und die Bildung des inneren Sekretes unter dem Einfluß von Nervenreizung. Zeitschr. f. Biol. Bd. 55. 1911. — BACCELLI: La tiroide nell'avvelenamento sperimentale da preparati tiroidei. Il Morgagni Vol. 57. Ref.: Pathologica. Bd. 7. Nr. 158. 1915. — BARBÉRA e BICCI: Glandola tiroide nel digiuno. Soc. med.-chirurg. di Bologna 1902. — v. BASCH: Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Thymus. III. Die Beziehung des Thymus zur Schilddrüse. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 12. 1912. — BAUMANN: Über das normale Vorkommen des Jods im Tierkörper. Der Jodgehalt der Schilddrüsen von Menschen und Tieren. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 22. 1896. — BECK: Le goître simple et le goître exophthalmique. Journ. belg. de radiologie. 1909. Nr. 5. Ref.: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. Bd. 15. S. 63. — BÉLOT, I.: Die Radiotherapie des Morbus Basedowii. Strahlentherapie, 3. — BENSLEY: The influence of diet and jodides on the hyperplasia of the thyroid gland of opossums in captivity. Americ. Journ. of Anat. Vol. 19. 1916. — BIAGI: La tiroide nella nevrectomia del simpatico. Policlinico 1901. — BIEDL: Innere Sekretion. Wien und Berlin, 3. Aufl. 1923. — BIRCHER, E.: Zur Wirkung der Thyreoidintabletten auf das normale Knochenwachstum. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 91. 1910. — BISTRITZKY: Veränderung der Schilddrüse nach der Exstirpation des Ganglion sympathicum cervicale infimum. Inaug.-Diss. Bern 1913. — BLACK: Effect of suprarenal feeding on jodin content of thyroid. Americ. Journ. of physiol. Bd. 59. 1922. — BLUM: Die Schilddrüse als entgiftendes Organ. Berl. klin. Wochenschr. 1898 und Virchows Arch. Bd. 158. 1899. — v. BORZYSTOWSKI: Über den Schwangerschaftskropf. Inaug.-Diss. Königsberg 1902. — BOURCET: De l'iode dans l'organisme, ses origines, son rôle, son élimination. Thèse de Paris 1900. — BOZZI: Siehe „Normale Anatomie“. — BREHM: Sklerosierende Strumitis und Larynxkompression als Röntgenspätschädigung. Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 24. — BREITNER (1): Klinische und experimentelle Untersuchungen über die kropfigen Erkrankungen der Schilddrüse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 25. 1913. — BREITNER (2): Über das Kropfproblem. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Sonderbeilage zu Nr. 38. — BRIAN: L'innervation du corps thyroïde. Paris 1889. — v. BRUNS: Beobachtungen und Untersuchungen über die Schilddrüsenbehandlung des Kropfes. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 16. 1896. — BURGAT: Attempts to produce experimental thyroid hyperplasia. Americ. Journ. of physiol. Bd. 44. 1917. — BÜRGI: Organotherapie. Jahreskurse für ärztliche Fortbildung. 1914. — BUSCHKE und PEISER: Experimentelle Beobachtungen über Beeinflussung des endokrinen Systems durch Thallium. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 23. — CADÉAC et GUINARD: Remarques

sur le rôle du thymus chez les sujets atteints d'une altération du corps thyroïde ou éthyroïdés. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 46. 1894. — CAMERON and CARMICHAEL: Biochemistry of Jodine. Journ. of biol. chem. December 1920. — CAMPEANU: Problema Gusei si Cretinismului in România si Cercetări biologice asupra Glandei tiroide. Cluj. 1924. — CANNON and MAC KEEN CATTELL: The secretory innervation of the thyroid gland. Americ. Journ. of physiol. Vol. 41. 1916. — CASAGLI: Über die sekretorische Funktion der Epithelzellen der Schilddrüse in Beziehung zur Resektion und Exzision des Sympathikus. Il Policlinico. Mai 1909. — CECCA: Le ghiandole a secrezione interna dal punto di vista chirurgico. Boll. delle scienze med. 1904. — CENI: Il cervello e la funzione tiroidea. Riv. sperim. di freniatria. 1920. — CERNIGLIA: Contributo alla fine struttura della tiroide in condizioni normali e durante la gravidanza. Studium 1914. Ref. Pathologica Nr. 158. Bd. 7. 1915. — CHAMPY: L'action de l'extrait thyroïdien sur la multiplication cellulaire. Arch. de morphol. gén. et expérim. 1922. — CLAUDE et BLANCHETIÈRE: Sur la teneur en iode de la glande thyroïde dans ses rapports avec la constitution anatomique de l'organe. Journ. de physiol. et de pathol. générale. Tome 12. 1910. — CORDUA: Über die Umwandlung des Morbus Basedowii in Myxödem durch die Röntgenbehandlung. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32. 1920. — COTRONEI: Première contribution expérimentale à l'étude des rapports des organes dans la croissance et dans la métamorphose des amphibiens anoures. Arch. ital. di biol. Vol. 61. 1914. — COULAUD (1): Action des rayons X sur le corps thyroïde du lapin adulte. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 87. 1922. — COULAUD (2): Influence de l'irradiation du corps thyroïde sur les surrénales du lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 87. 1922. — COURRIER: Contribution à l'histophysiologie du corps thyroïde. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 86. 1922. — CRAMER: Observations on the functional activity of the suprarenal gland in health and in disease. 6 th Scientific Report of the Imperial Cancer Research Fund. London 1919. — CRISPINO: La tiroide nella infezione ed intossicazione sperimentale. Estratto dal Giorn. dell' assoz. napol. di med. e naturalisti. Vol. 12. 1902. — VON CYON: Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 70. 1898. — DEMEL, JATROU und WALLNER: Beziehungen der Ovarien, Nebennieren und des Thymus zur Thyreoida bei Ratten. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — DEUCHER: Sauerstoffmangel in seiner Wirkung auf die Histologie der Schilddrüse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 38. 1925. — DEUSCH: Schilddrüse und Darmbewegung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 142. 1923. — DUFFY: Papilloma of the larynx. Report of a case treated with radium, with resultant chronic diffuse thyroiditis. Johns Hopkins Hosp. Rep. 1919. — DURDUFI: Über die Basedowsche Krankheit. Inaug.-Diss. Moskau 1882. — DUSTIN et ZUNZ: A propos des corrélations fonctionnelles entre le thymus et le corps thyroïde. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 17. 1917/18. — EIGER: Experimentelle Studien über die Schilddrüse. Zeitschr. f. Biol. Bd. 67. 1917. — ENGELHORN: Schilddrüse und weibliche Geschlechtsorgane. Habil.-Schrift Erlangen 1912. — EPPINGER: Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917. — EPPINGER, FALTA und RUDINGER: Über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66. 1908. — FALTA (1): Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913. — FALTA (2) (und BERTELLI): Weitere Mitteilungen über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 30. — FARNER und KLINGER: Experimentelle Untersuchungen über Tetanie. I. u. II. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32. 1920. — FARRANT: Hyperthyroidism, its experimental production in animals. Brit. med. Journ. Nov. 1913. p. 1363. — FASSIN: Influence de l'inoculation d'extraits thyroïdiens sur les propriétés actives du sérum. Soc. de biol. 15. mars 1907. — FELLNER: Die wechselseitigen Beziehungen der innersekretorischen Organe. Samml. klin. Vortr. N. F. Nr. 185. 1908. — FENGER: On the presence of jodine in the human fetal thyroid gland. Journ. of biol. chim. Vol. 20. 1915. — FISCHER: Schilddrüse und weiblicher Genitalapparat. Wien. med. Presse 1895. — FORDYCE: The relation of diet to thyroid activity. Brit. med. Journ. Vol. 1. 1907. — FREUND, H. W. (1): Die Beziehungen der Schilddrüse zu den weiblichen Geschlechtsorganen. Inaug.-Diss. Straßburg 1882. — FREUND, H. W. (2): Die Beziehungen der Schilddrüse und der Brustdrüse zu den schwangeren und erkrankten weiblichen Genitalien. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 31. 1891. — FULTON: The controlling factors in amphibian metamorphosis. Endocrinology Vol. 5. 1921. — FUNK und DOUGLAS: The relationship of beriberi to glands of internal secretion. Journ. of physiol. 1914. — FURUYA (1): Die Abhängigkeit der Phagozytose von inneren Sekreten, eine neue Methode zur Untersuchung der inneren Sekretion. Biochem. Zeitschr. Bd. 147. 1924. — FURUYA (2): Untersuchung über das Wachstum der Haare und über die kompensatorische Hyperplasie der Schilddrüse nach operativer Entfernung inner-sekretorischer Organe. Biochem. Zeitschr. Bd. 147. 1924. — GALEOTTI: Siehe „Normale Anatomie“. — GARNIER: La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. Thèse de Paris 1899. — GAYLORD and MARSH: Carcinoma of the thyroid in the salmonoid fishes. Washington 1914. — v. GEORGEWSKY: Über die Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33. 1897.

- GIACOMINI: Ulteriori esperimenti di nutrizione di girini di rana con diversi organi e tessuti iodati. Bologna 1920. — GLANZMANN: Wachstumsstoffe und Blutdrüsen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 101. 1923. — GLEY (1): Quatre leçons sur les sécrétions internes. Paris 1920. — GLEY (2): Glande thyroïde et thymus. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 66. 1909. — GLUSMAN: Entfernung der Drüsen mit innerer Sekretion und Antikörperbildung. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 102. 1924. — GLUZINSKI: Einige Bemerkungen zum klinischen Bild des Klimakteriums. Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 48. — GOETSCH: Hypersensitiveness test with especial reference to diffuse adenomatosis of the thyroid gland. Endocrinology Vol. 4. 1920. — v. GRAFF: Schilddrüse und Genitale. Arch. f. Gynäkol. Bd. 102. 1914. — v. GRAFF und NOVAK: Basedow und Genitale. Arch. f. Gynäkol. Bd. 102. 1914. — GRÖBLY: Über das Nukleoprotein der Schilddrüse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 30. 1918. — GUDERNATSCH: Feeding experiments on tadpoles. I. The influence of specific organs given as food on growth and differentiation. Arch. f. Entwicklungsmechanik. Bd. 35. 1912. — GURRIERI: Zitiert nach CRISPINO. — HART (1): Zum Wesen und Wirken der endokrinen Drüsen. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 21. — HART (2): Der Einfluß abnormer Außentemperaturen auf Schilddrüse und Hoden. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 196. 1922. — HASHIMOTO: Secretory action of pancreas in relation to thyroid gland. Effect of thyroidectomy in rats on secretory action of pancreas. Americ. Journ. of Physiol. Vol. 60. 1922. — HEIDENREICH: Der Kropf. Ansbach 1845. — HELLWIG und NEUSCHLOSZ: Zur funktionellen Schilddrüsendiagnostik. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 40. — HERZFELD und KLINGER (1): Zur Chemie des Schilddrüsensekrets. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 27. — HERZFELD und KLINGER (2): Untersuchungen über den Jodgehalt der Schilddrüse. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 29. — HEWITT: The effect of administration of small amounts of thyroid gland on the size and weight of certain organs in the male white rat. Quart. Journ. of exp. Physiol. Vol. 12. 1920. — HINTZELMANN: Mikroskopische Untersuchungen an den innersekretorischen Organen vitaminarm (Vitamin A) ernährter Ratten. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 100. 1924. — HOMMA: Kropfform und Jodwert. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — HOOTON: The X-Ray treatment of Graves's disease. Brit. med. Journ. June 8. 1912. — HORSLEY: Innervation of the thyroid gland. Lancet 1886. — HOSKINS, E. a. M. (1): Further experiments with thyroidectomy in amphibia. Proc. Soc. exp. Biol. and med. New York. Vol. 15. 1918. — HOSKINS, E. a. M. (2): The interrelation of the thyroid and hypophysin in the growth and development of frog larvae. Endocrinology Vol. 4. 1920. — HUDSON: The iodine content of the blood following thyroidectomy. Journ. of exp. med. Vol. 36. 1922. Ref.: Endocrinology Ed. 7. 1923. — HUNT: Experiments on the relation of the thyroid to diet. Journ. of the Americ. med. Assoc. Vol. 57, p. 1032. 1911. — HÜRTHLE: Siehe „Normale Anatomie“. — JAFFÉ: Luetische Erkrankungen der Hypophyse. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 27. 1922. — JARISCH: Über die Wirkung der Schilddrüse auf Kaulquappen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 179. 1920. — JOLIN: Über den Jodgehalt der menschlichen Schilddrüsen in Schweden. Upsala läkareförenings förhandl. Ref.: Biochem. Zentralbl. Bd. 5. 1906. — ISCOVESCO: Action physiologique, en particulier sur la croissance, d'un lipide extrait de la thyroïde. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 75. 1913. Ref.: Zentralbl. f. exp. Med. Bd. 5, S. 533. 1914. — ISELIN: Wachstumshemmung infolge von Parathyroidektomie bei Ratten. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 93. 1908. — JUSTUS: Über den physiologischen Jodgehalt der Zelle. Virchows Arch. Bd. 176. 1904. — KAHN: Zur Frage der Wirkung von Schilddrüse und Thymus auf Froschlärven. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 163. 1916. — KATZENSTEIN (1): Über die Erscheinungen, die in der Schilddrüse nach Exstirpation der sie versorgenden Nerven auftreten. Arch. f. Laryngol. u. Rhinol. Bd. 5. 1896. Dtsch. med. Wochenschr. 1899. — KATZENSTEIN (2): Zur Frage der Wirkung der Nervendurchschneidung auf die Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 170. 1902. — KENDALL: The chemical constituents of the thyroid gland. The specific physiological activity of certain constituents of the thyroid gland. Proc. Soc. exp. Biol. and med. Vol. 10. 1913. — KÉPINOW (1): Anaphylaxie chez les animaux éthyroïdés nourris avec de la thyroïde. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 87. 1922. — KÉPINOW (2): Contribution à la question du rôle de la glande thyroïde dans le phénomène d'anaphylaxie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 87. 1922. — KIENBÖCK: Über Reizwirkung bei Röntgenbehandlung von Struma und Basedowscher Krankheit. Fortschr. d. Röntgenstr. Bd. 22. 1915. — KLOSE und VOGT: Klinik und Biologie der Thymusdrüse mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zu Knochen- und Nervensystem. Tübingen 1910. — KNAUS (1): Die Beziehungen der Schilddrüse zu den weiblichen Genitalorganen und zur Schwangerschaft. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 131. 1924. — KNAUS (2): Zur Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft. Arch. f. Gynäkol. Bd. 119. 1923. — KOCHER, A. (1): Über die Ausscheidungen des Jods im menschlichen Harn. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 14. 1905. — KOCHER, A. (2): Die histologische und chemische Veränderung der Schilddrüse bei Morbus Basedowii und ihre Beziehung zur Funktion der Drüse. Virchows Arch. Bd. 208. 1912. — KOCHER, A. (3):

Über Morbus Basedowii. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 9. 1902. — KOCHER, TH. (1): Bericht über ein zweites Tausend Kropfoperationen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 64. 1901. — KOCHER, TH. (2): Behandlung des Kropfes. Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1903. — KORENCEVSKY: Glands of internal secretion in experimental avian Beri-Beri. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 26. 1923. — KORENCEVSKY: Die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Keimdrüsen in Verbindung mit deren Einfluß auf den Stoffwechsel. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 16. 1914. — KOTTMANN: Kolloidchemische Untersuchungen über Schilddrüsenprobleme. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 30. — KOTTMANN und LIDSKY: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Schilddrüse. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71. 1910. — KRAUS: Funktionswert der Schilddrüse und Kropfproblem. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 1. — KRAUS, E.: Pankreas und Hypophyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 68. 1921. — KRAUS, FR.: Pathologie der Schilddrüse, der Beischilddrüsen, des Hirnanhangs und deren Wechselwirkung. 17. intern. med. Congr. London u. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 39. — KRAUS und HOLZER: Über Beziehungen zwischen Gehirn, Schilddrüse und Körperwachstum. Virchows Arch. Bd. 251. 1924. — KRAUSE und ZIEGLER: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf tierisches Gewebe. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 10, S. 126. 1906/07. — LANGE: Die Beziehungen der Schilddrüse zur Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 40. 1899. — LANGHANS und WEGELIN: Der Kropf der weißen Ratte. Beitrag zur vergleichenden Kropfforschung. Bern 1919. — LANZENBERG et KÉPINOW: Glande thyroïde et anaphylaxie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 86. 1922. — LARSON: Further evidence on the functional correlation of the hypophysis and the thyroid. Americ. journ. of physiol. Vol. 53. 1920. — LAZARUS-BARLOW: On the histological and some other changes produced in animals by exposure to the gamma rays of radium. Med. research. council. London 1922. — LEICHER: Der Kalziumgehalt des menschlichen Bluteserums und seine Beeinflussung durch Störungen der inneren Sekretion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 14. 1923. — LENHART: The influence upon tadpoles of feeding desiccated thyroid gland in variable amounts and of variable iodine contents. Journ. of exp. med. Bd. 22. 1915. — LIÉGEOIS: Des glandes vasculaires sanguines. Thèse de Paris 1860. — DES LIGNÉRIIS: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Jods auf die Hundeschilddrüse, sowie über die Hyperplasie dieser Drüse. Inaug.-Diss. Bern 1907. — LINDEMANN: Über das Verhalten der Schilddrüse beim Ikterus. Virchows Arch. Bd. 149. 1897. — DE LISI: Effetti della scerebrazione sulle tiroidi e sulle surrenali in animali castrati. Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psych. Bd. 14. 1924. — LORAND: Les rapports du pancreas avec la thyroïde. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 56. 28 mars 1904. — LÜBCKE: Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 167. 1902. — MAC CARRISON (1): The thyroid gland in health and disease. London 1917. — MAC CARRISON (2): The pathogenesis of experimentally produced goitre. Ind. journ. of med. research. Vol. 2, Nr. 1. 1914. — MAC CARRISON (3): Fats in relation to the genesis of goitre. Brit. med. journ. 4 february 1922. Nr. 3188. — MAC CARRISON (4): Pathogenesis of deficiency disease. V. Histopathology. X. The effects of some food deficiencies and excesses on the thyroid gland. Ind. journ. of med. research. Vol. 7. 1919. — MACAGGI: Strukturveränderungen der Schilddrüse durch Phosphor und Arsen. Rif. med. Nr. 32. 1904. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 16, S. 686. 1905. — MAGATH: Die Fermentveränderungen des Blutes bei vollkommener und teilweiser Entfernung des Thyreoideal- und Parathyreoidealapparates. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29. 1922. — MARBÉ: Les opsonines des animaux hyperthyroïdés. Soc. de biol. 13 juin 1908. — MARINE (1): Observation on the etiology of goitre in brook trout. IV. The effect of feeding with fresh and stale liver. Journ. of exp. med. Vol. 21. 1915. — MARINE (2): The thyroid gland in relation to gynecology and obstetrics. Surgery, gynecol. a. obstetr. 1917. — MARINE (3): Influence of the thyroid gland on the increased heat production occurring during pregnancy and lactation. Transact. of the assoc. of Americ. physicians. Vol. 39. 1924. — MARINE and BAUMANN: Effect of suprarenal insufficiency on thyroïdectomized rabbits. Americ. journ. of physiol. Vol. 59. 1922. — MARINE and LENHART: Effects of the administration or withholding of jodincontaining compounds in normal, colloid or actively hyperplastic thyroids of dogs. Arch. of int. med. 1909. Vol. 4. — MARINE and ROGOFF: The absorption of potassium jodid by the thyroid gland in vivo. Journ. of pharmac. and exp. therapeutics. Vol. 8. 1916. — MARTINI (1): Azione dei nervi tiroidei ed effetto della loro resezione sulla ghiandola. Accad. di Med. Torino. Aprile 1904. — MARTINI (2): Sur les altérations du corps thyroïde dans différents états expérimentaux et cliniques. Rev. de chirurg. Tome 47. 1913. — MATTI: Physiologie und Pathologie der Thymusdrüse. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10. 1913. — MELLANBY, E. and M.: The experimental production of thyroid hyperplasia in dogs. Journ. of physiol. Vol. 55. 1921. — MENDEL: Von den Korrelationen der Drüsen mit innerer Sekretion. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 6. — MILLS (1): A note on the question of the secretory function of the sympathetic innervation to the thyroid gland. Americ. journ. of physiol. Vol. 50. 1919. — MILLS (2): Effect of external temperature, morphine, quinine and strychnine on thyroid activity. Americ. journ. of physiol. Vol. 46.

1918. — MISSIROLI (1): Sulle alterazioni della ghiandola tiroide in seguito alla resezione del simpatico cervicale. Arch. di fisiol. Vol. 6. 1909. — MISSIROLI (2): La tiroide negli animali a digiuno ed in quelli rialimentati. Pathologica. Vol. 2. Nr. 29. 1910. — MISSIROLI (3): Sulla funzione tiroidea. Pathologica. Vol. 4, Nr. 84. 1912. — MIWA und STÖLTZNER: Ist das Jod ein notwendiger Bestandteil der normalen Schilddrüsen? Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 45. 1897. — MONERY (1): Recherches nouvelles sur la fonction jodée de la glande thyroïde. Journ. de pharm. et de chim. Tome 19. 1903. — MONERY (2): Etudes nouvelles sur le métabolisme de l'iode dans l'économie et sur la fonction thyroïdienne. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 7. 1905. — MORGENSTERN: Über einige mineralische Bestandteile der Schilddrüse. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1912. — MÜLLER, H.: Jod-, Chlor- und Kalziumbestimmungen an normalen und an kropfig veränderten Schilddrüsen. Inaug.-Diss. Zürich 1923. — MÜLLER, B.: Verhalten der Glandula thyroidea im endemischen Kropfgebiet des Kantons Bern zu Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Festschr. f. P. MÜLLER 1913. Stuttgart: F. Enke. — MÜLLER, L. R.: Beiträge zur Histologie der normalen und der erkrankten Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 19. 1896. — MURRAY: The principles of treatment in exophthalmic goitre. The Lancet, 24 February 1912. — NAGEL und ROOS: Versuche über experimentelle Beeinflussbarkeit des Jodgehaltes der Schilddrüse. Arch. f. Physiol. Suppl.-Bd. 1902. — NEMENOW, M.: Zur Frage der Behandlung des Morbus Basedowii mit Röntgenstrahlen. Russki Wratsch. 1912. Nr. 38. Ref.: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 20, S. 437. 1913. — NICHOLSON: An experimental study of mitochondrial changes in the thyroid gland. Journ. of exp. med. Vol. 39. 1924. — NORDMANN: Experimentelle Studien über die Thymusdrüse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 92. 1910. — NYFFENEGGER: Die Reaktion von schilddrüsenlosen und thymuslosen Kaninchen auf den Wärmestich. Biochem. Zeitschr. Bd. 121. 1921. — OKUNEFF: Über den Einfluß der Kastration auf die Schilddrüse. Zentrabl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 32, Nr. 19, S. 531 1922. — ORATOR: Neue Gesichtspunkte in der Beurteilung der pharmakodynamischen Funktionsprüfung. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — OSSOKIN: Zur Frage der Innervation der Glandula thyroidea. Zeitschr. f. Biol. Bd. 63. 1914. — OSWALD (1): Beiträge zur Schilddrüsenfrage. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 23. 1897. — OSWALD (2): Über die chemische Beschaffenheit und die Funktion der Schilddrüse. Habil.-Schrift Zürich 1900. — OSWALD (3): Die Eiweißkörper der Schilddrüse. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 27. 1899. — OSWALD (4): Die Schilddrüse in Physiologie und Pathologie. Leipzig 1916. — OSWALD (5): Die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nervensystem. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 22. — PARHON: The calcium content of the blood of thyroidectomized animals. Endocrinology Vol. 7. 1923. — PEISER: Über den Einfluß des Winterschlafes auf die Schilddrüse. Zeitschr. f. Biol. Bd. 30. 1906. — PELLEGRINI: Sur le contenu en iode de la glande thyroïde dans les divers âges de la vie et sur les rapports entre le quantitatif et l'aspect histologique de la glande. Arch. int. nat. de biol. Tome 65. 1916. — PERRIER: Modifications histologiques de l'hypophyse et de la rate consécutives à la thymectomie. Rev. méd. de la Suisse romande 1910. Nr. 10. — PFEIFFER: Zur Röntgenbehandlung des Kropfes. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 48. 1906. — PIGACHE et WORMS: Considérations sur l'état histologique du thymus. I. Action de la thyroïdectomie. Arch. d'anat. micr. Tome 12. 1910. — PIGHINI: Sgugli effetti della timectomia. Riv. sperim. di freniatria. Vol. 46. 1922. — PIRERA: Sui rapporti fra tiroide e pancreas. Giorn. internaz. delle scienze med. 1905. Nr. 1. — PIRONE: Influenza della tiroide sulle oxidasi degli organi. Gazz. internaz. di chirurg. Vol. 28. 1924. Ref. Pathologica. Vol. 17. 1925. p. 49. — PISTOCCHI: Anafilassi e tiroide. Pathologica. Vol. 14. 1922. — POPEA et CONSTANTINESCU: Sur le rôle de la glande thyroïde dans l'anaphylaxie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 90. 1924. — PRUSS: Beitrag zur Physiologie der Schilddrüse (Polnisch). Ref. in Virchow-Hirsch. Jahresberichte 1886. Bd. 1. — DE QUERVAÏN: De l'influence de l'alcoolisme sur la glande thyroïde. Semaine méd. 1. Nov. 1905. — RAVE: Die Röntgentherapie bei Strumen und Morbus Basedowii. Zeitschr. f. Röntgenkunde und Radiumforschung. Bd. 13. 1911. — REDAELLI: Ricerche isto-patologiche sperimentali sulla ghiandola tiroide. Rif. med. Vol. 27, Nr. 44. 1911. — REICH und BLAUVEL: Über den Einfluß künstlicher Tracheostenosen auf die Schilddrüse. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 82. 1913. — REINHARD (1): Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des Halsympathikus zur Schilddrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 180. 1923. — REINHARD (2): Über die trophische Nervenversorgung der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 254. 1925. — RIETMANN: Untersuchungen über das Vorkommen von Jod in den menschlichen Organen unter besonderer Berücksichtigung der Schilddrüsen und Strumen. Inaug.-Diss. Zürich 1921. — ROGER et GARNIER (1): La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. Presse méd. 1899. — ROGER et GARNIER (2): Lésions de la glande thyroïde dans l'intoxication phosphorée. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 29 janvier 1900. — ROGOWITZ: The liberation of the internal secretion of the thyroid gland into the blood. Journ. of pharm. and exp. ther. Vol. 12. 1918. — ROGOWITZ: Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 4. 1889. — ROMELS (1): Über den

Einfluß von Thyreoidea- und Thymusfütterung auf das Wachstum, die Entwicklung und die Regeneration von Anurenlarven. Arch. f. Entwicklungsmechanik. Bd. 40 u. 41. 1914/15. — **ROMEIS (2)**: Biologische Versuche über die Wirksamkeit verschiedener Thyreoideapräparate. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 6. 1918. — **ROMEIS (3)**: Untersuchungen über die Wirkungen des Thyroxins. II u. III. Biochem. Zeitschr. Bd. 141. 1923. — **ROOS**: Untersuchungen über die Schilddrüse. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 28. 1898. — **v. ROSITZKY**: Über den Jodgehalt von Schilddrüsen in Steiermark. Wien. klin. Wochenschr. 1897. S. 823. — **RÜBSAMEN**: Schilddrüsenkrankungen in der Schwangerschaft. Arch. f. Gynäkol. Bd. 98. 1912. — **RUDINGER**: Physiologie und Pathologie der Epithelkörperchen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 2. 1909. — **SANDERSON**: Die Schilddrüsen vom 15.—25. Lebensjahr. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 6. 1911. — **SARBACH**: Das Verhalten der Schilddrüse bei Infektionen und Intoxikationen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 15. 1905. — **SASAKI**: Zur experimentellen Erzeugung der Struma. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 119. 1912. — **SCAGLIONE**: Drüsen mit Innersekretion bei der Chloroformnarkose. Virchows Arch. Bd. 219. 1915. — **SCHÄFER**: Textbook of Physiology. 1898 u. 1900. — **SCHFEELMANN**: Über die gestaltende Wirkung verschiedener Ernährung auf die Organe der Gans, insbesondere über die funktionelle Anpassung an die Nahrung. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 23. 1907. — **SCHILF**: Die quantitativen Beziehungen der Nebennieren zum übrigen Körper. Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 8. 1922. — **SCHILF und HEINRICH**: Das histologische Verhalten der Schilddrüse nach einseitiger Halssympathikus-Exstirpation nebst einigen physiologischen Bemerkungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 50. — **SCHMAUCH**: Die Schilddrüse der Frau und ihr Einfluß auf Menstruation und Schwangerschaft. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Dezember 1913. — **SCHMID, E.**: Siehe „Normale Anatomie“. — **SCHMIERGELD**: Lésions des glandes à sécrétion interne dans deux cas d'alcoolisme chronique. Arch. de méd. exp. Tome 21. 1909. — **SCHÖNLEIN**: Pathologie und Therapie. 1839. St. Gallen. — **SCHULTZE (1)**: Neotenie und gesteigertes Wachstum nach Thyreoidektomie bei Larven von *Rana fusca*. Wiederbeginn der Fortentwicklung durch Verfütterung von Rinderschilddrüse. Arch. f. Entwicklungsmechanik. Bd. 52. 1922. — **SCHULTZE (2)**: Über Schilddrüsenexstirpation bei Froschlaven. Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 1133. — **SEDLÉZKY**: Über die Änderungen in der Hypophyse beim chronischen Hungern. Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 10. 1924. — **SEITZ**: Innere Sekretion und Schwangerschaft. Leipzig 1913. — **SERAFINI**: Alterazioni della tiroide, capsula surrenale ed ipofisi nell' alcoolismo sperimentale. Scritti in onore del Prof. Bajardi. Torino 1908. Zit. nach MARTINI. — **SESTINI**: Über die Bedeutung der Schilddrüse bei der Immunisierung. Lo sperimentale 1922. — **SINAKEWITSCH**: Zur Frage der vasomotorischen Nerven der Schilddrüse. Russ. Diss. 1908. — **SMITH and BRODERS**: The iodine content of the thyroid gland. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 62. 10 January 1914. — **SOROUR**: Versuche über Einfluß von Nahrung, Licht und Bewegung auf Knochenentwicklung und endokrine Drüsen junger Ratten mit besonderer Berücksichtigung der Rachitis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 71. 1923. — **STARLINGER (1)**: Physikalisch-chemische Untersuchungen zum Schilddrüsenproblem. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — **STARLINGER (2)**: Schilddrüse und Bluteiweißbild. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 25. — **STEGMANN**: Die Behandlung der Struma mit Röntgenstrahlen. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 26. — **STEINBERGER**: Gemeinsame deutsche Zeitschrift für Geburtskunde. H. 6. — **STETTNER**: Beeinflussung des Wachstums von Kaulquappen durch Verfütterung von Thymus, Geschlechtsorganen und Schilddrüse. Jahrb. f. Kinderheilk. 1916. Bd. 83. — **STINER**: Die Verbreitung des endemischen Kropfes in der Schweiz nach neueren Ergebnissen der Rekrutenuntersuchungen. Schweiz. med. Wochenschr. 1924. Nr. 17. — **STUBER**: Über eine neue Funktion der Schilddrüse und die biologische Bedeutung des Jods. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 20. — **TANABE**: Experimenteller Beitrag zur Ätiologie des Kropfes. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 73. 1925. — **TANBERG (1)**: The relation between the thyroid and parathyroid glands. Journ. of experim. med. Vol. 24. 1916. — **TANBERG (2)**: Beeinflussung der Schilddrüse durch einseitige Fleischnahrung. Norsk magaz. f. laegevidenskaben. 1910. Nr. 5. Ref.: Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 24. — **TANDLER und GROSZ**: Einfluß der Kastration auf den Organismus. Wien. klin. Wochenschr. 1907. — **TATUM (1)**: Method and results of a study of the distribution of iodine between cells and colloid of thyroid glands. Proc. soc. exp. biol. a. med. New York Vol. 17. 1919. — **TATUM (2)**: Morphological studies in experimental cretinism. Journ. of exper. med. Vol. 17. 1913. — **TESCIONE**: Modificazioni istologiche della ghiandola tiroide in seguito all'ablazione delle ovarie. Arch. di ginec. 1904. — **THOMAS und DELHOUGNE**: Studien an Schilddrüsen von Kölner Kindern bezüglich des Jod- und Kolloidgehaltes. Virchows Arch. Bd. 248. 1924. — **TIBERTI**: L'attività secretoria della tiroide in alcune condizioni morbose. Lo Sperimentale 1905. — **TRAINA**: Fett- und Zellgranula bei chronischem Marasmus und akuten Hungerzuständen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 35. 1904. — **TSCHIKSTE**: Über die Wirkung des im Schilddrüsenkolloid enthaltenen Nukleoproteids bei Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wochenschr.

1911. Nr. 48. — UTTERSTRÖM: Contribution à l'étude des effets de l'hyperthyroïdisation spécialement en ce qui concerne le thymus. Arch. de méd. exp. Tome 22. 1910. — VIGUIER: Contribution à l'étude des corrélations histologiques entre la thyroïde, les parathyroïdes et l'hypophyse. Thèse d'Alger. 1911. — VINCENT and ARNASON: The relationship between thyroid and parathyroids. Endocrinology. Vol. 4. 1920. — VINCENT and JOLLY (1): Function of thyroid and parathyroid glands. Journ. of physiol. Vol. 32. 1904. — VINCENT and JOLLY (2): Further observation upon the functions of thyroid and parathyroid glands. Journ. of physiol. Vol. 34. 1906. — WATSON (1): On the influence of a meat diet on the thyroid and parathyroid glands. Journ. of physiol. Vol. 32. 1904. — WATSON (2): The influence of a meat diet on the thyroid gland in the second generation of meat fed rats. Journ. of physiol. Vol. 34. 1906. — WATSON (3): A note on the minute structure of the thyroid gland. Lancet 1910. p. 1137. — WATSON (4): The influence of diet on the thyroid gland. Quart. Journ. of exper. physiol. Vol. 5. 1913. — WEGELIN und ABELIN: Über die Wirksamkeit der menschlichen Schilddrüse im Froschlarvenversuch. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89. 1921. — WEHEFRITZ: Systematische Gewichtsuntersuchungen an Ovarien mit Berücksichtigung anderer Drüsen mit innerer Sekretion, sowie über ihre Beziehungen zum Uterus. Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 9. 1923. — WEIDENMANN: Thyreoidea und Menstruation. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 80. 1918. — WEISS: Über den Jodgehalt von Schilddrüsen in Schlesien. Münch. med. Wochenschr. 1897. — WEYRAUCH: Schilddrüse und Immunität. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 25. — WHITE (1): On atrophy of the thyroid body, following pressure on the recurrent laryngeal nerve. Brit. med. journ. Vol. 2, p. 342. 1885. — WHITE (2): Further communication on the function of the recurrent laryngeal nerve with regard to the thyroid body. Brit. med. journ. Vol. 2, p. 1014. 1885. — WIENER: Der Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse nach experimentellen Eingriffen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61. 1909. — WILSON und KENDALL: The relationship of the pathologic histology and the iodine compound of the human thyroid. Americ. journ. of med. science. Vol. 151. 1916. — WORONYTSCH: Zur Frage der menstruellen Schilddrüsenvergrößerung. Wien. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 26. — v. WYSS: Über die Bedeutung der Schilddrüse. Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte. 1889. — ZIMMERN et BATTEZ: Actions des rayons X sur le corps thyroïde du lapin. Arch. d'électr. méd. 1911. p. 466. Ref.: Therap. Monatsh. 1912. S. 677. — ZUNZ: Sur la teneur en iode du corps thyroïde de l'homme. Réunion soc. belge de biol. 1919.

Mißbildungen. Regressive Prozesse. Abnorme Pigmentierung. Epithel-desquamation. Kreislaufstörungen. Lymphatische Herde.
(Abschnitte 12—17).

ARNDT: Siehe: Normale Histologie. — ASCHOFF: Über einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel. Dtsch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 33, Vereinsber. — BECKMANN: Ein Fall von amyloider Degeneration. Virchows Arch. Bd. 13. 1858. — BERNHEIM-KARRER: Über zwei atypische Myxödeme. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 64. 1906. — BIEDL: Innere Sekretion. Wien u. Berlin 1923. — BORBERG: Histologische Untersuchungen der endokrinen Drüsen bei Psychosen. Arch. f. Psych. Bd. 63. 1921. — BOURNEVILLE: Fin de l'histoire d'un idiot myxodémateux. Arch. de neurol. Tome 16. 1903. — BOZZI: Siehe: Normale Histologie. — BRISSAUD et BAUER: Soc. méd. des Hôp. 11 janvier 1907. — BURK: Über einen Amyloidtumor mit Metastasen. Inaug.-Diss. Tübingen 1901. — CENI: Il cervello e la funzione tiroidea. Riv. sperim. di freniatria. 1920. — CLAUDE et GOUGEROT: Sur l'insuffisance simultanée de plusieurs glandes à sécrétion interne (Insuffisance pluriglandulaire). Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 28 décembre 1907. Journ. de physiol. et pathol. gén. 1908. — CLAUDE et SOURDEL: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tome 34. 1912. — CLAUDE et SCHMIERGELD: Etats de la glande thyroïde dans l'épilepsie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 11 juillet 1908. — CLERC: Siehe: Normale Histologie. — COSTA: Tuberculose inflammatoire: Goitre d'origine tuberculeux. Thèse de Lyon 1905. — COULAUD (1): Le corps thyroïde des tuberculeux. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tome 44. 1920. — COULAUD (2): Corps thyroïde et tuberculose. Thèse de Paris 1922. — DE COULON: Über Thyreoidea und Hypophysis der Kretinen, sowie über die Thyreoidalreste bei Struma nodosa. Virchows Arch. Bd. 147. 1897. — DEMME: Die Krankheiten der Schilddrüse. GERHARDTs Handb. d. Kinderkrankheiten. Bd. 3, 2. Hälfte. Berlin 1879. — DERCUM and ELLIS: An examination of the ductless glands in eight cases of dementia praecox. Journ. of nerv. and ment. diseases. Vol. 40. 1913. — DIETERLE (1): Die Athyreosis unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skelettveränderungen. Virchows Arch. Bd. 184. 1906. — DIETERLE (2): Zur Pathologie des infantilen Myxödems. Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk. Karlsruhe 1911. — DOLEGA: Ein Fall von Kretinismus, beruhend auf einer primären Hemmung des Knochenwachstums. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 9. 1891. — DONATH und LAMPL: Ein Fall von multipler Blutdrüsenklerose unter dem klinischen Bilde eines Morbus Addisonii. Wien. klin.

Wochenschr. 1920. Nr. 44. — DUBOIS: Über das Vorkommen lymphatischer Herde in der Schilddrüse bei Morbus Addisonii. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 50. — DUBS: Über Hemiaplasie der Schilddrüse. Zentralbl. f. Chirurg. 1918. Nr. 42. — EHLERS: Beitrag zur Morphologie der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Kiel 1886. — v. EISELSBERG: Über einen Fall von Amyloidkropf. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 73. 1904. — EPPINGER: Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917. — ERDHEIM (1): Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyroidea. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 33. 1903. — ERDHEIM (2): Beitrag zur Kenntnis der branchiogenen Organe des Menschen. Wien. klin. Wochenschr. 1901. — ERDHEIM (3): 1. Über Schilddrüsenaplasie. 2. Geschwülste des Ductus thyroglossus. 3. Über einige menschliche Kiemenderivate. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 35. 1904. — FALTA: Die Krankheiten der Blutdrüsen. Berlin 1913. — FAUSER und HEDDAEUS: Histologische Untersuchungen der inner-sekretorischen Drüsen bei psychischen Erkrankungen. Klin. Wochenschr. 1922. S. 374. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 74. 1922. — FLETCHER-BEACH: Note of case of sporadic cretinismus. Journ. of mental science. Vol. 22. p. 261. 1876. — FRANK: Veränderungen an den endokrinen Drüsen bei Dementia praecox. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 5. 1919. — FUKUSHI und EGUCHI: Über die Beziehung der regressiven Veränderungen der Schilddrüse zu verschiedenen Krankheiten. Verhandl. d. jap. path. Ges. Bd. 12. 1922; u. Bd. 13. 1923. — FUSARI: Sullo sviluppo degli organi paratiroidi del uomo. Accad. med. Torino, Febr. 1899. — GALISCH: Struma accessoria baseos linguae. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 39. 1894. — GANDY: Myxoedème acquis de l'adulte avec regression sexuelle. Soc. méd. des hôp. 7 Décembre 1906. 17 Mai 1907. — GETZOWA: Siehe: Entwicklungsgeschichte. — GRAUD: Le corps thyroïde des tuberculeux. Thèse de Paris 1908. — GOLDSTEIN: Zwei Geschwister mit Myxidiotie und vorhandener, sicher nicht grob veränderter Schilddrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 49. 1913. — GOLDZIEHER: Konstitution und Pathogenese der Leberzirrhose. Wien. med. Wochenschr. 1921. Nr. 5. — GOUGEROT et Gy: Insuffisance pluriglandulaire interne thyro-testiculo-surrénale. Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière. Tome 6. 1911. — GROSCHUFF: Über das Vorkommen eines Thymussegmentes der vierten Kiementasche beim Menschen. Anat. Anz. Bd. 17. 1900. — GRUBER, G. B.: Mehrfache Branchialmißbildung. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 17. Tagung 1914. — GUILLEBEAU: Desquamation und Sekretion in der Glandula thyroidea. Virchows Arch. Bd. 224. 1917. — GULLAND and GOODALL: The presence of pigment containing iron in the thyroid gland. Lancet. August 1905. — GÜNTHER: Über ein Kristalloid der menschlichen Schilddrüse. Sitzungsber. d. k. Akad. in Wien Bd. 105. 1896. — HÄBERLI: Siehe: Normale Histologie. — HAMMAR und HELLMAN: Ein Fall von Thyreoaplasie (dystopischer Thyreohypoplasie) unter Berücksichtigung gewisser der innersekretorischen und lymphoiden Organe. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 5. 1920. — HECKER: Über das Vorkommen von lymphadenoidem Gewebe in der normalen und strumös veränderten Schilddrüse. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 28. 1922. — HEINE: Über einen Fall von hyalin-bindegewebiger Degeneration des Herzens, der Nieren und der Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72. 1924. — HERRMANN und VERDUN: Siehe: Entwicklungsgeschichte. — HEYN: Ein Beitrag zur Lehre vom Myxödem. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. Bd. 41. 1905. — HIRSCH: Über eigentümliche Verlaufsformen pluriglandulärer Syndrome, ihre Ätiologie und ihre pathologisch-anatomischen Grundlagen. Arch. f. klin. Med. Bd. 140. 1922. — HORSLEY (1): Die Funktion der Schilddrüse. Festschrift f. VIRCHOW. 1891. Brit. med. journ. Vol. 1. 1890. — HORSLEY (2): Remarks on the function of the thyroid gland. Repr. of the dep. of pathol. univ. coll. London 1894. — JAFFÉ und STERNBERG: Kriegspathologische Erfahrungen. Virchows Arch. Bd. 231. 1921. — JAQUET: Metastasierender Amyloidtumor. Virchows Arch. Bd. 185. 1906. — ILRAITH: Accessorial thyroid gland projecting into the mouth. Brit. med. journ. 1894. — IPLAND: Über Amyloid in Adenomen der Schilddrüse. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 16. 1913. — ISENSCHMID: Siehe: Normale Histologie. — KARLEFORS: Über Hypophyse und Thyroidea bei Krebskranken. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 17. 1920. — KASHIWAMURA: Die Schilddrüse bei Infektionskrankheiten. Virchows Arch. Bd. 166. 1901. — KEHL: Anatomische Untersuchungen an Schilddrüsen von Phthisikern. Virchows Arch. Bd. 216. 1914. — KIENBÖCK: Über Struma und Hyperthyreoidismus im Gefolge von Dilatationen und Aneurysmen der Aorta. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 1914. Nr. 4. — KINO: Über Argyria universalis. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 3. 1909. — KIRCH: Über stenosierende Bronchialgeschwülste mit konsekutiver Bronchiektasenbildung. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 28. Nr. 22. 1917. — KLÖPFEL: Vergleichende Untersuchungen über Gebirgsland- und Tieflandschilddrüsen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 49. 1911. — KRIEGER: Über die Atrophie der menschlichen Organe bei Inanition. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 7. 1920. — KÜRSTNER: Siehe: Entwicklungsgeschichte. — KYBER: Weitere Untersuchungen über amyloide Degeneration. Virchows Arch. Bd. 81. 1880. — LANDSTEINER und EDELMANN: Beitrag zur Kenntnis der anatomischen Befunde bei polyglandulärer Erkrankung (Insuffisance pluriglandulaire). Frankf.

Zeitschr. f. Pathol. Bd. 24. 1920. — LANGHANS: Anatomische Beiträge zur Kenntnis der Kretinen. Virchows Arch. Bd. 149. 1897. — LANGHANS und WEGELIN: Der Kropf der weißen Ratte. Bern 1919. — LINDEMANN: Über die multiple, sog. Blutdrüsenklerose. Virchows Arch. Bd. 240. 1922. — LOENING und FUSS: Schilddrüsenveränderungen bei Adipositas dolorosa. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Bd. 23. München 1906. — LORAND: Das Altern. 2. Aufl. Leipzig 1909. — LÜBCKE: Siehe: Normale Histologie. — LÜTHI: Über experimentelle venöse Stauung in der Hundeschilddrüse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 15. 1905. — MAC CALLUM und MARSHALL FABYAN: On the anatomy of a myxoedematous idiot. Johns Hopkins Hosp. Bull. Vol. 18. 1907. — MARCHAND: Sporadischer Kretinismus und Myxödem mit fast totaler Aplasie der Schilddrüse. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 29. Vereinsbericht. — MARESCH (1): Kongenitaler Defekt der Schilddrüse bei einem 11jährigen Mädchen. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 19. 1898. — MARESCH (2): Zur Kenntnis der polyglandulären Erkrankungen (multiple Blutdrüsenklerose). Verhandl. d. d. dtsh. pathol. Ges. 17. Tagung. 1914. — MARTINI: Sur les altérations du corps thyroïde dans différents états expérimentaux et cliniques. Rev. de chirurg. Tome 47. 1913. — MATTEI: Les glandes à sécrétion interne dans l'athrepsie. 17. Congrès français de méd. Presse méd. 1923. p. 895. — MATTIOLI: Le alterazioni indotte nella ghiandola tiroide dalla stasi artificiale provocata. Pathologica. Vol. 6. Nr. 142. 1914. — MELXNER: Zwei Fälle von Struma baseos linguae. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 78. 1905. — MEMBREY: Corps thyroïde et tuberculose. Thèse de Lyon 1914. — MERK: Über körperfremde Zellgebilde im menschlichen Kropf. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 15. 1905. — MORIN: Tuberculose et corps thyroïde. Presse méd. 1906. — MÜLLER: Über einen Fall von fast völligem Schwund der Schilddrüse und Hypophyse. Klin. Wochenschr. Nr. 33, S. 1276. 1923. — MÜLLER, J.: Über die protozoenartigen Gebilde in den Harnkanälchenepithelien Neugeborener. Virchows Arch. Bd. 238. 1922. — MURATOW: Zur Pathologie des Myxödems. Neurol. Zentralbl. Bd. 17. 1898. — NICHOLSON: An experimental study of mitochondrial changes in the thyroid gland. Journ. of exp. med. Vol. 39. 1924. — NIENHOLD: Über einen Fall von hochgradiger allgemeiner Hämochromatose. Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen. Bd. 9. 1914. — OBERNDORFER: Diskussion über die Ödemkrankheit. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 7, S. 196. — ONODI: Struma accessoria am Zungengrund. Arch. f. Laryngol. Bd. 13. 1902. — ORTH: Pathologisch-anatomische Diagnostik. 7. Aufl. Berlin 1908. — PERRANDO: Sulla struttura della tiroide dei neonati in varie condizioni anatomo-patologiche. Studi Sassaresi Vol. 2. 1902. — PERRIN DE LA TOUCHE et DIDE: Contribution à l'étude anatomo-pathologique des thyroïdites chroniques. Arch. de méd. exp. Tome 16. 1904. — PETERS: Ein Fall von amyloider Degeneration der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1898. Ältere Literatur. — PETSCHACHER und HÖNLINGER: Über einen Fall von polyglandulärer Insuffizienz. Med. Klinik 1922. Nr. 46. — PETTAVEL: Über eigentümliche herdförmige Degeneration der Thyreoideaepithelien bei Purpura eines Neonatus. Virchows Arch. Bd. 206. 1911. — PEUCKER: Über einen neuen Fall von kongenitalem Defekt der Schilddrüse. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 20. 1899. — PILLIET: Etude histologique sur les altérations séniles de la rate, du corps thyroïde et des capsules surrénales. Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. Tome 5. 1893. — PINELES (1): Über Thyreoaplasie und infantiles Myxödem. Wien. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 43. — PINELES (2): Klinische und experimentelle Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 14. 1904. — PONCET et LERICHE: Tuberculose inflammatoire et glandes vasculaires sanguines. Lyon méd. 1911. Nr. 28. — PONFICK: Myxödem und Hypophysis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899. — PREISWERK: Über allgemeine Hämochromatose. Inaug.-Diss. Basel 1905. — PRENANT: Contribution à l'étude du développement organique et histologique du thymus, de la glande thyroïde et de la glande carotidienne. La Cellule, Tome 10. 1894. — DE QUERVAIN: Die akute, nicht eitrig Thyreoiditis und die Beteiligung der Schilddrüse an akuten Intoxikationen und Infektionen überhaupt. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 2. Suppl.-Bd. 1904. — QUINCKE: Über Athyreosis im Kindesalter. Dtsch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 49 u. 50. — REVILLIOD: Le thyroïdisme et le thyroprotéidisme et leurs équivalents pathologiques. Rev. méd. de la Suisse romande. 1895. Nr. 8. — ROGER et GARNIER: La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. Presse méd. 1899. — ROHDE: Rudimentäre Entwicklung der linken bei Kropf der rechten Schilddrüsenhälfte. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 35. — RÖSSLE: Über Myxödem bei totaler Thyreoaplasie. Korrespbl. d. allg. ärztl. Vereins von Thüringen. 1920. Nr. 1 u. 2. — ROUSSY et CORNIL: Atrophie et sclérose du corps thyroïde dans un cas de rhumatisme chronique déformant. Rev. neurol. 1914. Nr. 11. — RUSSOW: Ein Fall von Myxödem bei einem 2½jährigen Mädchen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 53. 1901. — v. SALIS und VOGEL: Die Beziehungen der Jodbehandlung zum lymphoiden Gewebe und zur Blutlymphozytose bei einigen Fällen von Basedow, Hyperthyreose und Struma. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 27. 1914. — SAINTON et RATHÉRY: Myxoedème et tumeur de l'hypophyse. Soc. méd. des hôp. 8 Mai 1908. — SARBACH: Das Verhalten der Schilddrüse bei Infektionen und Intoxikationen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 15.

1905. — SCHIFFMACHER: Zur Kasuistik des sporadischen Kretinismus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71. 1901. — SCHILDER (1): Über Mißbildungen der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 205. 1911. — SCHILDER (2): Einige weniger bekannte Lokalisationen der amyloiden Degeneration. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 46. 1909. — SCHMIDT, M. B.: Über Melanose bei Melanosarkom. Atti del 1^o Congresso internazionale dei patologi. Torino 1911. — SCHMIERGELD: Lésions des glandes à sécrétion interne dans deux cas d'alcoolisme chronique. Arch. de méd. exp. Tome 21. 1909. — SCHULTZ: Über einen Fall von Athyreosis congenita (Myxödem) mit besonderer Berücksichtigung der dabei beobachteten Muskelveränderungen. Virchows Arch. Bd. 232. 1921. — SCHULTZE, W. H.: Tödliche Menorrhagie in einem Fall von Thyreoaplasie mit Hauptzellenadenom der Hypophyse. Virchows Arch. Bd. 216. 1914. — v. SIEBENTHAL: Über einen Fall von Thyreoaplasie (kongenitales Myxödem). Inaug.-Diss. Zürich 1921. — SIMMONDS: Über lymphatische Herde in der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 211. 1913. — SOUCEK: Zur Ätiologie des Kropfes. Med. Klinik 1923. Nr. 14. — SOURDEL: Contribution à l'étude anatomo-clinique des syndromes pluriglandulaires. Thèse de Paris 1912. — STAELIN: Zur Kasuistik der akzessorischen Schilddrüse. Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalten. Bd. 3. 1894. — STAUNIG: Über paradoxe Albuminurie und Urobilinurie, über die Entstehung kardialer Zirrhosen und „Herzkropf“ bei organischen Trikuspidalerkrankungen. Wien. klin. Wochenschrift 1912. Nr. 9. — STOFFEL: Lokales Amyloid der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 201. 1910. — STRÄTER: Beiträge zur Lehre von der Hämochromatose und ihren Beziehungen zur allgemeinen Häm siderose. Virchows Arch. Bd. 218. 1914. — SULTAN: Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüsenfunktion: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 63. 1901. — TANDLER und GROSZ: Einfluß der Kastration auf den Organismus. Wien. klin. Wochenschrift 1907. — TORRI: La tiroide nei morbi infettivi. Il Policlinico, Roma 1900. — UEMURA: Zur normalen und pathologischen Anatomie der Glandula pinealis des Menschen und einiger Haustiere. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 20. 1917. — UNGEHEUER: Ein Fall von Bronzediabetes mit besonderer Berücksichtigung des Pigments. Virchows Arch. Bd. 216. 1914. — UNGERMANN: Über einen Fall von Athyreosis mit vikarierender Zungenstruma. Virchows Arch. Bd. 187. 1907. — VALENTIN: Der Einfluß letaler Verbrennungen auf das histologische Bild der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 191. 1908. — VEIT: Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Hypophyse. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 28. 1922. — VERDUN: Siehe: Entwicklungsgeschichte. — VEREBELY: Beitrag zur Pathologie der Schilddrüsenzirkulation. Mitt. a. d. Grenzgeb. der Med. u. Chirurg. Bd. 17. 1907. — VERMEHREN: Studier over Myxoedemet. Kopenhagen 1895. Zit. nach EWALD. — VIRCHOW: Die krankhaften Geschwülste. Bd. 3. Berlin 1863. — VITRY et GRAUD: Recherches histologiques et chimiques sur le corps thyroïde. Rev. de la tuberculose. 1909. — VOGEL: Siehe: Normale Histologie. — WANNER: Siehe: Normale Histologie. — WEIBGEN: Siehe Normale Anatomie. — VON WERDT: Über Lymphfollikelbildung in Strumen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 8. 1911. — WITTE: Über anatomische Untersuchungen der Schilddrüse bei der Dementia praecox. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 80. 1923. — WÖFLER: Über die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 29. 1883. — ZIEGLER: Lehrbuch der spez. pathol. Anat. 10. Aufl. Jena 1902. S. 770. — ZONDEK: Über pluriglanduläre Insuffizienz. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 11. — ZUCKERMANN: Über Schilddrüsenaplasie. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 14. 1913.

Veränderungen der Schilddrüse bei Infektionskrankheiten. Thyreoiditis.

Infektiöse Granulationsgeschwülste (Tuberkulose, Lymphogranulom, Syphilis, Aktinomykose). Echinokokkus. (Abschnitte 18—21.)

AESCHBACHER: Siehe: Chemie der Schilddrüse. — APELT: Ein Fall von Basedowscher Krankheit im Anschluß an nichteitrige Thyreoiditis acuta. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 41. — ARND: Beiträge zur Klinik der Schilddrüsentuberkulose. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 116. 1912. — AST: Über einen Fall von Tuberkulose der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Erlangen 1906. — BARBARA: Fisiopatologia della tiroide e del timo nei rapporti con le infezioni. Milano 1918. — BARTH: Un cas de thyroïdite affectant la forme du goître suffocant. France méd. Tome 1. 1884. — BAUER, I.: Die Scharlachthyreoiditis. Monatsschrift f. Kinderheilk. 1911. Bd. 1. — BAUMGARTEN (siehe bei BRUNS). — BAYON (1): Beitrag zur Diagnose und Lehre vom Kretinismus. Verhandl. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg. Neue Folge. Bd. 36. 1903. — BAYON (2): Über Thyreoiditis simplex und ihre Folgen. Zentralblatt f. pathol. Anat. u. allg. Pathol. Bd. 15. 1904. — BEAUFILS: Les gommes syphilitiques du corps thyroïde. Thèse de Paris 1914. — BECKER: Die Verbreitung der Echinokokkenkrankheit in Mecklenburg. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 56. 1908. — BELBY: Acute thyreoiditis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 72, p. 1567. 1919. — BERBLINGER: Die Hypophyse bei Hypothyreose, nebst Bemerkungen über die Schwangerschaftshypophyse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 33. 1921. — BERG: Jodismus und Thyreoidismus. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 7. — BIANCHI: Osservazioni istopatologiche

sopra un caso di insufficienza plurighiandolare endocrina. *Pathologica*. Vol. 6. 1914. Nr. 126. — BIRCH-HIRSCHFELD: Pathologische Anatomie. Bd. 2. Leipzig 1894. — BOLLER: Das Vorkommen des Echinococcus unilocularis in der normalen und kropfigen Schilddrüse. Inaug.-Diss. Zürich 1920. — BONNAY: A case of acute inflammation of the thyroid gland. *Lancet*. Vol. 2. Nr. 3. 1911. — BRANDT: Über die Beziehungen von Morbus Basedowii und Tuberkulose. Inaug.-Diss. Jena 1914. — BREHM: Sklerosierende Strumitis mit Larynxkompression als Röntgenspätschädigung nach Kropfbestrahlung. *Münch. med. Wochenschr.* 1924. Nr. 24. — BREUER: Beitrag zur Ätiologie der Basedowschen Krankheit und des Thyreoidismus. *Wien. klin. Wochenschr.* 1900. Nr. 28 u. 29. — BRÜNGER: Operationstod bei Thyreoiditis chron. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 28. 1914. — BRUNS: Beobachtungen und Untersuchungen über die Schilddrüsenbehandlung des Kropfes. *Bruns Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 16. 1896. — v. BRUNS: Struma tuberculosa. *Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 10. 1893. — BURK: Über einen Fall von akuter rezidivierender Thyreoiditis. *Münch. med. Wochenschr.* 1908. Nr. 41. — BUSCH (1): Über die Veränderungen der Schilddrüse bei hereditärer Syphilis. *Russky Wratsch* 1913. Nr. 1. *Ref. Münch. med. Wochenschr.* 1913. Nr. 29. — BUSCH (2): Veränderungen der Schilddrüse bei Syphilitikern. Inaug.-Diss. Petersburg 1913. *Ref.: Zentralbl. f. exp. Med.* Bd. 5, Nr. 6 u. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 1914. Nr. 117. — CAMERA: La tuberculosi della tiroide. *Clinica chir.* 1913. — CAVALLI: Phlegmone lignea e Thyreoiditis lignea. *Rif. med.* 1914. Nr. 29. *Ref.: Dtsch. med. Wochenschrift* Nr. 32. 1914. — CAWADIAS et SOURDEL: Insuffisance thyroïdienne compensée. *Contribution à l'étude des syndromes pluriglandulaires.* *Bull. et mém. de la soc. med. des hôp. de Paris* Tome 4. 1914. *Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 1914. Nr. 17. — CEELEN: Über Myxödem. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 69. 1921. — CHAMBERS: Observations on the pathology of innocent goitre. *Brit. med. journ.* 25. September 1909. — CHAVIER: Observation de kyste hydatique du corps thyroïde. *Gaz. des hôp.* Nr. 120. 1897. — CHIARI: Über Tuberkulose der Schilddrüse. *Österr. med. Jahrb.* Bd. 69. 1878. — CHIMISSO: Tiroidite acuta tifosa, non suppurativa. *Folia Med.* 1920. — CLAIRMONT: Zur Tuberkulose der Schilddrüse. *Wien. klin. Wochenschr.* 1902. Nr. 48. — CLARKE, BRUCE: A case of gumma of the isthmus of the thyroid glandula. *Lancet*. 14. August 1897. — CLAUDE et GOUGEROT: Sur l'insuffisance simultanée de plusieurs glandes à sécrétion interne. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 63. 1907. — COFFEN: Selective tuberculosis involvement of endocrine glands. *Endocrinology* Vol. 7. 1923. — COHNHEIM: Über die Tuberkulose der Chorioidea. *Virchows Arch.* Bd. 39. 1867. — COLLET: Eitrige Thyreoiditis im Verlauf eines Keuchhustens. *Lyon méd.* 1910. Nr. 41. — CORNER: Primary and secondary local tuberculosis of the thyroid gland. *Transact. of the clin. soc. of London.* Vol. 37. 1904. — CORNIL et RANVIER: *Manuel d'Histologie pathologique.* Paris 1876. — COULAUD: Le corps thyroïde des tuberculeux. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* Tome 44. 1920. — CRAMER: Zur Kasuistik der syphilitischen Schilddrüsenentartung. Inaug.-Diss. Breslau 1919. — CREITE: Tuberkulöse Strumen. *Bruns Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 78. 1912. — CRISAFI: Studi di istologia e di batteriologia sulla tiroide in alcune malattie dei bambini. *Il Morgagni.* Vol. 46. 1904. — CRISPINO: La tiroide nella infezione e intossicazione sperimentale. *Giorn. dell' assoc. Napol. dei medici e naturalisti* 1902. — CSILLAG: Akute Schwellung der Thyreoidea auf Jodkali. *Wien. med. Wochenschr.* 1905. Nr. 33. — DARDEL: Des kystes hydatiques du corps thyroïde. *Thèse de Paris.* 1888. (Ältere Literatur.) — DAVIS: Syphilis of the thyroid. *Arch. of intern. med.* Vol. 5. 1910. — DELORE et ALAMARTINE (1): Thyroïdite ligneuse cancéroforme. *Lyon méd.* 1905. Nr. 5. — DELORE et ALAMARTINE (2): La thyroïdite ligneuse. *Rev. de chirurg.* Tome 44. 1911. — DEMME (1): Krankheiten der Schilddrüse. *Handb. d. Kinderkrankh. von GERHARDT.* Bd. 3. 2. Hälfte. Tübingen 1878. — DEMME (2): *Med. Bericht über die Tätigkeit des Jennerschen Kinderhospitals in Bern* 1882. — DIDIER: Tuberculose primitive folliculaire de la glande thyroïde. *Thèse de Lyon* 1913. — DUMAS: Tuberculose inflammatoire. Goitre exophthalmique d'origine tuberculeuse. *Thèse de Lyon* 1907. — DUNGER: Über akute nichteitriges Thyreoiditis. *Münch. med. Wochenschr.* 1908. Nr. 36. — DURANTE: Thyroïdite suppurée à pneumocoques. *Soc. anat. de Paris.* Juillet 1894. — DUTOIT: Die Schilddrüsentuberkulose. *Dtsch. med. Wochenschr.* Nr. 5. 1913. *Sammelreferat. Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte.* Bd. 45, Nr. 5. 1915. *Sammelreferat.* — EHRHARDT: Echinokokken der Schilddrüse. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1905. S. 461. — ENGEL-REIMERS: Über die Schwellung der Schilddrüse in der Frühperiode der Syphilis. *Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalten.* Bd. 3. 1891. — EREMIA: Eine Hydatidenzyste des Corpus thyroideum, Spitalul, 1.—15. Februar 1901. *Ref.: Münch. med. Wochenschr.* 1901. Nr. 22. S. 903. — ERKES: Zur Kenntnis der Riedelschen eisenharten Struma. *Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Chirurg.* 1922. — FAHR: Kurzer Beitrag zur Frage des Myxödems und der pluriglandulären Insuffizienz. *Klin. Wochenschr.* 1923. Nr. 24. — FARRANT: The pathological changes of the thyroid in disease. *Brit. med. journ.* 28 February 1914. *Lancet.* 7 March 1914. — FAVRE et SAVY: Syphilis thyroïdienne. *Lyon. chirurg.* Tome 9. 1913. — FERRER: Kyste hydatique du corps thyroïde. *Presse méd.* 1909. Nr. 73. p. 642. — FRAENKEL (1): Über Schilddrüsentuberkulose. *Virchows*

Arch. Bd. 104. 1886. — FRAENKEL (2): Über Tracheal- und Schilddrüsen-syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1887. — FÜRST: Ein Fall von Struma congenita bei elterlicher Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 46. — GARNIER: La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. Thèse de Paris 1899. — GEBELE: Schilddrüsentuberkulose. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 88. 1913. — GERBER: Akute tuberkulöse Thyreoiditis. Wien. med. Presse 1896. S. 1054. — GILBERT et CASTAIGNE: Goitre exophthalmique et tuberculose de la glande thyroïde. Compt. rend. de la soc. de biol. 1899. — GOLDBERGER: Zwei Fälle von primärer Thyreoiditis acuta simplex. Wien. med. Wochenschr. 1910. Nr. 32. — GOLDMANN: Diskussion. 30. Kongr. d. dtsch. Ges. f. Chirurg. 1901. — GRASSET et ESTOR: Myélite cervicale etc. Thyroïdite tuberculeuse. Rev. de méd. 10 février 1887. — GUNDOROW: Zur Frage des Jodismus (Thyreoiditis acuta). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 77. 1905. — GÜNTHER: Die Entzündung der Schilddrüse, eine selten beobachtete, noch seltener aber beschriebene Krankheitsform. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 3. 1846. — HAGEN: Thyreoiditis acuta simplex. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. der Med. u. Chirurg. Bd. 15. 1912. — HASHIMOTO: Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderungen der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 97. 1912. — HEDINGER: Zur Lehre der Schilddrüsentuberkulose. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 116. 1912. — HEGAR: Die Tuberkulose der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Kiel 1892. — HEINEKE: Die chronische Thyreoiditis. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 129. 1914. — HENLE: Über den Echinokokkus der Schilddrüse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 49. 1895. (Ältere Literatur.) — HOEGGSTRÖM und BERGSTRAND: Case of tertiary luetic thyreoiditis accompanied by a high-grade laryngeal stenosis. Acta otolaryngol. Vol. 2. Stockholm 1920. — HOLST: Untersuchungen über die Pathogenese des Morbus Basedowii (der Thyreosen). Stockholm und Kristiania 1923. — HÖFFNER: Ein Fall von Thyreoiditis acuta suppurativa. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 40. — HÜBSCHMANN: Spirochaete pallida und Organerkrankung bei Syphilis congenita. Berlin. klin. Wochenschr. 1906. — HUME: Enlargement of the thyroid gland in Malaria. Brit. med. journ. Nr. 3073. 1919. — JABOULAY: Kyste hydatique de l'isthme du corps thyroïde. Lyon méd. 1903. — JEANSELME: Thyroïdites et strumites infectieuses. Gaz. des hôp. 2 février 1895. — ISENSCHMID: Siehe: Normale Histologie. — JULLIEN: Traité pratique des maladies vénéréennes. — IVANOFF: De la tuberculose de la glande thyroïde. Thèse de Lyon 1899. — KAMO: Über den pathologisch-anatomischen Befund bei einem Myxödem, mit besonderer Berücksichtigung der Hypophyse. Verhandl. d. jap. pathol. Ges. Bd. 4. 1914. — KASHIWAMURA: Die Schilddrüse bei Infektionskrankheiten. Virchows Arch. Bd. 166. 1901. — KEHL: Anatomische Untersuchungen an Schilddrüsen von Phthisikern. Virchows Arch. Bd. 216. 1914. — KOCHER, TH.: Über Jodbasedow. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Chirurg. 1910. — KÖHLER (1): Myxödem, auf Syphilis beruhend. Berlin. klin. Wochenschr. 1895. — KÖHLER (2): Myxödem auf seltener Basis (Aktinomykose). Berlin. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 41. — KOLACZEK: Über aktinomykotische metastatische Allgemeininfektion. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 93. 1914. — KONRIED: Zwei Fälle von Jodfieber. Münch. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 26. — KÜTTNER: Struma syphilitica. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 22. 1898. — LANDOIS: Über Fremdkörperriesenzellen in der Muskulatur, zugleich ein Beitrag zur Frage der Struma tuberculose. Arb. a. d. pathol. Institut. Tübingen. Bd. 9. 1914. — LANGHANS und WEGELIN: Der Kropf der weißen Ratte. Bern 1919. — LASCH: Struma gummosa. Zentralbl. f. Chirurg. 1925. Nr. 17. — LEBERT: Die Krankheiten der Schilddrüse und ihre Behandlung. Breslau 1862. S. 264. — LECÈNE und METZGER: Die akute Thyreoiditis im Verlaufe der puerperalen Infektion. Ann. de gynécol. et d'obstétr. Février 1910. — LÉDIARD: Primary tuberculosis of the thyroid. Transact. of the pathol. soc. of London. April 1906. — LEMIERRE et TABERLET: Thyroïdite suppurée à bacille paratyphique A. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1919. Nr. 43. — LENORMANT: La tuberculose du corps thyroïde à propos d'un cas d'abcès froid thyroïdien. Progr. méd. 1908. 12 septembre. — LEREBoullet: Thyroïdite aigue et tuberculose. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1908. — LUBLINSKI (1): Über die Komplikationen der Angina mit akuter Thyreoiditis. Berlin. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 41. — LUBLINSKI (2): Jodismus acutus und Thyreoiditis acuta. Dtsch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 8. — LUBLINSKI (3): Akute nicht eitrige Thyreoiditis. Übersicht. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 18. — LYDSTON: Acute thyroïditis with abscess. New Orleans med. and surg. Journ. Mai 1892. — MARFAN: Thyroïdite rhumatismale avec myxoedème et vitiligo. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1900. Nr. 33, p. 401. — MARTINI: Les altérations du corps thyroïde dans différents états expérimentaux et cliniques. Rev. de chirurg. Tome 47. 1913. — MASCARA: Ein Fall von Echinococcus strumae. Orvosi Hetilap 1906. Nr. 21. (Zit. nach v. ULTZMANN). — MAURIAC: Syphilis primitive et Syphilis secondaire. 1890. — MEINERT: Ein Fall von Echinokokkus der Schilddrüse. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 12. Nr. 24. 1885. — MEEKER: Riedels Struma associated with remnants of the postbranchial body. Americ. journ. of pathol. Vol. 1. 1925. — MENDEL: Syphilis der Schilddrüse. Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Med. 1906. — MEYER, O.: Thyreoiditis chron. maligna. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 12. 1913. — MONOD, G. et R.: Etude sur la thyroïdite ligneuse. Journ. de chirurg. Tome 22. 1923.

- MORGENSTERN: Beitrag zum Bild der Schilddrüsentuberkulose. Inaug.-Diss. München 1913.
- MORI: Experimentelle Beiträge zur Erzeugung von thyreotoxischen Symptomen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 16. 1915. — MUNRO and RHEA: Thyroid gland tumor with giant-cell formation around colloid material. Transact. of the Americ. surg. assoc. 1910. — MURRAY and SOUTHAM: A case of ligneous thyreoiditis. Lancet. Vol. 1, p. 18. 1912. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1913. Nr. 14. — MYGIND: Thyreoiditis acuta simplex. Journ. of laryngol. a. otol. 1895. — NATHER: Zur Pathologie der Schilddrüsentuberkulose. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 33. 1921. — NAVRATIL: Chirurgische Beiträge. Stuttgart 1882. — NOVAES: La trypanosomiase brésilienne et son rapport avec le corps thyroïde. Rev. méd. de la Suisse romande. 1916. Nr. 9. — OEHLER: Über das histologische Bild der Basedowstruma in seinem Verhältnis zum klinischen Bilde der Basedowschen Krankheit, zugleich Beitrag zur Kasuistik der Tuberkulose der Basedowstruma. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 83. 1913. — OSER: Echinokokkus der Schilddrüse. Wien. med. Blätter. Bd. 7. 1884. — PAETZOLD: Ein Fall von generalisierter Aktinomykose beim Menschen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 16. 1915. — PARTSCH: Echinokokkus der Schilddrüse. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 11. Vereinsber. — PELLEGRINI: Contribution à l'étude des goîtres congénitaux chez les héredo-syphilitiques. Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. Tome 27. 1916/17. — PERRANDO: Sulla struttura della tiroide dei neonati in varie condizioni anatomicopatologiche. Studi Sassaesi Vol. 2. 1902. — PERRIN de la TOUCHE et DIDE: Contribution à l'étude anatomo-pathologique des thyroïdites chroniques. Arch. de méd. expér. Tome 16. 1904. — PETERSEN: Ein neuer Fall von Schilddrüsentuberkulose. Inaug.-Diss. München 1901. — PINOY: Tuberculose et glande thyroïde. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1900. Nr. 94. — PLETNEW: Über das Basedowsyndrom, eintretend mit akuten infektiösen Thyreoiditiden und Strumitiden. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 80. 1914. — POLLAG: Über die Tuberkulose der Schilddrüse. Beitr. z. Klinik d. Tuberkul. Bd. 27. 1913. — PONCET et LERICHE (1): Syphilis du corps thyroïde. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1912. Nr. 63. — PONCET et LERICHE (2): Tuberculose inflammatoire à forme néoplasique. Bull. de l'acad. de méd. Tome 55, p. 502. 1906. — POSPELOW: Ein Fall von Diabetes insipidus und Myxödema syphilitischen Ursprungs. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 19. 1894. — PÜJOL: Sur un cas de syphilis tertiaire du corps thyroïde et du cou. Progr. méd. Tome 41, p. 404. 1913. — PUPOVAC: Zur Kenntnis der Tuberkulose der Schilddrüse. Wien. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 36. — DE QUERVAIN (1): Die akute, nicht eitrige Thyreoiditis und die Beteiligung der Schilddrüse an akuten Intoxikationen und Infektionen überhaupt. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 2. Suppl.-Bd. 1904. — DE QUERVAIN (2): Thyreoiditis simplex und toxische Reaktion der Schilddrüse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 15. 1905. — QUINLAN: Tubercular disease of the thyroid gland. Proc. pathol. soc. Dublin. 1871/74. — REIST: Über die chronische Thyreoiditis. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 28. 1922. — REMLINGER: Arch. de méd. et de pharm. milit. 1899. Zit. nach DE QUERVAIN. — RENDLEMAN and MARKER: A case of tuberculosis, primary in the thyroid. The Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 76. 1921. — RICARD: Note sur une variété de dégénérescence fibreuse du corps thyroïde. Bull. de la soc. de chirurg. Paris 1901. p. 758. — RIEDEL (1): Die chronische, zur Bildung eisenharter Tumoren führende Entzündung der Schilddrüse. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chirurg. 1896. — RIEDEL (2): Über Verlauf und Ausgang der Strumitis chronica. Münch. med. Wochenschr. Nr. 37. 1910. — RIEDEL (3): Über einen vor 22 Jahren operierten Fall von Kropftuberkulose mit deutlichen klinischen Erscheinungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 34. — ROBERTSON: Acute inflammation of the thyroid gland. Lancet 8. April 1911. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 18. — DA ROCHA-LIMA: Über das Verhalten des Erregers der brasilianischen Trypanosomiasis des Menschen in den Geweben. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 15. Tagung 1912. — ROEDER: Toxic goiter following epidemic influenza. Surg. gynecol. a. obstetr. Vol. 30. 1920. — ROGER et GARNIER (1): La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. Presse méd. 1899. — ROGER et GARNIER (2): Neue Untersuchungen über den Zustand der Schilddrüse bei den Pocken. Virchows Arch. Bd. 174. 1903. — ROGER et GARNIER (3): La sclérose du corps thyroïde chez les tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1898. — ROGER et GARNIER (4): Des lésions de la glande thyroïde dans la tuberculose. Arch. génér. de méd. Tome 3. 1900. Neue Folge. S. 385. — ROGER et GARNIER (5): Action du bacille typhique sur la glande thyroïde. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1898. — ROKITANSKY: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. 3. Wien 1859. — ROLLESTON: Caseous tubercle in the thyroid gland, tuberculous abscesses rupturing into the oesophagus. Transact. of the pathol. Soc. of London Vol. 48, p. 197. 1897. — ROLLET: Des kystes hydatiques du corps thyroïde. Thèse de Lyon 1903. — ROSENHAUER: Über Syphilis der Schilddrüse. Mitt. a. d. Hamburger Staatskrankenanstalten Bd. 9. 1909. — RUNGE: Über einen Fall von Echinokokkus der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Göttingen 1919. — RUPPANNER: Über tuberkulöse Strumen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 2. 1909. — SANDVOSS: Ungewöhnliche Lokalisation des Echinokokkus. Inaug.-Diss. Marburg 1907. — SARBACH: Das Verhalten der Schilddrüsen bei Infektionen und

Intoxikationen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 15. 1905. — v. SCHILLER: Kalter Abszeß in der Glandula thyreoidea. Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 30. — SCHLIMPERT: Spirochätenbefunde in den Organen kongenital-syphilitischer Neugeborener. Dtsch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 26. — SCHÖNBERG: Primäre Schilddrüsentuberkulose und allgemeine Miliartuberkulose. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 27. 1916. — SCHULMANN: Le goître exophthalmique syphilitique. Paris 1919. — SCHUSTER: Über zwei Fälle von Strumitis aufluetischer Basis. Inaug.-Diss. München 1910. — SCHÜTZ: Thyreoiditis jodica acuta. Wien. med. Wochenschr. 1908. Nr. 35. — SCHWARTZ: Abscès tuberculeux de la glande thyroïde. Arch. de laryngol. 1894. Nr. 6. — SCHWERIN: Zwei Fälle akuter nichteitriger Thyreoiditis. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 41. — SELLEI (1): Thyreoiditis acuta nach Gebrauch von Jodkali. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. Bd. 64. 1902. — SELLEI (2): Dasselbe. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 12. — SHIMODAIRA: Experimentelle Untersuchungen über die Tuberkuloseinfektion der Schilddrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 109. 1911. — SHORT: Jodoform and thyroidisme. Bristol. med.-chirurg. Journ. 1910. Ref.: Zentralbl. f. Chirurg. 1910. — SILATSCHEK: Über einen Fall von eisenharter Strumitis. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 67. 1910. — SIMMONDS (1): Die Schilddrüse bei akuten Infektionskrankheiten. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 63. 1916. — SIMMONDS (2): Über chronische Thyreoiditis und fibröse Atrophie der Thyreoidea. Virchows Arch. Bd. 246. 1923. — SIMON: Über einen Fall von Riedelscher Struma, nach Strumektomie aufgetreten. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 83. 1913. — SOKOLOV: Über Veränderungen der Schilddrüse bei einigen akuten und chronischen Krankheiten. Russisch. Referat in VIRCHOW-HIRSCHS Jahresberichten. Bd. 30. 1895. — SPANNAUS: Die Riedelsche Struma. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 70. 1910. — STADLER: Ein Fall von akuter nichteitriger Thyreoiditis. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 4. — STERNBERG: Zur pathologischen Anatomie des Paratyphus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 64. 1918. (Abszesse.) — TAILHEFER (1): Inflammation chronique cancéreuse de la glande thyroïde. Rev. de chirurg. Tome 18. 1898. — TAILHEFER (2): Thyroïdite chronique. Sem. méd. 1896. Nr. 53. — TAVEL: Über die Ätiologie der Strumitis. Basel 1892. — THOMAS und DELHOUGNE: Studien an Schilddrüsen von Kölner Kindern bezüglich des Jod- und Kolloidgehaltes. Virchows Arch. Bd. 248. 1924. — TOMASELLI: La tiroïdite lignea. Gazz. internaz. med.-chirurg. 1913. Nr. 22. Ref. Pathologica. Vol. 6. 1914. Nr. 131. — TOMELLINI: Experimentelle Untersuchungen über die Tuberkulose der Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 37. 1905. — TORRI: La tiroïde nei morbi infettivi. Il Policlinico. Sez. chir. 1900. S. 145. — TOURNEUX: Deux cas de thyroïdite aigue suppurée. Progrès méd. 1920. — UEMURA: Über Tuberkulose der Schilddrüse mit besonderer Berücksichtigung der Tuberkulose in Basedow-schilddrüsen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 140. 1917. — v. ULTZMANN: Zwei Fälle von monolokulärem Echinokokkus der Schilddrüse. Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 716. — VALENTIN: Der Einfluß letaler Verbrennungen auf das histologische Bild der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 191. 1908. — VIANNA: Beitrag zum Studium der pathologischen Anatomie der Krankheit von CARLOS CHAGAS. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. Tomo 3. Fac. 2. 1911. — VIRCHOW: Die krankhaften Geschwülste Bd. 2 u. 3. Berlin 1864/65. — VITRAC: Kystes hydatiques du corps thyroïde. Rev. de chirurg. Tome 17. 1897. — VITRY et GIRAUD: Recherches histologiques et chimiques sur le corps thyroïde. Rev. de la tuberculose 1909. — VOELCKER, PERRY, BERRY: Transactions of the pathological soc. London. Vol. 41 a. 42. 1890/91. Zit. nach POLLAG. — WALKO: Über Hyperthyreoidismus und akute Basedowsche Krankheit nach typhöser Schilddrüsen-erkrankung. Med. Klinik 1917. Nr. 13. — WARSCHAUER: Zur Thyreoideaerkrankung durch Jodintoxikation. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 49. — WEBER: Une maladie peu connue. La thyroïdite aigue simple. Rev. méd. de la Suisse romande 1909. Nr. 3. — WEEKS: A case of erysipelas terminating in acute thyreoiditis. Brit. med. Journ. 1920. p. 476. — WEIGERT (1): Zur Lehre von der Tuberkulose und von verwandten Erkrankungen. Virchows Arch. Bd. 77. 1879. — WEIGERT (2): Über Venentuberkel und ihre Beziehungen zur tuberkulösen Blutinfektion. Virchows Arch. Bd. 88. 1882. — WEIL: Typhoid abscess of the thyroid gland. Proc. of the New York pathol. soc. 1905. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 16. 1905. — WERMANN: Überluetische Struma. Berlin. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 6. — WIESINGER: Echinokokkus der Schilddrüse. Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 24. Vereinsber. — WILKE: Über Riesenzellenbildung in Thyreoidea und Prostata. Virchows Arch. Bd. 211. 1913. — WÖFLER: Über die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 29, S. 826. 1883. — WOLFSOHN: Über thyreotoxische Symptome nach Jodmedikation. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 5. — ZIEGLER, K.: Die Hodgkinsche Krankheit. Jena 1911. — ZLOCISTI: Gelenkrheumatismus und Thyreoiditis. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 19. — v. ZOEGE-MANTEUFFEL: Ein Fall von Echinokokkus der Schilddrüse. Petersburg. med. Wochenschr. 1888. — ZOELLER: Contribution à l'étude de la syphilis de la glande thyroïde. Thèse de Lyon 1912.

Reparative Prozesse (Regeneration und kompensatorische Hypertrophie),
Transplantation. (Abschnitte 22 u. 23.)

- AKAMATSU: Beiträge zur Schilddrüsenimplantation. Virchows Arch. Bd. 240. 1923.
 — ALQUER: Modifications histologiques du thyroïde laissé en place après thyroïdectomie unilatérale chez le chien adulte. Cpt. rend des séances de la soc. de biol. Tome 67. 1910.
 — BERESOWSKY: Über die kompensatorische Hypertrophie der Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 12. 1893. — BIRCHER, E.: Zur Implantation von Schilddrüsen-
 gewebe bei Kretinen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 98. 1909. — BORST: Die Verpflanzung
 normaler Gewebe in ihrer Beziehung zur zoologischen und individuellen Verwandtschaft.
 Verhandl. d. internat. med. Kongr. London 1913. — BORST und ENDERLEN: Über Trans-
 plantation von Gefäßen und ganzen Organen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 99, H. 1 u. 2.
 1909. — BOZZI: Untersuchungen über die Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg.
 Pathol. Bd. 18. 1895. — BREISACHER: Untersuchungen über die Glandula thyroidea.
 Arch. f. Anat. u. Physiol. 1890. Physiol. Abtlg. — CARLE: Über die Exstirpation der Schild-
 drüse. Zentralbl. f. Physiol. 1888. Nr. 9. — CARRARO: Über Schilddrüsenverpflanzungen
 in verschiedene Organe. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 97. 1909. — CARREL and GUTHRIE:
 Exstirpation and replantation of the thyroid gland with reversal of the circulation. Americ.
 Journ. of the med. sciences. 1905. — CRISTIANI und KUMMER: Über funktionelle Hyper-
 trophie überpflanzter Schilddrüsenstückchen beim Menschen. Münch. med. Wochenschr.
 1906. Nr. 49. — CRISTIANI (1): Nouvelles expériences de greffe thyroïdienne chez les mammi-
 fères. Journ. de physiol. 1901. — CRISTIANI (2): Da la thyroïdectomie chez le rat. Arch.
 de physiol. 1895. Nr. 1. — CRISTIANI (3): De la greffe thyroïdienne chez l'homme. Semaine
 méd. 1904. — CRISTIANI (4): Guérison du myxoedème par la greffe thyroïdienne. Sem. méd.
 1905. — CRISTIANI (5): Hypertrophie compensatrice des greffes thyroïdiennes. Soc. de
 biol. 1903. — CRISTIANI (6): De la greffe thyroïdienne en général et de son évolution histo-
 logique en particulier. Arch. de physiol. 1895. — CRISTIANI (7): La greffe hétérothyroïdienne.
 Journ. de physiol. et de pathol. génér. 1904. — DROBNIK: Experimentelle Untersuchungen
 über die Folgen der Exstirpation der Schilddrüse. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 25.
 1889. — v. EISELSBERG (1): Über erfolgreiche Einheilung der Katzenschilddrüse in die Bauch-
 decke und Auftreten von Tetanie nach deren Exstirpation. Wien. klin. Wochenschr.
 1892. — v. EISELSBERG (2): Zur Frage der dauernden Einheilung verpflanzter Schilddrüsen
 und Nebenschilddrüsen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 106. 1914. — v. EISELSBERG (3): Über
 Tetanie im Anschluß an Kropfoperationen. Samml. med. Schriften. Wien 1890. — ENDER-
 LEN: Untersuchungen über die Transplantation der Schilddrüse in die Bauchhöhle von
 Katzen und Hunden. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 3. 1898. — EWALD:
 Über maligne Hundestrumen nebst Bemerkungen über die sekretorische Tätigkeit der
 Schilddrüse. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 15. 1915. — FANO e ZANDA: Contributo alla
 fisiologia del corpo tiroide. Arch. per le scienze med. Vol. 13. 1889. — FERRETTI: Rif. med.
 1891. — FUHR: Die Exstirpation der Schilddrüse. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.
 Bd. 21. 1886. — GAUTIER et KUMMER: Note sur les bons effets de la greffe thyroïde. Rev.
 méd. de la suisse romande. 1905. — GOODMAN: The transplantation of the thyroid gland
 in dogs. Americ. Journ. of the med. sciences. September 1916. — GULEK: Tetanie und
 Knochen trauma. Nebst Bemerkungen über die Schilddrüsen transplantation. Arch. f. klin.
 Chirurg. Bd. 106. 1914. — HALSTED (1): Hypertrophy of the thyroid gland. Revision
 of experiments made 25 years ago. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 10. 1913. Ref.:
 Zentralbl. f. exp. Med. Bd. 5. Nr. 6. — HALSTED (2): An experimental study of the thyroid
 gland of dogs, with especial consideration of hypertrophy of this gland. Johns Hopkins
 Hosp. Report 1896. — HALSTED (3): Reconsideration of the question of exper. hypertrophy
 of the thyroid gland and the effect of excision of this organ upon other of the ductless gland
 Americ. Journ. of the med. sciences. January 1914. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol.
 Anat. 1914. Nr. 17. — HESSELBERG: A comparison of autoplasmic and homeoplasmic trans-
 plantation of thyroid tissue in the guineapig. Journ. of exper. med. Vol. 21. 1915. — HOL-
 DENER: Experimentelle Untersuchungen über die Transplantation der Schilddrüse. Inaug.-
 Diss. Zürich 1898. — HORSLEY (1): Note on a possible mean of arresting the progress
 of myxoedema, cachexia strumipriva and allied diseases. Brit. med. Journ. July 1890. —
 HORSLEY (2): The pathology of the thyroid gland. Lancet 1886. — HOSKINS, M.: Regene-
 ration and transplantation of the thyroid. Endocrinology Vol. 7. 1923. — HÜRTHLE:
 Beiträge zur Kenntnis des Sekretionsprozesses in der Schilddrüse. Arch. f. d. ges. Physiol.
 Bd. 56. 1894. — JOANNOWICZ: Beitrag zur intravaskulären Transplantation. Wien. klin.
 Wochenschr. 1911. Nr. 20. — KIESELBACH, A.: Über ein Vorkommen von Glykogen in der
 Schilddrüse. Inaug.-Diss. Heidelberg 1909. — KOCHER (1): Über Schilddrüsen transplan-
 tation. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 87. 1908. — KOCHER (2): Über die Bedingungen erfolg-
 reicher Schilddrüsen transplantation beim Menschen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 105. 1914.
 — LANNELONGUE: Der erste Versuch, eine Tierschilddrüse auf den Menschen zu übertragen.
 Wien. med. Blätter 1899. — LANZ: Zur Schilddrüsenfrage. Leipzig 1894. — DES LIGNERIS:

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Jods auf die Hundeschilddrüse sowie über die Hyperplasie dieser Drüse. Inaug.-Diss. Bern 1907. — LISOWSKAJA, S.: Über die Transplantation der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Petersburg 1911. Ref. Pathologica. Bd. 4. Nr. 94. 1912. — LOEB, L. (1): Studies on compensatory hypertrophy of the thyroid gland. Journ. of med. research. Vol. 42. 1920. — LOEB, L. (2): Heterotransplantation of the thyroid gland. Journ. of exp. med. Vol. 31. 1920. — LUBARSCH: Über Gewebsembolien und Gewebsverlagerungen. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. I. Tagung 1898. — LÜBCKE: Siehe: Normale Histologie. — MAC CALLUM: The pathology of exophthalmic goiter. Journ. of americ. med. assoc. Okt. 1907. — MACPHERSON: Note on a case of myxoedema treated by thyroid grafting. Edinburgh med. journ. May 1892. — MANLEY and MARINE (1): Studies in thyroid transplantation. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 12. 1915. — MANLEY and MARINE (2): The transplantation of ductless glands. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 67. 1916. — MARINE: Bull. of Johns Hopkins Hosp. 1907. — MARINE and LENHART: Effect of the administration or the withholding of jodin-containing compounds in normal, colloid or actively hyperplastic thyroids of dogs. Arch. of int. med. Vol. 4. 1909. — VAN DER MEULEN: Homoiotransplantatie van Schildklieren. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 67. 1923. — MONTANDON: Delle alterazioni istologiche che subiscono gli innesti della ghiandola tiroide. Congr. internaz. di med. Roma 1894. — NEUMEISTER: Experimentelle und histologische Untersuchungen über die Regeneration der Glandula thyreoidea. Inaug.-Diss. Bonn 1888. — NICHOLSON: An experimental study of mitochondrial changes in the thyroid gland. Journ. of exp. med. Vol. 39. 1924. — PANTALEONE: Contributo sperimentale all'innesto tiroideo. Ref. Zentralbl. f. Chirurg. 1897. Nr. 21. — PARREIRA: Sur quelques modifications structurales de la glande thyroïde dans l'hypertrophie compensatrice. Cpt. rend. des séances de la soc de biol. Tome 83, p. 1193. 1920. — PASCHOUD: Contribution à l'étude des greffes thyroïdiennes. Inaug.-Diss. Lausanne 1913. — PAYR (1): Transplantation von Schilddrüsengewebe in die Milz. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 80. 1906. — PAYR (2): Zur Frage der Schilddrüsentransplantation. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 106. 1914. — PFEIFFER: Über Kropfverpflanzung und exper. Morbus Basedowii. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 24. — POGGIO: Insufficienza paratiroidea cronica ed innesto di tiroide. Riv. crit. di clinica med. Vol. 14. Nr. 49. Ref. Pathologica. Bd. 6. Nr. 131. 1914. — QUARELLI: Tetanie und Schilddrüsenepifflanzung. Giorn. della Regia accad. di med. di Torino 19. Nr. 4. Ref.: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 14. — RIBBERT (1): Über Veränderungen transplan- tierter Gewebe. Arch. f. Entwicklungsmechanik. Bd. 6. 1897. — RIBBERT (2): Über die Regeneration des Schilddrüsengewebes. Virchows Arch. Bd. 117. 1889. — ROUSSY et CLUNET: Hyperplasie compensatrice experimentale du corps thyroïde, chez le chien et le singe. Rev. neurol. 1914. Nr. 11. — SALZER: Zur Frage der Schilddrüsen transplantation. Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 11 und Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 89. 1909. — SANGUERRICO e CANALIS: Sulla estirpazione del corpo tiroide. Arch. ital. de biol. 1884. Zitiert nach BOZZI. — SCHIFF: Résumé d'une série d'expériences sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes. Rev. méd. de la Suisse romande. 1884. Nr. 7. u. 8. — SCHMID: Siehe: Normale Histologie. — SCHUMKOWA-TRUBINA: Zur Frage der Transplantation der Schilddrüse und der Epithelkörperchen in verschiedene Organe und Gewebe. Memoiren der Kasan- schen Universität 1914 (russisch). Ref. im Zentralbl. d. exp. Med. Bd. 5. 1914. — SERMAN: Eine neue Methode der Transplantation des Schilddrüsengewebes. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 96. 1908. — STICH: Über den heutigen Stand der Organtransplantationen. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 39. — STICH und MAKKA: Zur Transplantation der Schilddrüse. Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 60, H. 3. 1908. — SULTAN: Zur Histologie der transplantierten Schilddrüse. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 9. 1898. — TERESCHKOWITSCH: Beitrag zur Transplantation der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Basel 1909. — THOMPSON, LEIGHTON and SWARTS: Transplantation of the parathyroid glands with special reference of the result of bone operation on tetany parathyroopriva. Journ. of med. research. Vol. 21. 1909. — TRAUTMANN: Zur Frage der Änderung des histologischen Aufbaues der Thyreoidea, Parathyreoidea und Gland. thyreoidea accessoriae nach teil- weisem oder ganzlichem Ausfall der Schilddrüsenfunktion. Virchows Arch. Bd. 228. 1920. — UGHETTI: Rif. med. 1892. — VANZETTI: Del trapianto della tiroide embrionale. Arch. per le scienze med. Vol. 27. 1902. — VORONOFF: Vivre. Paris 1920. — WAGNER: Über die Folgen der Exstirpation der Schilddrüse nach Versuchen an Tieren. Wien. med. Blätter 1884. — WAGNER v. JAUREGG: Chirurgische Behandlung des Hypothyreoidismus. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 39. — WIENER: Der Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse nach experimentellen Eingriffen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61. 1909. — WOROBJEV und PERINOW: Ein Fall von angeborenem familiärem Myxödem. Versuch von Transplantation der Schilddrüse. Zentralbl. f. Chirurg. 1914. Nr. 21. — ZUCCARO: Progresso med. di Napoli 1898.

Diffuse Hyperplasie (Struma diffusa beim Neugeborenen. Struma diffusa des kindlichen und erwachsenen Alters). Knotige Hyperplasie. Zysten. (Abschnitte 25—27.)

ABE: Die Arteriosklerose der Schilddrüsenarterien und ihr Zusammenhang mit der allgemeinen Arteriosklerose des Körpers. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 22. 1919. — ALBRECHT, E.: Die Grundprobleme der Geschwulstlehre. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 1. 1907. — BAUMANN: Siehe: Chemische Bestandteile. — BEHRENS: Über Vererbung und Bedeutung der Struma congenita. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1911. — BETZ: Über den Kropf der Neugeborenen. Zeitschr. f. ration. Med. 1850. — BODENSTEIN, TH.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Struma congenita. Inaug.-Diss. Kiel 1910. — BOUCHER: Des kystes congénitiaux du cou. Thèse de Paris 1869. — BREITNER (1): Kritische und experimentelle Untersuchungen über die kropfigen Erkrankungen der Schilddrüse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 25. 1913. — BREITNER (2): Studien zur Schilddrüsenfrage. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — BREITNER (3): Über das Kropfproblem. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Sonderbeilage zu Nr. 38. — BUDDE: Über Gefäßveränderungen in der Struma. Inaug.-Diss. Bonn 1896. — БУОБ: Du goître congénital. Thèse de Strasbourg 1867. — БҮРКЛЕ-DE LA CAMP: Einteilung der strumösen Erkrankungen der Schilddrüse von pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten aus unter Berücksichtigung ihrer klinischen Erscheinungen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 130. 1924. — БҮРКМАНН: Ein Fall von Struma congenita permagna. Inaug.-Diss. Marburg 1920. — CARLSON: The correlation between the physiological state of the thyroid of the mother and of the fetus. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. New York. Vol. 10. 1913. — CLERC: Die Schilddrüse im hohen Alter vom 50. Lebensjahr an aus der norddeutschen Ebene und Küstengegend sowie aus Bern. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 10. 1912. — DANYAU: Gaz. des hôp. civ. et milit. 1861. Ref.: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 3, S. 285. 1861. — DEMME: Die Krankheiten der Schilddrüse. GERHARDT'S Handbuch der Kinderkrankheiten. Bd. 3, II. 1879. — EDMUNDS: Thyroid of puppy of thyroidless bitch. Transact. pathol. soc. London Vol. 51. 1900. — FABRE et THÉVENOT: Goîtres parenchymateux chez des nouveau-nés. Rev. de chirurg. Tome 35. 1907. — FRIEDREICH: Die Krankheiten der Thyreoidea. Virchows Pathol. u. Therapie. Bd. 5. Erlangen 1858. — GETZOWA: Siehe Normale Anatomie. — GOLD und ORATOR (1): Über Kropfform und -funktion. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — GOLD und ORATOR (2): Über die Jugendstruma (Struma diffusa parenchymatosa, Adoleszentenstruma). Virchows Arch. Bd. 252. 1924. — GOLD und ORATOR (3): Über klinisch-morphologische Kropfformen. Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 17. — GOLD und ORATOR (4): Zur Morphologie und Klinik der Jugendstruma. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 14. — GUTKNECHT: Die Histologie der Struma. Virchows Arch. Bd. 99. 1885. — HALSTED: An experimental study of the thyroid gland of dogs. Johns Hopkins Hosp. Reports. Vol. 1. 1896. — HART and STENBOCK: Thyroid hyperplasia and the relation of iodine to the hairless pig problem. Journ. of biol. chem. Vol. 33. 1918. — H'DOUBLER: Über den respiratorischen Gaswechsel bei der Struma vasculosa im Kindesalter und nach Implantation von Kropfgewebe bei Kretinen. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 38. HECKER: Asphyxie bei Struma congenita. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1868. — HEDINGER: Arteriosklerose. Rektoratsrede Basel 1917. — HELLWIG: Die diffuse Kolloidstruma. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32. 1920. — HERRMANN et VERDUN: Persistance des corps postbranchiaux chez l'homme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1899. — HESSELBERG: Die menschliche Schilddrüse in der fötalen Periode und in den ersten 6 Lebensmonaten. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 5. 1910. — HITZIG: Beitrag zur Histologie und Histogenese der Struma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 47. 1894. — HOLST: Untersuchungen über die Pathogenese des Morbus Basedowii (der Thyreosen). Stockholm und Kristiania 1923. — HOOGENBOOM: Klinisch-anatomisch onderzoek over Schildkliervergrooting (Krop) in Utrecht en omstreken. Inaug.-Diss. Utrecht 1924. — HOTZ: Über endemische Struma, Kretinismus und ihre Prophylaxe. Klin. Wochenschr. 1922. 1. Jg., Nr. 42. — HUECK, H.: Zur Frage des Parallelismus zwischen klinischem und histologischem Bild der Struma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 130. 1924. — HUECK, H. (2): Ein Beitrag zur Beurteilung der Knoten in der Schilddrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 174. 1922. — HUNT, R.: The relation of iodine to the thyroid gland. Journ. of the Americ. med. assoc. 1907. p. 1323. — JOSSELIN de JONG: Über Kropf in den Niederlanden. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 73. 1925. — ISENSCHMID (1): Eine Flimmerepithelcyste in der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 200. 1910. — ISENSCHMID (2): Zur Kenntnis der menschlichen Schilddrüse im Kindesalter. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 5. 1910. — KLOSE und HELLWIG: Über Bau und Funktion der kindlichen Schilddrüsenhyperplasie. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 124. 1923. — KNAUS: Die Beziehungen der Schilddrüse zu den weiblichen Genitalorganen und zur Schwangerschaft. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 131. 1924. — KOCHS: Ein Fall von Struma congenita. Inaug.-Diss. Greifswald 1893. — KRASNOGORSKI: Ein Beitrag zum Studium des Baues der kongenitalen Strumen.

Virchows Arch. Bd. 213. 1913. — KÜRSTEINER: Die Epithelkörperchen des Menschen und ihre Beziehungen zur Thyreoidea und Thymus. Anat. Hefte. Bd. 11. 1899. — LANZ: Progenitur Thyreopriver. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 74. 1904. — LEBERT: Die Krankheiten der Schilddrüse und ihre Behandlung. 1862. — LIEBER: Zur Kasuistik der Struma congenita. Wien. med. Wochenschr. 1908. Nr. 7. — DES LIGNERIS: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Jods auf die Hundeschilddrüse. Inaug.-Diss. Bern. 1907. — LÖHLEIN: Congenital hereditäre Struma bei Gesichtslage. Zeitschr. f. Geburtsh. 1876. — LÜTHI: Über experimentelle venöse Stauung in der Hundeschilddrüse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 15. 1905. — MAC LANNAHAN: Fetal goitre. Brit. med. journ. 5. April 1913. S. 712. — MARINE and LENHART: Effects of the administration or the withholding of jodincontaining compounds in normal, colloid or actively hyperplastic (parenchymatous) thyroids of dogs. Arch. of int. med. Vol. 4. 1909. — MARINE and WILLIAMS: The relation of jodin to the structure of the thyroid gland. Arch. of int. med. Vol. 1. 1908. — MASSON: Diagnostics de laboratoire. Tome 2. Tumeurs. Paris 1923. — MELCHIOR: Zur operativen Behandlung der Struma congenita des Säuglings. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 9. — MONDINI: Novi commentarii Acad. scient. instit. Bononiensis. 3, p. 343. 1629. Bei v. AMMON: Die angeborenen chirurgischen Krankheiten des Menschen. Berlin 1839. — MÜLLER, W. (1): Über die Entwicklung der Schilddrüse. Jenaische Zeitschr. f. Med. u. Naturw. Bd. 6. 1871. — MÜLLER, W. (2): Zwei Fälle von angeborenem Adenom der Schilddrüse. Jenaische Zeitschrift f. Med. u. Naturw. Bd. 6. 1871. — OELSNER: In KOCHER: Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowii. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 87. 1908. — OSWALD: Siehe: Chemische Bestandteile. — PELLEGRINI: Contribution à l'étude des goîtres congénitaux chez les hérédosyphilitiques. Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. Tome 27. 1916/17. — PFLUG: Struma congenita. Dtsch. Zeitschr. f. Tiermedizin. Bd. 1. — PLAUCHU et RICHARD: Le goitre chez le nouveau-né. Gaz. des hôp. civ. et milit. Tome 80, p. 639. 1907. — DE QUERVAIN: Zur pathologischen Physiologie der verschiedenen Kropfformen und ihrer Einwirkung auf das biologische Verhalten des Blutes. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 1. — RAUTMANN: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Basedowsche Krankheit. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 28. 1915. — RICHARD: Le goitre chez le nouveau-né. Thèse de Lyon 1906. — RIETMANN: Siehe: Chemische Bestandteile. — RÜBSAMEN: Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft. Arch. f. Gynäkol. Bd. 98. 1912. — SANDERSON: Siehe: Normale Histologie. — SCHENCK: Ein Fall von Struma congenita. Inaug.-Diss. Heidelberg 1891. — SCHLAGENHAUFER und WAGNER v. JAUREGG: Beiträge zur Ätiologie und Pathologie des endemischen Kretinismus. Leipzig und Wien 1910. — SCHLESINGER: Hyperplasie und Hypersekretion der Schilddrüse bei Kindern und Jugendlichen. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 27. 1920. — SIEMENS: Die Erblichkeit des sporadischen Kropfes. Inaug.-Diss. München 1918. Zeitschr. f. induktive Abstammungs- und Vererbungslehre. Bd. 18. 1917. — SKINNER: Congenital goiter. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 82, Nr. 15. 1924. — SMITH: Fetal and maternal athyrosis. Endocrinology. Vol. 3. 1919. — SMITH and BRODERS: The jodin content of the thyroid gland. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 62, p. 113. 1914. — SPIEGELBERG: Drei Fälle von Struma congenita. Würzburger med. Zeitschr. 1864. — STAEMMLER: Über Struma congenita und ihre Beziehungen zu Störungen der inneren Sekretion. Virchows Arch. Bd. 219. 1915. — STAHNKE: Zur Histologie und Klinik jugendlicher Strumen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 125. 1923. — STEINER: Kongenitaler Kropf. Kompend. d. Kinderkrankh. Leipzig 1878. — UKITA: On the influence of complete thyroidectomy during pregnancy upon the development of the fetus and on the duration of gestation. Actae scholae med. Univ. imp. Kioto. Vol. 3. 1919. — VIRCHOW: Die krankhaften Geschwülste. Bd. 3. Berlin 1863. — WEGELIN: Zur Histogenese des endemischen Kropfes. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1912. Nr. 9. — WEGELIN und ABELIN (1): Über die Wirksamkeit der menschlichen Schilddrüse im Froschlärvenversuch. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89. 1921. — WEGELIN und ABELIN (2): Weitere Untersuchungen über die Wirksamkeit menschlicher Kröpfe im Kaulquappenversuch. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 105. 1924. — WILSON: The pathology of the thyroid gland in exophthalmic goiter. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 146. 1913. — WÖLFLENER: Über die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 29. 1883. — ZIELINSKA: Beitrag zur Kenntnis der normalen und strumösen Schilddrüse des Menschen und des Hundes. Virchows Arch. Bd. 136. 1894.

Geschwülste der Schilddrüse. Topographie der Kröpfe. Nebenkröpfe.
(Abschnitte 28—30.)

ABE: Siehe: Diffuse Hyperplasie. — ADELMANN: Zitiert nach AMMON. Die angeborenen chirurgischen Krankheiten des Menschen. Berlin 1839. — AIGNER: Ein Fall von Struma congenita. Inaug.-Diss. München 1907. — D'AJUTOLO: Delle strume tiroidee accessorie ed in particolare di una mediastinica e di due cervicali nello stesso individuo. Mem. della reale acad. delle Scienze di Bologna. Vol. 10. 1889. — ALAMARTINE et BONNET: Un cas

de goître bénin métastatique. Lyon chirurg. Tome 5. 1911. — ALBRECHT: Zur Kenntnis der Kropffistel. Med. Klin. 1907. S. 165. — ALBRECHT, H.: Über Chorionepitheliome und verwandte Geschwülste. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 12. Tagung 1908. — ALBRECHT und ARZT: Beiträge zur Frage der Gewebsverirrung. Papilläre Cystadenome in Lymphdrüsen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 4. 1910. — ALLEN, INGERSOLL and LUDLOW: Supernumerary thyroid at base of tongue. Surg., gynecol. a. obstetr. 1905. — ARMEILA: Le goître lingual. Thèse de Lyon 1900. — ASCH: Zungenstruma. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 130. 1914. — ASKANAZY: Die Teratome nach ihrem Bau, ihrem Verlauf, ihrer Genese und im Vergleich zum experimentellen Teratoid. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 11. Tagung 1907. — AUSTONI: Sui tumori linguali di natura tiroidea. Clinica chirurg. Vol. 18. 1910. — BACHMANN: Über das Wachstum des Strumacarcinoms. Inaug.-Diss. Zürich 1895. — BARJON et JAPITAT: Deux observations de cancer du rein à évolution latente. Lyon méd. 1912. Nr. 16. — BALDER: Über einen Fall von Struma sarcomatosa. Inaug.-Diss. München 1891. — BARNABÉ: Beitrag zur Kenntnis maligner Tumoren der Nebenschilddrüsen. II Policlinico, Marzo 1910. — BASSAL et RIGAUD: Sur un cas d'épithéliosarcome du corps thyroïde. Arch. de méd. expér. Tome 25. 1913. — BAUROWICZ: Über Schilddrüsen-geschwülste im Innern des Kehlkopfes und der Luftröhre. Arch. f. Laryngol. u. Rhinol. Bd. 15. 1904. — BECKER: Über einen Fall von gutartiger Metastase der Klavikula ohne Struma. Vers. d. dtsh. Naturf. u. Ärzte. Sekt. f. Chirurg. Aachen 1900. — BEERMANN: Zwei Fälle von metastatischer Strumitis. Inaug.-Diss. Erlangen 1912. — BEERHOLDT: Über zwei Fälle von Nebenkropf. Inaug.-Diss. Leipzig 1912. — BEDNAR: Krankheiten der Neugeborenen. Wien 1852. — BÉGOUNE: Über Gefäßversorgung der Kröpfe. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 20. 1884. — BENELLI: Mykose des Magens. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 54. 1912. — BENJAMINS: Struma op den Wortel der tong. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1899. — BÉRARD (1): Corps thyroïde, goître, cancers thyroïdiens. Paris 1908. — BÉRARD (2): Cancer du corps thyroïde etc. Lyon méd. 1910. S. 496. — BÉRARD et ALAMARTINE (1): Les glandules parathyroïdes et leurs tumeurs. Lyon chirurg. Mai 1909. — BÉRARD et ALAMARTINE (2): Contribution à l'étude de la classification anatomique des tumeurs thyroïdiennes. Rev. de chirurg. Tome 32. 1912. — BÉRARD et ALAMARTINE (3): Une forme latente du cancer thyroïdien. Journ. de méd. franç. 1908. — BÉRARD et DUNET (1): Le goître métastatique existe-t-il? Rev. de chirurg. Tome 40. 1921. — BÉRARD et DUNET (2): Cancer thyroïdien. Paris 1924. — BÉRARD et VERRIER: Cancer du corps thyroïde avec métastases dans les ganglions du médiastin et les reins. Lyon méd. 1914. p. 175. — BERGER: Epithéliome branchiogène du cou et épithéliome aberrant de la thyroïde. Sem. méd. 1897. p. 377. — BERGER (2): Goître lingual. Rev. de chirurg. Févr. 1907. — BERNAYS: The origin of the foramen coecum linguae as shown by an operation of a rare tumor of the root of the tongue. St. Louis med. and surg. journ. October 1888. — BERRY: Diseases of the thyroid gland and their surgical treatment. London 1901. — BERTEIN et GELLÉ: Tumeurs de la base de la langue. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1911. Nr. 21. — BERTRAND: Formes aiguës et formes latentes du cancer thyroïdien. Thèse de Lyon 1896. — BILLIG: Struma congenita, ein Geburtshindernis. Inaug.-Diss. Heidelberg 1892. — BILLROTH: Über Scirrhus glandulae thyreoideae. Wien. med. Wochenschr. 1888. — BINNIE: Malignant neoplasm of the thyroid with metastases in the intestine and in bone. Surg., gynecol. a. obstetr. Vol. 26. 1918. — BIRCH-HIRSCHFELD: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. 2. Leipzig 1894. — BIRCHER: Die malignen Tumoren der Schilddrüse. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. 1881. — BLAXLAND: Carcinoma of the thyroid. Brit. med. journ. 1920. p. 454. — BODENSTEIN: Zur Kenntnis der Struma congenita. Inaug.-Diss. Kiel 1910. — BOECKEL: Sarcome du corps thyroïde. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1884. — BOEGEHOLD: Zwei Fälle von Strumitis metastatica. Dtsch. med. Wochenschr. 1880. Nr. 12. — BONNEL: Branchiome malin du corps thyroïde. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. Tome 15. 1913. Ref.: Zentralbl. f. exp. Med. 1914. S. 599. — BONNEY: A case of acute inflammation of the thyroid gland. Lancet. July 15. 1911. — BONTSCH: Über das Vorkommen von Metastasen bei gutartigen Kröpfen. Inaug.-Diss. Freiburg i. B. 1893. — BOOTHBY: Adenoma of the thyroid with hyperthyroidism. Endocrinology. Vol. 5. Nr. 1. 1921. — BOTTINI: Sulla metodica estirpazione del gozzo. Giorn. intern. della scienze med. Napoli 1881. — BOUCHER: Des kystes congénitaux du cou. Thèse de Paris 1869. — BOUVIER: Über ein pharyngo-ösophageales Divertikel, hervorgerufen durch eine retrosternale Struma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 134. 1925. — BRAUN (1): Beiträge zur Kenntnis der Struma maligna. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 28. 1881. — BRAUN (2): Ein Fall von Lymphosarkom der Schilddrüse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 24. 1879. — BRAUN (3): In CZERNY: Beiträge zur operativen Chirurgie. 1878. — BREITNER: Karzinom der Schilddrüse. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 1. — BREITNER und JUST: Die Struma maligna. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 38. 1924. — BRENTANO (1): Struma aberrata linguae mit Drüsenmetastasen. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 14. Vereinsber. — BRENTANO (2): Struma intratrachealis. Dtsch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 30. — BROWN: Malignant adenopathy of bones of foot, probably of thyroid gland origin.

Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 75, p. 1780. 1920. — BRÜNGER: Operations-tod bei Thyreoiditis chronica. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 28. 1915. — BRÜNING (1): Über Kropfblutungen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 91. 1910. — BRÜNING (2): Über retropharyngo-oesophageale Strumen. Inaug.-Diss. Würzburg 1886. — BRUNNER (1): Struma cystica intrathoracica accessoria. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 122. 1921. — BRUNNER (2): Über die retroviszeralen Geschwülste und Strumen unter besonderer Berücksichtigung ihrer Topographie und der Technik ihrer Operation. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 36. 1902. — BRUNNER (3): Ein Fall von akut eitriger Strumitis, verursacht durch das Bact. coli commune. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1892. — BRUNNER (4): Zungenstruma. Korresp.-Blatt für Schweiz. Ärzte. 1911. Nr. 2. Vereinsber. — v. BRUNS (1): Die Laryngotomie zur Entfernung intralaryngealer Neubildungen. 1878. — v. BRUNS (2): Zur Frage der Entkropfungskachexie. Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 3. 1888. — v. BRUNS (3): Über Kropfgeschwülste im Innern des Kehlkopfes und der Luftröhre. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 41. 1904. — BUCHER: Über zirkuläre und retroviszerale Kröpfe. Inaug.-Diss. Zürich 1894. — BUCHMANN: Beitrag zur Differentialdiagnose der retro-pharyngealen Geschwülste. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 21. — BUDE: Beitrag zum Teratomproblem. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 68. 1921. — BUFNOIR et MILLAN: Epithélioma pavimenteux du corps thyroïde ayant pénétré dans la trachée. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. Tome 73. 1898. — BUNDSCHUH: Zur Kenntnis der intralaryngo-trachealen Struma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 135. 1925. — v. BURG (1): Die subkutane traumatische Kropfruptur. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 78. 1912. — v. BURG (2): Intrastrumöse sog. Spontanblutungen. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 78. 1912. — BURGHAGEN: Ein Fall von Struma congenita. Inaug.-Diss. Berlin 1888. — BÜRKLE-DE LA CAMP: Einteilungen der strumösen Erkrankungen der Schilddrüsen von pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten aus unter Berücksichtigung ihrer klinischen Erscheinungen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 130. 1924. — BUSACHI: Cancro a cellule pavimentosa della glandula tiroidea. Gaz. degli osp. 1891. — BUTLIN (1): Diseases of the tongue. 1885. — BUTLIN (2): On two cases of glandular tumor of the tongue. Clin. soc. transactions. Vol. 23. 1890. — CAPPON: Versprengte Schilddrüsenkeime in den oberen Luftwegen. Inaug.-Diss. Berlin 1911. — CARMICHAEL: Chronic malignant degeneration of the thyroid. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 62. 1914. — CARRANZA: Über maligne Tumoren der Schilddrüse und ihre Behandlung. Inaug.-Diss. Straßburg 1898. — CARREL-BILLARD: Le goître cancéreux. Thèse de Lyon 1900. — CASAZZA: Tiroidite da pneumococco. Gaz. di Torino 1910. Nr. 27. — CHAMBERS (1): Malignant disease of the thyroid gland. Arch. of the Middlesex Hosp. Vol. 15. 1909. — CHAMBERS (2): Observations on the pathology of innocent goitre. Brit. med. journ. 25. September 1909. — v. CHAMISSO: Die Struma der Zungenwurzel. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 19. 1897. — CHAMPION and ALDRIDGE: Intrathyroid haemorrhage followed by acute dyspnoea and death. Brit. med. journ. 1911. July 15. — CHANTEMESSSE: Article: Fièvre typhoïde, in: Traité de médecine de Charcot-Bouchard, zit. nach JEANSELME. — CHAVANNAZ et NADAL (1): Les tumeurs mixtes du corps thyroïde. Rev. de chirurg. Tome 43. 1911. — CHAVANNAZ et NADAL (2): Tumeur mixte du corps thyroïde chez une femme. Soc. d'anat. de Bordeaux 1910. — CHEVALLIER: Tumeurs linguales solides d'origine thyroïdienne. Thèse de Lille 1902. — CHIFOLIAU et MASSON: Epithélio-sarcome du corps thyroïde. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. 1909. p. 357. — CLAUDE et SCHMIERGELD: Adénoma parathyroïdien. Bull. et mém. de la soc. de biol. 23. janvier 1909. — CLIVIO: Tumori tiroidei di origine endoteliale. Pathologica Vol. 14. Nr. 337. 1921. — COATS: Case of simple diffuse goitre with secondary tumors of the same structure in the bones of the skull. Transact. of the pathol. soc. of London. Vol. 38. 1887. — COHN: Beitrag zur Klassifizierung der epithelialen Formen der malignen Struma. Inaug.-Diss. Königsberg 1910. — COHNHEIM: Einfacher Gallertkropf mit Metastasen. Virchows Arch. Bd. 68. 1876. — CORNIL: Epithéliome du corps thyroïde. Arch. de physiol. 1872. — CORNIOLEY: Sarcome du corps thyroïde opéré il y a 9 ans, récidives intestinales multiples. Schweiz. med. Wochenschr. 1924. Nr. 28. — CRAMER: Beitrag zur Kenntnis der Struma maligna. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 36. 1887. — DE CRIGNIS: Zur Kasuistik der metastasierenden, anscheinend gutartigen Struma. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 14. 1913. — CRONE: Über Strumametastasen. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 93. 1914. — CROTTI: Malignant goitre. Ohio med. journ. Vol. 13. 1917. — COURTIS et GAUDIER: Un cas de goitre lingual. Rev. hebdom. de laryngol. 1902. — CROWTHER: Sopra un caso di struma aberrante della loggia sottomascellare. Rif. med. 1913. Nr. 9. — CZERNY: Beiträge zur operativen Chirurgie. Stuttgart 1878. — DAVIDSOHN (1): Der Bau der Kröpfe und seine Bedeutung für Funktion und Krankheit. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 46. — DAVIDSOHN (2): Über den schleissischen Kropf. Virchows Arch. Bd. 205. 1911. — DELORE: Fibrome du corps thyroïde. Rev. de chirurg. Tome 27. 1903. — DELORE (2): Cancer de la thyroïde. Rev. de chirurg. Tome 29. 1904. — DELORE et ALAMARTINE (1): Cancer du corps thyroïde. Lyon méd. 1910. — DELORE et ALAMARTINE (2): Cancer massif du corps thyroïde avec basedowisme. Lyon. med. 1910. — DEMME (1): 16. medizinischer Bericht über die Tätigkeit des Jenner'schen Kinderspitals

in Bern. 1878. — DEMME (2): 17. Jahresbericht des Jennerschen Kinderspitals in Bern. 1879. — DEMME (3): Die Krankheiten der Schilddrüse. Gerhards Handb. d. Kinderkrankh. Bd. 3. 1879. — DEMME (4): Beiträge zur Kenntnis der Tracheostenosen per compressionem. Würzburger med. Zeitschr. Bd. 2. 1861 u. Bd. 3. 1862. — DENK und HOFER: Tracheomalazie und Struma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 110. 1918. — DENK und WINKELBAUER: Über das Verhalten der Trachea nach Kropfoperationen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 116. 1921. — DENTLER: Über kongenitale Tumoren der Schilddrüse nebst einem neuen Fall. Inaug.-Diss. München 1902. — DÉTRIEUX: Considérations sur la thyroïdite. Thèse de Paris 1879. — DIETHELM: Über angeborene Strumastenose. Inaug.-Diss. Zürich 1890. — DITTRICH: Struma cystica intrathoracica. Wien. med. Wochenschr. 1887. Vereinsber. S. 687. — DOLÉRIS: Sarcome primitif du corps thyroïde. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. Tome 51. 1876. — DONATI: Contributo allo studio dei carcinomi della ghiandola tiroide. Arch. per le scienze med. Vol. 31. 1907. — DORN: Rezidierte intralaryngeale Struma. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 115. 1919. — DORNER: Kongenitales Teratom der Schilddrüsengegend mit Hydramnion kompliziert. Inaug.-Diss. Erlangen 1915. — DUBOË: Contribution à l'étude de l'évolution clinique du goitre malin. Thèse de Bordeaux 1897. — DUBS: Pneumokokken- und Kolistrumitis. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 28. — DURR: Epithélioma du corps thyroïde et ses métastases. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. 1894. — DÜTTMANN: Kasuistischer Beitrag zur Ätiologie der Strumitis. Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 4. — EBERTH: Zur Kenntnis des Epithelioms der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 55. 1872. — EHLER: Kropfblutungen. Wien. med. Wochenschr. 1910. Nr. 35. — EHLERS: Über ein Teratom embryonale der Schilddrüsengegend. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 57. 1913. — EHRHARDT: Zur Anatomie und Klinik der Struma maligna. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 35. 1902. — EHRLE: Über einen Fall von Strumametastase am Schädel. Inaug.-Diss. Freiburg 1902. — v. EISELSBERG (1): Über physiologische Funktion einer im Sternum zur Entwicklung gekommenen krebsigen Schilddrüsenmetastase. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 48. 1894. — v. EISELSBERG (2): Über Knochenmetastasen des Schilddrüsenkrebses. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 46. 1893. — ELSCHNIG: Augenmuskellähmungen durch Geschwulstmetastasen. Wien. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 5. — EMMERICH: Über die Variabilität im histologischen Bau der Metastasen bei Struma maligna mit besonderer Berücksichtigung der Knochenmetastasen. Ann. d. städt. allg. Krankenhäuser München. Bd. 13. 1903—05. — ENDERLEIN: Endotracheal goitre. New York med. journ. October 1906. Ref.: Zentralbl. f. Laryngol. 1907. — ENDERLEN: Struma intratrachealis. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1906. — EPPINGER: Handbuch der pathologischen Anatomie von Klebs. Bd. 2. 1880. — ERDHEIM, J. (1): 1. Über Schilddrüsenaplasie. 2. Geschwülste des Ductus thyroglossus. 3. Über einige menschliche Kiemenderivate. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 35. 1904. — ERDHEIM, J. (2): Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 33. 1903. — ERDHEIM, S.: Anatomische und klinische Untersuchungen über Primärgeschwülste vortäuschende Metastasen, insonderheit solche des Adenokarzinoms der Schilddrüse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 117. 1921. — ERNST: Über Hyalin, insbesondere seine Beziehungen zum Kolloid. Virchows Arch. Bd. 130. 1892. — EWALD (1): Kropfmetastasen (Scapula, Jochbogen). Ges. d. Ärzte Wiens. Juni 1893. — EWALD (2): Über Trachealkompression durch Struma und ihre Folgen. Vierteljahrsschrift f. d. gerichtl. Med. Suppl.-Bd. 8. 1894. — EWALD (3): Zur Ätiologie der Strumitis. Münch. med. Wochenschr. 1896. Nr. 27. S. 634. — EWALD (4): Über den Jodgehalt des Adenokarzinoms der Schilddrüse und seiner Metastasen. Wien. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 11. — EWALD, O.: Über maligne Hundestruemen. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 15. 1915. — EWING: Neoplastic diseases. 2. Aufl. Philadelphia und London 1922. — FABRE et THÉVENOT: Siehe: Diffuse Hyperplasie. — FABRIS: Sopra un caso di struma benigna metastatica. Giorn. della R. Accad. di med. di Torino 1900. — FEINMANN: Struma retropharyngealis. Inaug.-Diss. Zürich 1917. — FELDMAN: Adenocarcinoma resembling the thyroid gland. Americ. journ. of pathol. Vol. 1. 1925. — FELSENSTEIN: Zur Kenntnis der Struma postbranchialis. Inaug.-Diss. Heidelberg 1915. — FEMMER: Malignes Adenom der Thyroidea. Inaug.-Diss. Kiel 1911. — FERGUSON: Aberrant thyroid tissue and its relation to intratracheal growths. New York med. journ. 13. August 1904. Ref.: Zentralbl. f. Laryngol. 1905. — FEURER: Paradoxe Strumametastase. Festschr. f. KOCHER. Wiesbaden 1891. — FILLÉ: Über Hautmetastasen eines Schilddrüsenkarzinoms. Dermatol. Wochenschrift Bd. 58. Nr. 24. 1914. — FIORI: Struttura d'un gozzo tiroideo accessorio. Clin. chirurg. 1903. — FISCHER und SCHWARZ: Demonstration zur Struma maligna. Münch. med. Wochenschrift 1923. Nr. 14. S. 448. — FLATAU und KÖLICHEN: Carcinoma ossis temporalis, parietalis et cerebelli bei einem 17 jährigen Mädchen als Metastase eines Adenoma colloides glandulae thyreoideae. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 31. 1906. — FLESCH und WINTERNITZ: Über Teratome der Schilddrüse und ihre operative Behandlung. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 62. 1905. — FORMAN and REED: Carcinomas of the thyroid gland in dogs. Ohio journ. of sciences Vol. 17. 1917. — FÖRSTER (1): Über Geschwülste der Schilddrüse. Würzburger

med. Zeitschr. 1860. — FÖRSTER (2): Handb. d. spez. pathol. Anat. Leipzig 1863. — FRAENKEL (1): Anatomisch-röntgenologische Untersuchungen über die Luftröhre. Fortschr. a. d. Gebiet d. Röntgenstr. Bd. 21, S. 3. 1914. — FRAENKEL (2): Über einen Fall von primärem Melanosarkom der Schilddrüse. Prag. med. Wochenschr. 1897. — FRANCHINI: Osservazioni sopra un caso di gozzo retrosternale. Boll. d. scienze med. Bologna. 1920. Ref.: Pathologica Vol. 15. 1922. Nr. 318. p. 121. — FRANKENBERGER: Struma intratrachealis. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. 1904. — FRATTIN (1): Contributo alla nozione istologica degli endotelioni dei vasi sanguini. Arch. per le scienze med. Vol. 25. 1901. — FRATTIN (2): Sarcoma endoteliale della ghiandola tiroide su gozzo iperplastico follicolare cistico. Clinica chirurg. 1909. — FREER: Intratracheal thyroid tissue. Journ. of the Americ. med. assoc. March 30. 1901. — FRIEDLAND: Über einen Fall von Schilddrüsenkrebs ohne Vergrößerung des Organs. Prag. med. Wochenschr. 1896. — FRIEDREICH: Die Krankheiten der Thyreoidea, in Virchows Pathol. u. Therapie. Bd. 5. Erlangen 1858. — FRITZSCHE: Malignes embryonales Teratom der Schilddrüsengegend. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 114. 1920. — FUERER: Einige Fälle von metastasierenden Schilddrüsengeschwülsten. Inaug.-Diss. Kiel 1889. — FUNKENSTEIN: Über Osteochondrosarkome der Thyreoidea. Virchows Arch. Bd. 171. 1903. — GALI: Strumitis posttyphosa apostematosa tarda und sekundäre Basedowsche Krankheit. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 27. — GALISCH: Struma accessoria baseos linguae. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 39. 1894. — GAUDIER et CHEVALLIER: Tumeur thyroïdienne de la base de la langue. Soc. belge d'oto-rhino-laryngol. Juin 1902. — GATTI: Sarcome de la thyroïde. Rapide développement à la suite d'infection par le streptocoque pyogène. Rev. de chirurg. Tome 15. 1895. — GAYET: Cancer du corps thyroïde. Arch. provinciales de chirurg. 1895. — GAYLORD and MARSH: Carcinoma of the thyroid in the salmonoid fishes. Washington 1914. — GETZOWA: Struma baseos linguae bei Athyreosis. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1913. Nr. 12. Vereinsbericht. — GHON und ROMAN: Über das Lymphosarkom. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 19. 1916. — GIAVOTTO: Contributo alla conoscenza dei carcinosarcomi della tiroide. Pathologica. Vol. 13, Nr. 294. 1921. — GIEGLER: Ein Beitrag zu dem gleichzeitigen Vorkommen von Karzinom und progredienter Phthise der Lunge. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 144. 1924. — GIEHL: Über Struma substernalis. Neue med.-chirurg. Zeitung. Bd. 4. München. 1844. — GIERKE: Über Knochentumoren mit Schilddrüsenbau. Virchows Arch. Bd. 170. 1902. — GOEBEL (1): Über eine Geschwulst von schilddrüsenartigem Bau im Femur. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 47. 1898. — GOEBEL (2): Zur Frage der Strumametastasen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 78. 1905. — GOEDEL: Lebertumoren vom Typus einer Kolloidstruma. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 31. S. 1003. — GÖDEL: Über intralaryngeale Struma. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. Bd. 1. 1922. — GOETSCH: Functional significance of mitochondria in toxic thyroid adenomata. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 27, Nr. 303. 1916. — GOLDMANN: Anatomische Untersuchungen über die Verbreitungswege bösartiger Geschwülste. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 18. 1897. — GORIS (1): Tumeur thyroïdienne de la base de la langue. Bull. de l'acad. royale de méd. de Belgique 1902. — GORIS (2): Exstirpation d'un goître de la pointe de la langue. Ebenda 1906. — DE GRAAG: Über Strumen mit Knochenmetastasen. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 11. 1903. — GRAHAM: A study on the physiological activity of adenomata of the thyroid gland, in relation to their iodine content, as evidenced by feeding experiments on tadpoles. Journ. of exp. med. Vol. 24. 1916. — v. GRAFF: Schilddrüse und Genitale. Arch. f. Gynäkol. Bd. 102. 1914. — GRENSFELDER and BETTMAN: Carcinoma in lateral aberrant thyroid gland. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 78, p. 797. 1922. — GROSSER: Die Entwicklung des Kiemendarms und des Respirationapparates. In Keibel und Mall. Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Bd. 2, S. 449. Leipzig 1911. — GRÖTZNER: Über die Entzündung der Schilddrüse und deren wichtige Beziehung zum Atmungsorgan. Med. Zeitschr. v. Verein f. Heilk. in Preußen. 1847. Nr. 33. Zit. nach EWALD. — GRUÉ: Formes médicales du cancer thyroïdien. Thèse de Lyon 1899. — GRÜNENWALD: Über Struma intratrachealis. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 45. 1905. — GUERRINI: Über einen Fall von Struma sarcomatosa der Schilddrüse (kleinzelliges Rundzellensarkom) mit sekundärer Hypertrophie der Nebenniere und Hydrops ascites beim Hunde. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 19. 1908. — GUHL: Plötzlicher Erstickungstod durch Blutung in einen alten Zystenkröpf. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1894. Nr. 19. — GUBÉ: Tumeur de la clavicule d'origine thyroïdienne. Bull. et mém. de la soc. de chirurg. de Paris 1909. — GULLIVER: Malignant disease of the thyroid in a case of myxoedema. Transact. of the pathol. soc. London 1886. Vol. 37. — GÜNZLER: Ein Fall von Cystadenoma papillare der Schilddrüse mit Drüsenmetastase. Inaug.-Diss. Tübingen 1902. — GUSSENBAUER: Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chirurg. 1893. — GUSSIO: Il policlinico. Sez. chirurg. Vol. 17. 1910. — GUTH: Zur Kasuistik der sog. metastasierenden Kolloidstruma. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 32, Nr. 10. 1922. — GUTKNECHT: Die Histologie der Struma. Virchows Arch. Bd. 99. 1885. — HADDA: Kongenitales Schilddrüsenteratom. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 36. S. 1084. — v. HABERER (1): Über chirurgische Erfahrungen bei Grippe (Strumitis). Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u.

Chirurg. Bd. 32. 1920. — HABERER (2): Ösophagusdivertikel, retrosternale Struma und blutendes Magengeschwür bei demselben Patienten. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 122. 1923. — HÄFFTER: In KOCHER: Die Kropfexstirpation und ihre Folgen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 29. 1884. — HAGENBUCH: Beitrag zur Kenntnis der Strumitis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 33. 1921. — HAHNE: Ein Fall von Struma carcinomatosa. Inaug.-Diss. Würzburg 1898. — HAMANN: Metastatic deposits in the pituitary body from carcinoma of the thyroid, causing bilateral ophthalmoplegia. Cleveland med. journ. Vol. 15. 1916. — HAMMER: Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der Glandula thyroidea bei Haussäugetieren. Inaug.-Diss. Gießen 1912. — HANSZEL: Seltener Tumor des Zungengrundes. Arch. f. Laryngol. Bd. 14. 1903. — HARMER: Schilddrüsenmetastase in der Nasenhöhle. Wien. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 23. — HEDDAEUS: Ein Fall von akuter Strumitis durch Diplokokkus Fränkel-Weichselbaum mit sekundärer metastatischer Pneumonie. Münch. med. Wochenschr. 1896. Nr. 21. — HEDINGER (1): Zur Lehre der Struma sarcomatosa. 1. Die Blutgefäßendotheliome der Struma. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 3. 1909. — HEDINGER (2): Über Intimasarkomatose von Venen und Arterien in sarkomatösen Strumen. Virchows Arch. Bd. 164. 1901. — HEIDENREICH: Schneller Tod durch Bersten eines Balgkropfes. Korresp.-Blatt bayr. Ärzte 1841. Nr. 15. — HEILMANN: Über den Kropf im westlichen Erzgebirge und im östlichen Vogtland. Virchows Arch. Bd. 251. 1924. — HEINEKE: Die chronische Thyreoiditis. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 129. 1914. — HEINLEIN: Karzinom des linken Schilddrüsenlappens. Münch. med. Wochenschr. 1897. — HEISE: Über Schilddrüsentumoren im Innern des Kehlkopfes und der Luftröhre. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 3. 1888. — HELLENDALL: Retropharyngeale Geschwülste. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 39. 1903. — HENSCHEN: Über Schiefhalsbildung und Wirbelsäuleverkrümmungen bei dyspnoetischen Strumen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 83. 1907. — HERB (1): Beiträge zur Kasuistik der Struma sarcomatosa. Inaug.-Diss. München 1892. — HERB (2): Teratoma of the thyroid gland. Americ. journ. of the med. sciences. 1906. — HERING: Struma apoplectica. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 45. HERRENSCHMIDT (1): Carcinomes pavimenteux du corps thyroïde. Thèse de Paris 1904. — HERRENSCHMIDT (2): Sarcome massif du corps thyroïde avec noyau épithéliomateux coexistent et particularité de structure de sarcome. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. 1907. p. 300. — HESSE: Struma maligna in venas progrediens. Inaug.-Diss. Würzburg 1895. — HICKMAN: Congenital tumor of the base of the tongue. Pathol. transactions. Vol. 20. 1869. — HIEROKLES: Ein Fall von Tumor colli congenitus. Inaug.-Diss. Berlin 1886. — HINTERSTOISSER (1): Beitrag zur Lehre vom Schilddrüsenkrebs. Festschr. f. BILLROTH. 1892. — HINTERSTOISSER (2): Beitrag zur Lehre von Nebenkropf. Wien klin. Wochenschr. 1888. Nr. 32—34. — HITZIG: Beiträge zur Histologie und Histogenese der Struma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 47. 1894. — HOFFMANN: Thyroidea accessoria intratrachealis. Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 59. 1909. — v. HOFMANN: Vier Fälle von Strumametastasen im Knochen. Wien. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 46. — HOFMEISTER: Aberrierte Struma unter der Brusthaut. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 20. 1898. — HOLLIS: A case of paraplegia wherein multiple tumors of a thyroid nature were found in the cerebrospinal meninges and elsewhere after death. Lancet 1903. p. 884. — HOLST: Untersuchungen über die Pathogenese des Morbus Basedowii (der Thyreosen). Stockholm und Kristiania 1923. — HOLZMANN: Ein Fall von Struma cystica ossea mit Fistelbildung. Inaug.-Diss. Würzburg 1898. — HOMMA: Kropfform und Jodwert. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — HONSELL (1): Über gutartige metastasierende Strumen. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 24. 1899. — HONSELL (2): Metapneumonische Strumitis. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 20. 1898. — HOPMANN: Eine seltene mediastinale Geschwulst (endothorakaler Riesenkropf). Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 11. 1903. — HOUEL: Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. Octobre 1873. — HUBBAUER: Württembergische Zeitschr. f. Chirurg. u. Geburtskunde. Bd. 1. 1851. — HUBER: Dysphagia strumosa. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 6. 1869. — HÜBENER: Über Strumitis typhosa. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 3. Suppl.-Bd. 1907. — HUECK (1): Ein Beitrag zur Beurteilung der Knoten in der Schilddrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 174. 1922. — HUECK (2): Zur Frage des Parallelismus zwischen klinischem und histologischem Bild der Struma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 130. 1924. — HUECK (3): Ein Beitrag zur Kenntnis der Struma maligna. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 130. 1924. — HUETWOHL: Über die Fälle von Strumitis nach den Beobachtungen der Heidelberger chirurg. Klinik. Inaug.-Diss. Heidelberg 1903. — HUG: Zur Kenntnis und Behandlung der Struma intratrachealis. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 50. S. 1160. — HUGHES (1): Papilliferous carcinoma of the thyroid gland. Brit. med. journ. 1920. p. 362. — HUGHES (2): Carcinoma of the thyroid. Brit. med. journ. 1920. p. 586. — HUGUENIN (1): Kasuistisches und Kritisches zur Lehre des Karzinoms der Schilddrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 73. 1904. — HUGUENIN (2): Einige eigentümliche Geschwülste. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 17. Tagung 1914. — HÜNERMANN: Beitrag zur Frage der Struma intrathoracica. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 128. 1924. — HUNZIKER: Die Teratome der Schilddrüsengegend in pathologisch-anatomischer und klinischer Be-

ziehung. Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 13. 1909. — HUNZIKER und PFISTER: Über Knochenbildung in Strumen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 82. 1906. — HUTCHINSON: Cylindrical cancer of the humerus. Transact. of the pathol. soc. of London. Vol. 37. 1886. — JABOULAY: Goitre métastatique. Lyon méd. 1903. — JABOULAY et ALAMARTINE: Goitre cliniquement bénin avec métastases etc. Soc. des sciences méd. Lyon 8 juillet 1908. — JÄGER (1): Über die Parastruma. Inaug.-Diss. Zürich 1913. — JÄGER (2): Über Strumametastasen. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 19. 1897. — JAKOBÆUS: Metastatisches Schilddrüsenadenom unter dem Bilde einer Wirbelgeschwulst mit Kompressionsmyelitis. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 49. 1913. — JAKUES: Deux cas d'ectopie thyroïdienne. Réunion biol. Nancy 1905. — JATROU: Über die Ursache der Passageverzögerung der Ingesta im Ösophagus bei Strumen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — JEANSELME (1): Contribution à l'étude des thyroïdites infectieuses; thyroïdite développée dans le cours d'une fièvre typhoïde. Arch. gén. de méd. Tome 2, 1893. p. 20—30. — JEANSELME (2): Thyroïdites et strumites infectieuses. Gaz. des Hôp. 1895. Nr. 15. — ILRAITH: Accessorial thyroid projecting into the mouth. Brit. med. journ. 1894. — JOHNE: Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen. 1890. — JORES (1): Papilläres Cystadenom einer Nebenschilddrüse. Dtsch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 43. Vereinsber. — JORES (2): Über Erkrankungen der Arterien der Struma. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 21. 1897. — JOSSEL: Der Krebs in der Schweiz. Inaug.-Diss. Bern 1916. — IPLAND: Über Amyloid in Adenomen der Schilddrüse. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 16. 1915. — KAHN: Über Struma ossea. Inaug.-Diss. Berlin 1886. — KALBFLEISCH: Metastatische Gasbrandinfektion in einer Struma retrosternalis cystica. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 118. 1920. — KAMMER: Über die Metastasenverteilung bei primärem Schilddrüsenkarzinom beim Hund. Inaug.-Diss. vet. Bern 1924. — KAMSLER: Karzinom einer akzessorischen Schilddrüse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 127. 1923. — KAPSAMMER: Zysten-kropf, ausgehend von einem papillären Cystadenom einer Nebenschilddrüse. Wien. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 17. — KAPPIS: Struma baseos linguae. Münch. med. Wochenschr. 1897. — KARST: Betrachtungen über einen Fall von primärem Krebs der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Würzburg 1858. — KÄSTNER: Röntgenbefunde an der Trachea, besonders nach Kropfoperationen. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 122. 1921. — KAUFMANN: Struma intralaryngealis. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1906. — KAUFMANN, C. (1): Die Struma retropharyngoösophagea. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 18. 1883. — KAUFMANN, C. (2): Die Struma maligna. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 11. 1878. — KAUFMANN C. (3): Sechs weitere Fälle von Struma maligna. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 14. 1881. — KAWAMURA: Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911. — KEGEL: Schilddrüsenkarzinom beim Hund. Inaug.-Diss. München 1911. — KEPPELER: Strumametastase in der Leber. Zentralbl. f. Chirurg. 1924. Nr. 7. — KIMURA: Über die Teratome des Halses. Inaug.-Diss. Gießen 1910. — KITT: Neue und alte Erfahrungen über die Kropfkrankheit. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. Bd. 27. 1915. — KLAUS: Die Struma retropharyngea vera accessoria. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 98. 1909. — KLINE: The origine of adenomatous goitre. Americ. journ. of pathol. Vol. 1. 1925. — KLINGE: Über die metastasierende Kolloidstruma. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 187. 1924. — KLOSE (1): Morbus Basedowii durch sekundäre Tumoren der Schilddrüse. Beobachtungen bei Hypernephrommetastasen in der Schilddrüse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 134. 1925. — KLOSE (2): Die akuten Entzündungen des Kropfes; Ätiologie, Verlauf und chirurgische Behandlung. Berlin. klin. Wochenschrift 1920. Nr. 9. — KLOSE und HELLWIG: Die Struma maligna. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 34. — KLUNZINGER: Karzinom und Sarkom in einer Schilddrüse. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24, S. 967. 1913. — KOCHER, A.: Kropf. In KRAUS und BRUGSCH: Spez. Pathol. u. Therapie innerer Krankheiten. Bd. 1. Berlin u. Wien 1919. — KOCHER, TH. (1): Zur klinischen Beurteilung der bösartigen Geschwülste der Schilddrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 91. 1907. — KOCHER, TH. (2): Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 29. 1883. — KOCHER, TH. (3): Exstirpation einer Struma retrooesophagea. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1878. — KOCHER, TH. (4): Zur Pathologie und Therapie des Kropfes. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 10. 1878. — KOCHER, TH. jun.: Über glykogenhaltige Strumen. Virchows Arch. Bd. 155. 1899. — KODZUBOWSKI: Beitrag zur Lehre von den Hypernephromen. Inaug.-Diss. Zürich 1904. — KÖRNER: Ein Teratom der Schilddrüse. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 32, Nr. 18. 1922. — KÖHL: Der Zungenkropf. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Nr. 16. — KOLB: Knochentumoren thyreogener Natur. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 82. 1912. — KOPPENHÖFER: Über Strumitis metastatica. Inaug.-Diss. Frankfurt 1919. — KOSSOBUDZKI: Ein Fall von eitriger, durch Bacterium coli veranlaßter Strumitis. Zentralbl. f. Chirurg. 1909. S. 587. — KRÄMER: Über die Rückbildungsvorgänge in den Schilddrüsenadenomen. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1910. — KRASSNIG: Ein Fall von Zungenstruma. Zeitschr. f. Laryngol., Rhinol. u. ihre Grenzgeb. Bd. 12. 1923. — KRAUS, E. J.: Zur Kenntnis der Sphärolithe in der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 212. 1913. — KRAUS, FR.: Ein Fall von Struma maligna. Med. Klinik. 1924. Nr. 16. — KRECKE: Ein bemerkenswerter Fall von Tauchkropf. Münch. med. Wochen-

schrift 1920. Nr. 13. — KREGLINGER: Primäre Sarkome der Schilddrüse mit seltenen Metastasen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 111. 1918. — KREUZFUCHS: Die Struma intrathoracica. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. inn. Med. u. Chirurg. Bd. 14. 1911. — KRISHABER: Etude sur le cancer du corps thyroïde. Ann. des maladies de l'oreille et du larynx. 1882. — KROMPECHER: Zur vergleichenden Histologie der malignen epithelialen Schilddrüsen geschwülste. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 73. 1925. — KRÖNLEIN (1): Über Struma intrathoracica intratrachealis. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 20. 1884. — KRÖNLEIN (2): Klinische Untersuchungen über Kropf, Kropfoperation und Kropftod. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 9. 1892. — KRÜCKMANN: Über Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperriesenzellen. Virchows Arch. Bd. 138 Suppl. 1895. — KUMMER: Sarco-adenome de la thyroïde. Rev. méd. de la Suisse romande. 1898. — LABHARDT und SALTYKOW: Ein Fall von ungewöhnlich großem sekundärem Lebertumor bei atypischem Schilddrüsenkarzinom. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 74. 1904. — LANG: Über die Bedingungen des Kropftodes. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 50. — LANGE: Struma und intratracheale Struma der Gegenseite. Zentralbl. f. Chirurg. 1922. Nr. 34. — LANGHANS (1): Über die epithelialen Formen der malignen Struma. Virchows Arch. Bd. 189. 1907. — LANGHANS (2): Weitere Mitteilungen über die epitheliale Struma. Virchows Arch. Bd. 206. 1911. — LANZ und LÜSCHER: Eine Beobachtung von Pyocyanus-Strumitis. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1898. Nr. 5. — LARTIGAU: Primary sarcoma of the thyroid gland. Dep. of pathol. college of phys. and surg. Columbia university. Vol. 8. 1901/02. — LAVONIUS: Beitrag zur Kenntnis der kongenitalen Halstumoren. Nord. med. Arch. Bd. 1. 1908. — LEBERT: Die Krankheiten der Schilddrüse und ihre Behandlung. 1862. — LENZI: Due Strume a sede rara. Sperimentale 1905. — LEULIER: Des goîtres de la base de la langue. Thèse de Paris 1909. — LIMACHER: Über Blutgefäßendotheliome der Struma mit einem Anhang über Knochenmetastasen der Struma maligna. Virchows Arch. Bd. 151. Suppl. 1898. — LINDT: Struma basos linguae. Zeitschr. f. Laryngol., Rhinol. u. ihre Grenzgeb. Bd. 6. 1913. — LITTE: Verein für innere Medizin. Berlin. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 50. — LIVI: Struma tiroidea della base di lingua. Policlinico sez. chir. 1910. — LOBENHOFFER: Beiträge zur Lehre der Sekretion in der Struma. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 20. 1909. — LÖB: Über Transplantation eines Sarkoms der Thyroidea bei einer weißen Ratte. Virchows Arch. Bd. 167. 1902. — LOTZBECK: Dtsch. Klinik Bd. 11. 1859. — LUBARSCHE: Pathologie des Karzinoms. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 10, S. 946. 1905. — LÜCKE (1): Kankroid der Schilddrüse mit sehr akutem Verlauf. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 9. 1867. — LÜCKE (2): Die Krankheiten der Schilddrüse. Stuttgart 1875. S. 18. — LÜCKE (3): In PITHA-BILLROTH: Handb. d. allg. u. spez. Chirurg. II. S. 283. — LURJE: Über ein Teratom der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Zürich 1908. — LYMPIUS: Struma accessoria des Zungenbeins. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 64. 1897. — LYON: Zylinderepithelkarzinom der Schilddrüse bei Basedowscher Krankheit. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 14. 1914. — MAC CALLUM: Tumor of the parathyroid gland. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 16. 1905. — MAC CARTHY and KARSNER: Adenocarcinoma of the thyroid with metastasis to the cervical glands and pituitary. Americ. Journ. of med. sciences. 1912. Nr. 6. Ref.: Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 3. — MAC GLANNAN: Tumors of lateral aberrant thyroid tissue. Maryland med. Journ. Vol. 51, Nr. 1. 1908. — MADELUNG: Anatomisches und Chirurgisches über die Glandula thyroidea accessoria. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 24. 1879. — MAIER, R.: Bemerkungen über sarkomatöse und krebssige Degeneration und über Krebsbildung überhaupt. Virchows Arch. Bd. 70. 1877. — MAIER (1): Zur Mechanik der Entstehung retropharyngealer Strumen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 122. 1923. — MAIER (2): Über intratracheale Schilddrüsen geschwülste an Hand eines operativ geheilten Falles. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 122. 1923. — MARESCHE: Beitrag zur Kenntnis der Hyperplasien und Tumoren der Epithelkörper. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. Bd. 19. 1916. — MARINE: Benign epithelial tumors of the thyroid gland. Journ. of med. research. Vol. 27. 1913. — MARINE and LENHART (1): The pathological anatomy of the human thyroid gland. Arch. of int. med. Vol. 7. 1911. — MARINE and LENHART (2): Colloid glands (goiters): Their etiology and physiological significance. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 20, Nr. 218. 1909. — MARINE and JOHNSON: Experimental observations on the effects of the administration of iodine in three cases of thyroid carcinoma (two human and one canine). Arch. of internal med. Vol. 1. 1913. — MARTIN: Über das Verhalten der Trachea nach Kropfoperationen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 154. 1920. — MASCHKA: Mitteilungen aus der gerichtsarztlichen Praxis. Prager Vierteljahrsschr. 1877. — MASSEI: Il gozzo linguale. Zeitschr. f. Laryngol., Rhinol. u. ihre Grenzgeb. 1909. — MASSON (1): Faux branchiomes. Presse méd. 1913. Nr. 65. — MASSON (2): Diagnostics de laboratoire. T. 2. Tumeurs. Paris 1923. — MASSON (3): Polarité fonctionnelle des cellules et structure des tumeurs paradoxales. Bull. de l'assoc. pour l'étude du cancer. Tome 11. 1922. — MATTI: Normalmethode für die Operation der Zungengrundstruma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 103. 1913. — MATZEN: Ein Fall von Skirrhus der Glandula thyroidea. Inaug.-Diss. München 1903. — MAYO: Lingual, sublingual and other forms of aberrant thyroids. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 57. 1911. — MAYER: Zur Lehre der Struma intrathoracica. Zentral-

blatt f. Chirurg. 1919. Nr. 24. — MEERWEIN: Über intratracheale Strumen. Dtsch. Zeitschrift f. Chirurg. Bd. 91. 1908. — MEIXNER: Zwei Fälle von Struma baseos linguae. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 78. 1905. — MELCHIOR: Zur Kenntnis der posttyphösen Strumitis. Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 50 — MERK: Über körperfremde Zellgebilde im menschlichen Kropf. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 34. 1921. — MERMET et LACOUR: Epithéliome tubulé du corps thyroïde. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris 1896. — METZNER: Struma mit multiplen Knochenmetastasen. Inaug.-Diss. Marburg 1894. — MEURERS: Zur Kasuistik der Zungenstruma. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. Bd. 59. 1909. — MEYER, E. (1): Säugling mit angeborener endolaryngealer Struma. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 50. — MEYER, E. (2): Intratracheale strumöse akzessorische Schilddrüse. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 39, Vereinsber. — MEYER: Über das maligne Adenom der Schilddrüse. Arch. f. Laryngol. Bd. 5. 1896. — MEYER-HÜRLIMANN und OSWALD: Karzinom der Schilddrüse mit exzessiver spezifischer Drüsenfunktion. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1913. Nr. 46. — MICHAUD: Die Histogenese der Struma nodosa. Virchows Arch. Bd. 186. 1906. — MIDDELDORFF: Zur Kenntnis der Knochenmetastasen bei Schilddrüsentumoren. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 48. 1894. — MIGNON et BELLOT: Métastase d'un cancer latent. Presse méd. 1910. — MITTERSTILLER: Chirurgische Erkrankungen nach Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 47. — MOLNAR: Ein Fall von retrosternalem Kropf. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 9, S. 420. — MONÉRY: Sur un nouveau cas de concrétions osseuses dans la glande thyroïde. Journ. de pharmacie et de chim. Tome 19. 1904. — MONOGENOW: Colloidretention in Knotenkröpfen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24. H. 4. 1913. — MORF: Sarcoma of the thyroid gland. Journ. of the Americ. med. assoc. April 1899. — MORI: Über das Auftreten thyreotoxischer Symptome bei Geschwulstmetastasen in der Schilddrüse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 12. 1913. — MORONE: Karzinom der Schilddrüse. Rif. med. 1910. Nr. 51. — MORRIS: Pulsating tumors of the left parietal bone, associated with other similar tumors of the right clavicle and both femora and with great hypertrophy of the heart. Transact. of the pathol. soc. of London. Vol. 31. 1880. — MÜHLHÄUSER: Zur Kenntnis der Tumoren der branchiogenen Organe. Inaug.-Diss. Heidelberg 1909. — MÜLLER, C.: Beiträge zur Kenntnis der Metastasenbildung maligner Tumoren. Inaug.-Diss. Bern 1892. — MÜLLER, E.: Über die Kropfstenosen der Trachea. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 1. 1885. — MÜLLER, L. R.: Beiträge zur Histologie der normalen und der erkrankten Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 19. 1896. — MÜLLER, W. (1): Über myxomatöses Adenom der Schilddrüse usw. Jenaische Zeitschr. f. Med. u. Naturwiss. Bd. 4. 1871. — MÜLLER, W. (2): Die gutartigen Tumoren der Zungenbasis. Inaug.-Diss. Würzburg 1895. — MÜLLER, W. (3): Zwei Fälle von Epithelioma cylindrocellulare der Schilddrüse. Jenaische Zeitschr. f. Med. u. Naturwiss. Bd. 6. 1871. — MÜLLER, W. (4): Ein Fall von Spindelzellensarkom der Schilddrüse neben altem Kropf mit Metastasen auf Lymphdrüsen und Lungen. Jenaische Zeitschr. f. Med. u. Naturwiss. Bd. 6. 1871. — MÜLLER and SPEESE: Malignant disease of the thyroid gland. Univ. Pennsylvania med. Bull. Vol. 19. 1906/07. — MUZIO: Sopra un caso di struma colloideo alle regione glutea in una donna affetta da gozzo. Giorn. della R. Accad. di med. Torino. 1897. — NADAL, P.: Sarcome à myéloplaxes du corps thyroïde. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris 1910. — NÄGEL: Metastasen eines Rektumkarzinoms in einem Schilddrüsenadenom. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 23, S. 290. 1912. — NAMISLO: Über einen eigenartigen Fall einer fibromatösen Schilddrüsenwucherung. Inaug.-Diss. Breslau 1919. — NASETTI: Sopra un caso di carcinoma della tiroide recidivante in sarcoma. Policlinico, sez. chir. 1909. — NEUMANN: Ein Fall von metastasierender Kropfgeschwulst. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 23. 1879. — NEUMAYER: Intratracheale Strumen. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. Bd. 38. 1904. — NEUWEILER: Zum Verhalten des Schilddrüsenkolloids bei verschiedenen Funktionszuständen der Schilddrüse. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 36. 1925. — NIKOLSKY: Ein Fall von Struma congenita. Inaug.-Diss. Lausanne 1906. — NISNJEWITSCH: Die Metastasen des Karzinoms in das Knochensystem. Inaug.-Diss. Basel 1907. — LE NOIR et COURCOUX: Cancer du corps thyroïde. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. Tome 85. 1910. — NORDMANN: Karzinom einer versprengten Schilddrüse. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 22, S. 643. — O'DAY: Bone tumors of thyroid origine. New York med. journ. a. med. record. 1920. — ODERFELD und STEINHAUS: Zur Kasuistik der Knochenmetastasen von normalem Schilddrüsenewebe. Zentralblatt f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 12, Nr. 5. 1901 u. Bd. 14. 1903. — ODERMATT: Über intratracheale Strumen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 157. 1920. — ONODI: Struma accessoria am Zungengrund. Arch. f. Laryngol. Bd. 13. 1902. — OPPIKOFER (1): Paraffin-Wachsausgüsse von Larynx und Trachea bei strumöser Bevölkerung. Arch. f. Laryngol. Bd. 26. 1912. — OPPIKOFER (2): Wachsparaffinausgüsse der Luftröhre, in situ der Organe hergestellt. Arch. f. Laryngol. Bd. 27. 1913. — ORCEL: Contribution à l'étude du cancer du corps thyroïde. Thèse de Lyon. 1889. — OURMANOFF: Des fibromes du corps thyroïde. Thèse de Lyon. 1902. — PAGET: Malignant disease of thyroid (round-celled sarcoma). Transact. of the pathol. soc. of London. Vol. 38. 1887. — PALTAUF: Zur Kenntnis der Schilddrüsentumoren im Innern

des Kehlkopfes und der Luftröhre. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 11. 1892. — PANTLEN: Plötzlicher Tod durch Zersprengung einer Kropfzyste. Württ. Korresp.-Blatt d. Ärzte. 1886. Nr. 29. — PARSONS: Removal of an osseous tumour from the thyroid gland. Med. times and gazette. 1862. S. 685. — PATEL: Tumeurs bénignes du corps thyroïde dominants des métastases. Rev. de chirurg. Tome 29. 1904. — PAYR: Über Kropffisteln. Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie und Klinik der Strumitis. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 71. 1903. — PÉPERE: Le ghiandole paratiroïde. Torino 1906. — PETIT: Généralités sur les tumeurs malignes des animaux domestiques. Rapport à la 2. conférence internat. pour l'étude du cancer. Paris 1910. — v. PETTENKOFER: Über 2 Fälle von Strumitis. Inaug.-Diss. München 1903. — PFANNER: Über Ventilatmung. Med. Klinik. 1920. Nr. 48. — PIC: Note sur un cas de cancer du corps thyroïde avec cancer secondaire des muscles soléaires et jumeaux. Lyon méd. 1 juillet 1898. — PICK (1): Der Schilddrüsenkrebs der Salmoniden. Berlin. klin. Wochenschr. 1905. — PICK (2): Zur Kenntnis der malignen Tumoren der Schilddrüse, insbesondere des Sarcoma ossificans. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 13. 1892. — PINCHAUD: Des thyroïdites dans la convalescence de la fièvre typhoïde. Thèse de Paris 1881. — PINNER: Mitteilungen aus der chirurgischen Klinik Freiburg i. Br. 1882. — PLAUCHU et RICHARD: Le goitre chez le nouveau-né. Gaz. des hôp. civ. et milit. Tome 80, p. 639. 1907. — PLAUTH: Über das Cystadenoma papilliferum des Halses. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 19. 1897. — PLEHN: Bösartiger Kropf bei Salmoniden. Allg. Fischereizeitg. München 1902. — PLESSNER: Über den Zottenkrebs der Glandula thyreoidea. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 109. 1911. — v. PLOENNIER: Über Struma sarcomatosa. Inaug.-Diss. München 1888. — PLUMMER: The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter. Americ. Journ. of the med. sciences. Vol. 146. 1913. — PODBELSKY: Über das Vorkommen des Kolloids in den Lymphgefäßen der strumös erkrankten menschlichen Schilddrüse. Prager med. Wochenschrift 1892. Nr. 19 u. 20. — POLAND: Guys hosp. reports Vol. 16. p. 484. Zit. nach MADELUNG. — PONCET: Zit. nach v. EISELSBERG. Die Krankheiten der Schilddrüse. — POOL: Carcinoma of an accessory thyroid. Ann. of surg. 1910. — PORCILE: Sopra un caso di struma metastatica. Clin. chirurg. Vol. 17. 1909. — POSER: Über Metastasenbildung gutartiger Kröpfe. Inaug.-Diss. Jena 1906. — POULT: Ein Teratom der Thyreoidea. Beitrag zur Geschwulstlehre. Virchows Arch. Bd. 181. 1905. — POWERS: Tumor at foramen coecum of tongue. Ann. of surg. 1894. — PRADER: Chirurgische Grippeerkrankungen und kryptogene Pyämie in der Grippezeit. Wien. med. Wochenschr. 1920. Nr. 5. — PRIBRAM: Über Chlorom. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 40. Vereinsber. — PUHR: Beitrag zur Kenntnis der Struma intratrachealis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 70. 1922. — PUPOVAC: Ein Fall von Teratoma colli mit Veränderungen in den regionären Lymphdrüsen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 53, 1896. — QUÉMENER: Des tumeurs mixtes du corps thyroïde à stroma ostéo-cartilagineux. Thèse de Bordeaux 1912. — QUENSEL: Struma accessoria basios linguae. Nordisk med. Arch. 1905. Ref. Zentralbl. f. Pathol. 1905. — DE QUERVAIN (1): Die akute, nichteitrige Thyreoiditis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1904. 2. Suppl.-Bd. — DE QUERVAIN (2): Parastruma maligna aberrata. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 100. 1909. — DE QUERVAIN (3): Zur pathologischen Physiologie der verschiedenen Kropfformen und ihrer Einwirkung auf das biologische Verhalten des Blutes. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 1. — DE QUERVAIN (4): Ösophagusdivertikel nach Strumitis. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 23, S. 562. — RADAELI: Mycosis fungoides. Arch. di biol. norm. e patol. Vol. 65. 1911. Zit. nach PALTALUF und ZUMBUSCH. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 118. 1914. — RADESTOCK: Ein Fall von Struma intratrachealis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 3. 1888. — RASCOL: Thyroïdites infectieuses. Thèse de Paris 1891. — RAY: Carcinomatous transformations of a lingual goitre. Proc. of the New York pathol. soc. Vol. 18. 1918. — REBATTU: Tumeur thyroïdienne de la base de la langue. Presse méd. 1923. S. 904. — v. RECKLINGHAUSEN: Bemerkungen zu dem Aufsätze des Herrn COHNHEIM. Virchows Arch. Bd. 70. 1877. — REGENSBURGER (1): Über tumorartige Metastasen von Schilddrüsen-gewebe im Knochen. Inaug.-Diss. Straßburg 1911. — REGENSBURGER (2): Schilddrüsen-metastasen im Knochen. Berlin. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 33. — REICH, A.: Über Struma retrovisceralis mit Halskyphose und über laterale Nebenkröpfe. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 72. 1911. — REIF: Über einen Fall von Adenoma tubulare papilliferum der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Straßburg 1916. — REINBACH (1): Über die Bildung des Kolloids in Strumen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 16. 1895. — REINBACH (2): Über akzessorische und retroviszerale Strumen. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 21. 1898. — REINHARDT: Struma adenomatosa metastatica maligna. Münch. med. Wochenschrift 1917. Nr. 45. Vereinsber. — REINSTALLER: Ein Fall von Plattenepithelkarzinom der Schilddrüse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 30. 1924. — REIST: Über chronische Thyreoiditis. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 28. 1922. — RENDU: Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris 1873. Zit. nach MADELUNG. — VAN REY: Ein Teratom der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Bonn 1917. — RIBBERT (1): Bemerkungen zu der Arbeit von KREGLINGER. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 113. 1919. — RIBBERT (2): Das Karzinom des Menschen. Bonn 1911. — RIBBERT (3): Teratom der Schilddrüse. Dtsch. med. Wochenschr. 1916.

Nr. 50, Vereinsber. — RIBBERT (4): Das Adenom der Schilddrüse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 18. 1915. — RIEDEL (1): Störungen und Gefahren durch Kropfzysten. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 105. 1914. — RIEDEL (2): Über Verlauf und Ausgang der Strumitis chronica. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 37. — RIEDEL (3): Verhandl. des Chirurgenkongr. 1893. — RIETHUS: Beitrag zur Kasuistik und Therapie der Struma lingualis. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 74. 1904. — VAN RIJSSEL: Riesenzellensarkom der Schilddrüse und des Pankreas. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1919. 20. Dez. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 9. — ROCHER: Des métastases du goître. Thèse de Lyon 1902/03. — RÖDER: Squamous-cell epithelioma of the thyroid. Ann. of surg. Vol. 73, Nr. 1. 1921. — ROSE (1): Die chirurgische Behandlung der karzinomatösen Struma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 23. 1878. — ROSE (2): Der Kropftod und die Radikalkur der Kröpfe. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 22. 1878. — ROSTEUSCHER: Zur Kenntnis der Schilddrüse am Zungengrund. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 182. 1923. — ROTGANS: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1910. Ref.: Semons Zentralbl. f. Laryngol. 1910. — ROYER et GOYET: Thyroïdite suppurée métapneumonique. Lyon méd. Nr. 18. 1913. — ROUX: Remarques sur 115 opérations de goître. Festschr. f. TH. KOCHER. Wiesbaden 1891. — RUBELI: Struma lingualis und Schwangerschaft. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 52. 1920. — RUHLMANN: Considérations sur un cas de goître kystique rétropharyngien. Inaug.-Diss. Straßburg 1880. — RUNGE: Tumor des Atlas und Epistropheus bei einer Schwangeren. Virchows Arch. Bd. 66. 1876. — RUPPANNER: Über Struma maligna oesophagi et tracheae. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 21. — RUSSEL and KENNEDY: Teratoma of the thyroid in a foetus. Journ. of obstetr. a. gynecol. of the Brit. Empire. Vol. 23. 1913. — SABIT: Contribution à l'étude des thyroïdites d'origine pneumococcique. Thèse de Genève 1907. — v. SALIS und VOGEL: Die Beziehungen der Jodbehandlung zum lymphoiden Gewebe und zur Blutlymphocytose bei einigen Fällen von Basedow, Hypothyreose und Struma ohne Funktionsstörungen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 27. 1913. — SALISTSCHEW: Zur Kasuistik der Nebenkröpfe. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 48. 1894. — SALTYSKOW (1): Über das gleichzeitige Vorkommen des Sarkoms und Karzinoms in der Schilddrüse. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 16. 1905. — SALTYSKOW (2): Beiträge zur Kenntnis des Karzinomsarkoms. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 17. Tagung 1914. — v. SARBO: Zur Symptomatologie der intrathorazischen Struma. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 48. — SÄTA: Über das Vorkommen von Fett in pathologischen Geweben. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 28. 1900. — SAUER: Beitrag zur Kenntnis des Chloroms. Virchows Arch. Bd. 215. 1914. — SAVIOZZI: Adenocarcinoma tiroideo pulsante dell' estremo dell' omero. Tumori. Anno 2. 1913. Fasc. 4. — SÄVY et FLORENCE: Epithéliome ectodermique du corps thyroïde. Prov. méd. Tome 24. 1913. Zit. nach RÖDER. — SCHACHENMANN: Ein Fall von Struma intratrachealis. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 185. 1924. — SCHAEDEL: Über Struma maligna. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 35. — SCHÄFER: Der Plattenepithelkrebs der Glandula thyreidea. Inaug.-Diss. München 1907. — SCHAUER: Über Metastasenbildung der Struma maligna mit Bericht über einen Fall von Strumametastase. Inaug.-Diss. Halle 1913. — SCHAYER: Über Struma congenita. Inaug.-Diss. Berlin 1896. — SCHILDER: Über Mißbildungen der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 203. 1911. — SCHILLER (1): Über die Kropfoperationen an der Heidelberger Klinik 1888—1898. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 24. 1899. — SCHILLER (2): Über intratracheale Strumen. Inaug.-Diss. Königsberg 1907. — SCHILLING: Zungenstruma und mediane Halszysten. Norsk magaz. f. laegevidenskaben. Bd. 73. 1912. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 23. 1912. — SCHIMMELBUSCH: Operative Entfernung eines Tumors am Halse eines Neugeborenen. Berlin. klin. Wochenschr. 1894. S. 17. — SCHLÄPFER: Totalexstirpation einer Struma sarcomatosa. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1881. — SCHLENDER: Über Strumitis nach Pneumonie im Anschluß an einen Fall von Strumitis purulenta mit Mischinfektion. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 59. 1901. — SCHLÜTER: De struma cystica accessoria. Inaug.-Diss. Kiel 1857. — SCHMERZ: Struma retropharyngea mit statistischen Anmerkungen über ein Kropfmateriale von 2000 Fällen. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 120. 1920. — SCHMIDT, K.: Über einen Fall von anscheinend gutartiger Struma adenomatosa mit Metastasen in der Wirbelsäule und in einer Rippe. Inaug.-Diss. München 1908. — SCHMIDT, M. B. (1): Über die Flimmerzysten der Zungenwurzel und die drüsigen Anhänge des Ductus thyroglossus. Festschr. f. Prof. B. SCHMIDT. Jena 1906. — SCHMIDT, M. B.: (2): Über Sekretionsvorgänge in Krebsen der Schilddrüse und der Leber und ihren Metastasen. Virchows Arch. Bd. 148. 1897. — SCHMIDT, R.: Zur Kasuistik und Statistik der Knochentumoren mit Schilddrüsenbau. Inaug.-Diss. Rostock 1906. — SCHMIDTMANN: Zur Kenntnis seltener Krebsformen. Virchows Arch. Bd. 226. 1919. — SCHMORL, in APOLANT: Die epithelialen Geschwülste der Maus. Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie in Frankfurt a. M. 1906. H. 1. — SCHMUZIGER: Beiträge zur pathologischen Anatomie der Schilddrüse. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1882. Nr. 21 u. 22. — SCHNEIDER: Über ein mächtig entwickeltes kongenitales Cystadenom der Schilddrüse. Prager med. Wochenschr. 1903. Nr. 19. — SCHNITZLER (1): Zur Diagnose und Therapie der Larynx- und Tracheostenosen. Wien. Klinik. 1877. — SCHNITZLER (2):

- Chirurgisch-bakteriologische Mitteilungen. Internat. klin. Rundschau. Wien 1893. Nr. 16. — SCHOENE: Sarkom und Karzinom in einer Schilddrüse beim Hunde. Virchows Arch. Bd. 195. 1909. — SCHOLZ: Metastatisches Karzinom der Wirbelsäule. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 28. 1921. — SCHÖNBERG: Zur Lehre des Teratoms der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Basel 1911. — SCHRAGER: Lateral aberrant thyroids. Surg., gynecol. a. obstetr. Vol. 3. 1906. — SCHÜCKING: Enorme kavernöse Geschwulst des Neugeborenen als Geburtshindernis. Zentralbl. f. Gynäkol. 1882. Nr. 24. — SCHUETT: Beitrag zur Lehre von den Schilddrüsenkrebsen. Inaug.-Diss. Kiel 1891. — SCHULTZE: Ein Fall von Chylothorax, hervorgerufen durch Kompression der Mündungsstelle des Ductus thoracicus durch eine Struma substernalis. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 17. — SCHUPPISSE (1): Über Eiseninkrustation der Bindegewebssubstanzen bei Hämochromatose und bei lokalen Blutungen. Virchows Arch. Bd. 239. 1922. — SCHUPPISSE (2): Über das Karzinom der Schilddrüse. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21. 1923. — SCHUSTER: Über zwei Fälle von Strumitis aufluetischer Basis. Inaug.-Diss. München 1910. — SCHWARZ: Ein Fall von Zungenstruma. Liječnički vjesnik 1905. Zit. nach LEULIER. — SCHWÖRER: Schilddrüsenverletzungen, subkutane Strumaluxation, peri- und intrastrumöse Blutung, intrastrumöse Spontanblutungen. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 131. 1924. — SEIFFERT: Zwei Fälle von malignen Neubildungen in alten Strumen. Inaug.-Diss. Würzburg 1890. — SEGURA: Intratracheale Struma. Ref.: in Semons Zentralbl. f. Laryngol. Bd. 30. 1914. — SEHRT: Über Knochenbildung in Strumen. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 32. 1905. — SEITZ: Der Kropftod durch Stimmbandlähmung. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 29. 1883. — SELDOWITSCH: Struma accessoria basos linguae. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 24. 1897. — SENNEL: Cases of papillomatous tumors of the thyroid gland. Hosp. Tidende. Vol. 63. 1921. — SERAFINI: Metastasi tiroidea nel mascellare superiore. Clin. chirurg. 1903. — SHEEN: A case of secondary thyroid growth. Brit. med. journ. 21. Oct. 1899. — SHEPHERD: A note on cancer of the thyroid and its extension to the lungs by means of the blood vessels. Ann. of surg. Vol. 58. 1913. — SIEDAMGROTZKY: Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen. Dresden 1871. — SIEVEKING: Zum Kapitel der Schilddrüsenkrankungen. Zentralbl. f. inn. Med. 1894. — SILATSCHEK: Eisenharte Strumitis. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 70. 1910. — SIMMONDS (1): Die Schilddrüse bei akuten Infektionskrankheiten. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 63. 1916. — SIMMONDS (2): Über das Carcinoma sarcomatodes, insbesondere der Schilddrüse. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 13. 1913. — SIMON: Mort rapide consécutive à une hémorrhagie primitive du corps thyroïde. Rev. méd. de l'est 1894. Nr. 3. — SIMPSON: Pathology of goitre. Surg., gynecol. a. obstetr. Vol. 28. 1919. — v. SINNER: Über kautschukartiges Hyalin in Strumen und serösen Höhlen. Virchows Arch. Bd. 219. 1915. — SMOLER (1): Über einen 27 Jahre lang beobachteten Fall von Cystadenoma papillare thyreoideae. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 31. 1901. — SMOLER (2): Zur Kenntnis des papillomatösen Cystadenoms der Schilddrüse (Referat über BARKERS Fall). Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 33. 1902. — SOCIN: Jahresberichte der chirurg. Klinik Basel 1876–1896. — SPANNAUS: Die Riedelsche Struma. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 70. 1910. — SPIRIG: Ein Fall von Strumitis nach Typhus. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1891. S. 74. — STADELMANN: Beitrag zur Genesis und Kasuistik der Strumitis. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1912. — STAEMMLER: Über Kropfbefunde im Leichenhaus der Charité. Virchows Arch. Bd. 217. 1914. — STAHNKE: Zur Histologie und Klinik jugendlicher Strumen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 125. 1923. — STÄLIN: Zur Kasuistik der akzessorischen Schilddrüse. Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalten. Bd. 3. 1894. — STANLEY: In PAGET. — STEIGER: Über einen Fall von Strumitis posttyphosa. Wien. med. Wochenschr. 1922. Nr. 14. — STEIM: Über kolloidhaltige Metastasen der Schilddrüsenkrebsen. Inaug.-Diss. Freiburg 1904. — STERN: Zur Kasuistik der Nebenkröpfe. Inaug.-Diss. Würzburg 1893. — STOERK: Struma intrathoracica. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 49, S. 1189. — VAN STRAATEN: Drei Fälle von Karzinom der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Freiburg 1898. — STRÄULI: Beitrag zum Kropfchwund nach reiner Verlagerung eines Kropfteiles. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 122. 1921. — STRAUSS: Kropfgeschwulst in der Zunge. Med. Klinik 1906. — STRECKEISEN: Beiträge zur Morphologie der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 103. 1886. — STREISSLER: Struma maligna. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 33, S. 763. — STUART-LOW: A contribution to the surgery of lingual thyroids. Brit. med. journ. Vol. 1. May 22. 1909. — SWOBODA: Teratoma colli strumam cysticam simulans. Wien. klin. Wochenschr. 1896. — TANAHILL: Congenital tumors of the neck. Glasgow. med. journ. Nov. 1871. — TANSINT: Contribuzione allo studio del gozzo congenito. Gazz. med. Lombarda 1888. Ref.: Fortschr. d. Med. 1888. — TASHIRO: Zur Kasuistik der multiplen primären malignen Tumoren. Zeitschr. f. Urol. Bd. 18, H. 4. 1924. — TAVEL (1): Über die Ätiologie der Strumitis. Basel 1892. — TAVEL (2): Hétérotopie thyroïdienne. Arch. provinciales de chirurg. Mai 1904. — TEGELER: Über einen Fall von Struma metastatica. Inaug.-Diss. Leipzig 1917. — TÊMOIN et PILLIET: Goître kystique ossifiant. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. Tome 11. 1896. — TERRY: Radium emanations in exophthalmic goiter. Blood vessels of adenomas of thyroid. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79. 1922. — TERRY and SHEPARDSON: The differentiation of

normal and pathological human thyroid glands by serologic methods. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 81. 1923. — TEWELES: Struma der Zungenwurzel. Wien. klin. Wochenschr. 1920. — THEISEN: Intratracheal Struma. Americ. journ. of the med. sciences. June 1902. — THOMSEN: Multiple Strumametastasen. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 115. 1919. — TILLAUX: Sarcome du corps thyroïde ayant donné lieu à tous les symptomes du goitre exophthalmique. Bull. et mém. de la soc. de chirurg. de Paris Tome 7. 1881. — TORNATOLA-FULCI: Un caso di endothelioma della ghiandola tiroide. Clin. chirurg. Vol. 15. 1907. — TRAUTMANN: Retropharyngeale Strumen. Arch. f. Laryngol. Bd. 25. 1911. — TRÖLL: Über den Bau der Struma, mit besonderer Berücksichtigung des Morbus Basedowii. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 124. 1923. — TROITZKI: Ein Fall von Erysipelstrumitis bei Basedowscher Krankheit. Hildebrands Jahresber. 1898. — TYLER: Karzinom der Zungenschilddrüse mit Metastasen. Journ. of radiol. Vol. 4. 1924. Ref.: Deutsche med. Wochenschr. 1924. Nr. 37. S. 1262. — ULRICH: Verlagerter und akzessorischer Nebennieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 18. 1895. — UNGERMANN: Über einen Fall von Athyreosis mit vikariierender Zungenstruma. Virchows Arch. Bd. 187. 1907. — URBAN: Über einen Fall von Zungenkropf. Zentralbl. f. Chirurg. 1923. Nr. 18. — USUI: Über ein sarkomatöses Hämangioendotheliom der Schilddrüse. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 44. — VENOT, PARCELIER et BONNIN: Les thyroïdes aberrantes latérales et leurs tumeurs. Rev. de chirurg. Tome 42. 1923. — VEREBÉLY (1): Der Zottenkropf. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 84. 1913. — VEREBÉLY (2): Beiträge zur Pathologie der branchialen Epithelkörperchen. Virchows Arch. Bd. 187. 1907. — VEREBÉLY (3): Die Morphologie der intrathorakalen Kröpfe. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 89. 1907. — VIANNAY et PINATELLE: De l'envahissement de la trachée et de l'oesophage par le goitre cancéreux. Rev. de chirurg. Tome 24. 1904. — VIRCHOW: Die krankhaften Geschwülste. Bd. 3. Berlin 1865. — VOGEL (1): Beiträge zur pathologischen Histologie der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 217. 1914. — VOGEL (2): Ein Fall von rezidivierender Strumitis mit Bildung eines Kropfsteines mit Durchbruch in den Sinus pyriformis und Ösophagus. Zentralbl. f. Chirurg. 1912. Nr. 27. — VONWILLER: Über einige angeborene Tumoren. Inaug.-Diss. Bern 1881. — WÄCHTER: Über Karzinomarkome der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Freiburg 1909. — WAGNER (1): Wirbelsäulenmetastasen bei Karzinom der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Straßburg 1913. — WAGNER (2): Zur Kenntnis der Knochenmetastasen bei Schilddrüsentumoren. Münch. med. Wochenschr. 1902. — WAGNER (3): Beitrag zur Kenntnis der Zungenbasisgeschwülste. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 132. 1914. — WALTHER: Zur Pathologie und Therapie der Zungenstruma. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 77. 1912. — WARREN: Enlarged accessory gland at the base of the tongue. New York med. journ. a. med. record. 1899. — WEBER: Über das Adenoma malignum der Schilddrüse und seine Metastasenbildung im Unterkiefer. Inaug.-Diss. Zürich 1913. — WEGELIN (1): Zur Genese der intralaryngotrachealen Struma. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33. Suppl. 1923. — WEGELIN (2): Über das Stroma der normalen und pathologischen Schilddrüse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 4. 1910. — WEGELIN (3): Die Einteilung der Kröpfe. Sitzung der schweizerischen Kropfkommission. Bern. 21. Jan. 1922. — WEGELIN und ABELIN: Über die Wirksamkeit der menschlichen Schilddrüse im Froschlarvenversuch. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89. 1921. — WEINLECHNER (1): Ein Fall von Struma retropharyngea. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. 1883. Nr. 12. — WEINLECHNER (2): Jahresbericht d. Wien. allg. Krankenhauses. 1882. — WEITENWEBER: Über die Entzündungen der Schilddrüse. Med. Jahrbuch d. österr. Staates 1845. — WELLS: Multiple primary malignant tumors usw. Journ. of pathol. a. bacteriol. 1901. — WELZEL: Über Blutungen in die Struma. Inaug.-Diss. Breslau 1919. — v. WERDT: Über Lymphfollikelbildung in Strumen. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 8. 1911. — WESSEL: Ein Fall von Struma sarcomatosa. Inaug.-Diss. München. 1888. — WEST: A case of arrested development of the thyroid gland, associated with dwarfism and great obesity. Journ. of anat. Vol. 57. 1923. — WETZEL: Zur Kasuistik der Teratome des Halses. Inaug.-Diss. Gießen 1895. — WIESMANN: Ein Fall von Struma intrathoracica. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1893. Nr. 1. — WIGET: Über Strumen mit Kautschukkolloid und Tumoren mit kautschukkolloidähnlichen Massen. Virchows Arch. Bd. 185. 1906. — WILD: Die Untersuchung der Luftröhre und die Verwendung der Tracheoskopie bei Struma. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 45. 1905. — WILLIAMS: Classification of goiters. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 161. 1921. — WILSON (1): Relation of the pathology and the clinical symptoms of simple and exophthalmic goiter. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 62. 1914. — WILSON (2): Malignant tumors of the thyroid. Ann. of surg. August 1921. — WINNEN: Ein malignes Hämangioendotheliom der Schilddrüse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 23. 1920. — WINSLOW: Accessory thyroid tumor at the base of the tongue. New York med. journ. a. med. record 1904. — WISCHMANN: Über einen Fall von Adenoma cylindro-cellulare papilliferum psammomatosum der Schilddrüse. Prager med. Wochenschr. 1903. Nr. 45. — WISSMER-KOWARSKY: Les tumeurs malignes du corps thyroïde. Rev. méd. de la Suisse romande. Tome 33. 1913 u. 1914. — WODAK: Die Veränderungen von Larynx und Trachea bei der gutartigen Struma. Zeitschr. f. Laryngol., Rhinol. u. ihre Grenzgeb.

Bd. 9. 1920. — WOELZ: Vergleichende Untersuchungen über die Häufigkeit der verschiedenen Kropfformen in Basel und in Bern. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Nr. 27. — WOLF: Fall von akzessorischer Schilddrüse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 39. 1889. — WOLFF: Wuchernde Struma. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 121. 1920. — WÖLFLE (1): Zur Anatomie und Pathologie des Kropfes und Nebenkropfes. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 40. 1890. — WÖLFLE (2): Die chirurgische Behandlung des Kropfes. Berlin 1890. — WÖLFLE (3): Über die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 29. 1883. — WOLOCH: Über Struma maligna. Inaug.-Diss. Berlin 1912. — WOOD: Thyroid and parathyroid tumors of the tongue. Proc. of the New York pathol. soc. Vol. 16. 1916. — WOUDEBERG: Über Vergrößerung der Schilddrüse bei Haustieren. Virchows Arch. Bd. 196. 1909. — WUHRMANN: Die Struma intrathoracica. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 43. 1896. — WURSTER: Über Struma intratrachealis. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 38. — ZAHN: Beiträge zur Geschwulstlehre. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 22 u. 23. 1885 u. 1886. — ZAPPELLONI: Tumori epiteliali primitivi delle ossa a tipo tiroideo e paratiroideo. Tumori. Vol. 2. 1913. — ZEHBE: Zur Frage der bösartigen Epithelgeschwülste der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 197. 1909. — ZEHNER: Zu einem Fall von Zungenstruma. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 20. — ZENKER (1): ZIEMSSENS Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie. Bd. 7. 1877. — ZENKER (2): Zur Lehre von der Metastasenbildung der Sarkome. Virchows Arch. Bd. 120. 1890. — ZENKER (3): Beiträge zur Histologie der oberen Luftwege. Arch. f. Laryngol. Bd. 22. 1909. — ZIEMSSEN: Handbuch d. spez. Pathol. u. Therapie. Bd. 4. — ZINDEL: Metapneumonische Strumitis. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 110. 1918. — ZIPKIN: Hyalinähnliche kollagene Kugeln als Produkte epithelialer Zellen in malignen Strumen. Virchows Arch. Bd. 182. 1905. — ZÜLLIG: Über Papillome der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 201. 1910. — ZURBUCH: Ein Beitrag zur Kenntnis der Lymphgefäß-Endotheliome der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Gießen 1910.

Pathologische Anatomie des Schilddrüsenausfalls und der verminderten Schilddrüsenfunktion. (Abschnitt 31.)

ABELS: Über Manifestwerden von Athyreosis (Myxödem) beim Neugeborenen. Wien. klin. Wochenschr. 1911. S. 1581. — ABRIKOSSOFF: Anatomische Befunde in einem Fall von Myxödem. Virchows Arch. Bd. 177. 1904. — ACHARD et SAINT-GIRONS: Deux cas de myxoedème consécutif à une infection aigue de l'enfance. Bull. et mém. de la soc. des hôp. de Paris. 1913. Nr. 28. — ALBERTONI e TIZZONI: Sugli effetti dell' estirpazione della tiroide. Arch. per le scienze med. Vol. 10. 1886. — ALQUIER: Sur les modifications de l'hypophyse après l'exstirpation de la thyroïde ou des surrénales chez le chien. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 9. 1907. — ALQUIER et THEUVENY (1): Etat du testicule de chiens ayant subi diverses exstirpations partielles de l'appareil thyroparathyroïdien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 64. 1908. — ALQUIER et THEUVENY (2): Etat de l'ovaire de chiennes ayant subi l'exstirpation partielle ou totale de l'appareil thyroparathyroïdien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 66. 1909. — ASHER: Die Funktion der Milz. Die Naturwissenschaften. Bd. 5. 1917. — ASKANAZY: Über die Lymphfollikel im menschlichen Knochenmark. Virchows Arch. Bd. 220. 1915. — ASCHNER: Die Blutdrüsenkrankungen des Weibes. Wiesbaden 1918. — ASCHOFF: Über einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel. Dtsch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 33. Vereinsbericht. — BALLI: Lesioni del reticolo neurofibrillare endocellulare in mammiferi adulti totalmente o parzialmente privati dell' apparecchio tiroparatiroideo e loro rapporto colla temperatura. Riv. sperim. di freniatria. Vol. 32. 1906. — BAYON: Über den Einfluß des Schilddrüsenverlustes und der Schilddrüsenfütterung auf die Heilung von Knochenbrüchen. Verhandl. der phys.-med. Ges. Würzburg. Bd. 35. 1903. — BECK: Über die histologischen Veränderungen der Haut bei Myxödem. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 24. 1897. — BENCE und ENGEL: Über Veränderungen des Blutbildes beim Myxödem. Wien. klin. Wochenschr. 1908. — BENSEN: Beitrag zur Kenntnis der Organveränderungen nach Schilddrüsenexstirpation. Virchows Arch. Bd. 170. 1902. — BERBLINGER: Die Hypophyse bei Hypothyreose, nebst Bemerkungen über die Schwangerschaftshypophyse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 33. 1921. — BERNHEIM-KARRER (1): Über zwei atypische Myxödemfälle. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 64. 1906. — BERNHEIM-KARRER (2): Demonstration von Knochenpräparaten eines Falles von Mongolismus. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Kinderheilk. 24. Vers. 1907. — BERNHEIM-KARRER (3): Rachitis und kongenitales Myxödem. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 105. 1924. — BIRCHER: Die Entwicklung und der Bau des Kretinenskeletts im Röntgenogramme. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Erg.-Bd. 21. 1909. — BLAIR, BELL: On the genital functions of the ductless glands in the female. Lancet 1913. Brit. med. journ. 1913. p. 707. — BLUM (1): Über Nierenveränderungen bei Ausfall der Schilddrüsenaktivität. Virchows Arch. Bd. 166. 1901. — BLUM (2): Neue experimentell gefundene Wege zur Erkenntnis und Behandlung von Krankheiten, die durch Autointoxikation bedingt sind. Virchows Arch. Bd. 162. 1900. — BLUMREICH und JAKOBY:

Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse und ihrer Nebendrüsen für den Organismus. Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 15. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 64. 1896. — BORBERG: Histologische Untersuchungen der endokrinen Drüsen bei Psychosen. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 63. 1921. — BOURNEVILLE: Fin de l'histoire d'un idiot myxoédémateux. Arch. de neurol. 2ième Série. Tome 16. 1903. — BOURNEVILLE et BRÏÇON: De l'idiotie compliquée de cachéxie pachydermique. Arch. de neurol. Tome 12. 1886. — BOYCE and BEADLES: Enlargement of the hypophysis cerebri in myxoedema. Journ. of bacteriol. a. pathol. Vol. 1. 1893. — BUCHANAN: Case of myxoedema with microscopical examination of the thyroid gland. Glasgow med. journ. November 1892. — BUSCHAN: Myxödem. Eulenburgs Realenzyklopädie. Bd. 5. 1907. — BRUN and MOTT: Microscopical investigation of the nervous system in three cases of spontaneous myxoedema. Proc. of the roy. soc. of med. London. Vol. 6. 1913. — CADÉAC et GUINARD: Quelques remarques sur le rôle du thymus chez les sujets atteints d'une altération du corps thyroïde ou éthyroïdés. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 47. 1894. — CALDERARA: Myxoedème par atrophie du corps thyroïde et hypertrophie de l'hypophyse. Arch. ital. de biol. 1909. — CATANZARO: Sulle modificazioni dello sviluppo scheletrico degli animali sottoposti a tiroidectomia. Coltura med. Vol. 1. 1924. Ref.: Pathologica. Vol. 17. 1925. p. 49. — CEELLEN: Über Myxödem. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 69. 1921. — CHAMISSO: Die Struma der Zungenwurzel. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 19. 1897. — CHAPMAN: The early diagnosis of myxoedema. Lancet. 30. September 1899. — CIMORONI: Sur l'hypertrophie de l'hypophyse cérébrale chez les animaux thyroïdectomisés. Arch. ital. de biol. Vol. 48. 1907. — CLAIRMONT: Zur Tuberkulose der Schilddrüse. Wien. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 48. — CLAUDE und ROUILLARD: Rachitisme et dystrophies osseuses observée chez de jeunes animaux nés de procréateurs éthyroïdés. Presse méd. 1914. Nr. 23. — COMTE: Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 23. 1898. — COULAUD: Effets de l'irradiation du corps thyroïde sur la conception et les produits de la conception. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 88, p. 20. 1923. — CURSCHMANN (1): Klimax und Myxödem. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 41. 1918. — CURSCHMANN (2): Hypothyreoidismus und Konstitution. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 68/69. 1921. — CURSCHMANN (3): Zur Korrelation zwischen Thyreoidea und dem weiblichen Genitale. Münch. med. Wochenschrift 1923. Nr. 28. — DAMMANN: Zur Pathologie der Adipositas dolorosa. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 12. 1913. — DEGENER: The effect of thyroid extirpation on the hypophysis cerebri in the rabbit. Quarterly journ. of exper. physiol. Vol. 6. 1913. — DEUSCH (1): Klimax und Myxödem. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 22. — DEUSCH (2): Blutuntersuchungen beim Myxödem. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 10. — DIETERLE (1): Die Athyreosis unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skelettveränderungen. Virchows Arch. Bd. 184. 1906. — DIETERLE (2): Über endemischen Kretinismus und dessen Zusammenhang mit anderen Formen von Entwicklungsstörung. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 64. 1906. — DIETERLE (3): Zur Pathologie des infantilen Myxödems. Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk. Karlsruhe 1911. — DOLEGA: Ein Fall von Kretinismus, beruhend auf einer primären Hemmung des Knochenwachstums. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 9. 1891. — DÖSSEKKE: Über einen Fall von atypischem, tuberösem Myxödem. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 123. 1916. — DUBOIS: Über das Zusammenwirken von Milz, Schilddrüse und Knochenmark. Biochem. Zeitschr. Bd. 82. 1917. — EDMUNDS (1): Further observations on the thyroid gland. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 14. 1910. — EDMUNDS (2): The changes in the central nervous system resulting from thyroparathyroidectomy. Proc. of the roy. soc. of med. London. Vol. 5. 1912. — EICHHORST: Über Veränderungen in der Hypophysis cerebri bei Kretinismus und Myxödem. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 124. 1917. — v. EISELSBERG: Die Krankheiten der Schilddrüse. Dtsch. Chirurg. 1901. — EPPINGER (1): Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917. — EPPINGER (2): Die hepato-lienalen Erkrankungen. Enzyklopädie der klin. Wissenschaften. Berlin 1920. — EPPINGER und HOFER: Regeneration und Schilddrüsenfunktion. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 31. 1919. — EPPINGER, FALTA und RUDINGER: Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66. 1908. — ERDHEIM und STUMME: Über die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 46. 1909. — ESSER: Blut und Knochenmark nach Ausfall der Schilddrüsenfunktion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 89. 1907. — FAHR: Kurzer Beitrag zur Frage des Myxödems und der pluriglandulären Insuffizienz. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 24. — FALTA (und BERTELLI): Weitere Mitteilungen über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 30. — FINKBEINER (1): Die kretinische Entartung. Berlin 1923. — FINKBEINER (2): Kretinismus und endemische Ossifikationsstörungen. Med. Klinik. 1922. Nr. 7 u. 8. — FÖLDES: Funktionsstörungen der Schilddrüse und durchschnittliches Volumen der roten Blutkörperchen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100. 1924. — FURUYA (1): Der Einfluß des Ovariums

und der Schilddrüse auf die Regeneration der weißen und roten Blutkörperchen. Biochem. Zeitschr. Bd. 147. 1924. — FURUYA (2): Untersuchung über das Wachstum der Haare und über die kompensatorische Hyperplasie der Schilddrüse nach operativer Entfernung innersekretorischer Organe. Biochem. Zeitschr. Bd. 147. 1924. — GAUTIER: Symptômes de myxoedème à début chez une femme antérieurement atteinte de goître exophthalmique. Rev. méd. de la Suisse romande. Tome 11. 1899. — GIGON: Über Zwergwuchs und Riesenwuchs. Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 9 u. 10. 1922. — GLEY (1): Effets de la thyroïdectomie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1892. — GLEY (2): Glande thyroïde et thymus. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66. 1909. — GOLDSTEIN: Zwei Geschwister mit Myxidiotie und vorhandener, sicher nicht grob veränderter Schilddrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 49. 1913. — GOURFEIN-WELT: Lésions oculaires dans le myxoedème spontané des adultes. Arch. d'ophtalmologie. Tome 27. 1907. — GRIMMER: Beiträge zur Kenntnis der Milch schilddrüsenloser Ziegen. Biochem. Zeitschr. Bd. 88. 1918. — GRÓN: Myxödem, Hypertrophie der Hypophysis. Norsk Mag. f. Laegevidenskaben. Vol. 9. 1894. — GRUNDLER-NAUWERCK: Zur Kachexia strumipriva. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 1. 1884. — GULL: A cretinoid state supervening in adult life in women. Brit. med. journ. 1. November 1873. — GÜNTHER: Die Lipomatosis. Jena 1920. — HABERFELD und SCHILDER (1): Funktion der akzessorischen Epithelkörperchen. Wien. klin. Wochenschr. 1909. — HABERFELD und SCHILDER (2): Die Tetanie der Kaninchen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurgie. Bd. 20. 1909. — HAGENBACH: Experimentelle Studie über die Funktion der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 18. 1907. — HALE WHITE: A clinical lecture on myxoedema. Lancet pag. 184. 1913. — HALLIBURTON: Reports of myxoedema. London 1888. — HALPENNY and GUNN: Note on extirpation of the thyroid gland in monkeys. Quart. journ. of exper. physiology. Vol. 4. 1911. — HALPENNY and THOMPSON: On the relationship between the thyroid and parathyroid. Anat. Anz. Bd. 34. 1909. — HALSTED: Reconsideration of the question of experimental hypertrophy of the thyroid gland and the effect of excision of this organ upon other of the ductless gland. Americ. journ. of the med. sciences. January 1914. — HAMMAR und HELLMAN: Ein Fall von Thyreoaplasie (dystopischer Thyreohypoplasie) unter Berücksichtigung gewisser der innersekretorischen und lymphoiden Organe. Zeitschr. f. angew. Anatomie u. Konstitutionslehre. Bd. 5. 1920. Zeitschr. f. d. ges. Anat. 2. Abt. Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 8. 1922. — HÄMMERLI: Speicheldrüsenhyperplasie und Erkrankung endokriner Drüsen. Arch. f. klin. Med. Bd. 133. 1920. — HÄMMETT: Studies on the thyroid apparatus VI, XIII a. XIV. Americ. journ. of anat. Vol. 31 u. 32. 1922 u. 1923. — HARLEY: The pathology of myxoedema. Med.-chirurg. Transact. Vol. 67. 1884. — HERRING (1): Changes in pituitary body after removal of the thyroid. Brit. med. journ. 1908. — HERRING (2): The effects of thyroïdectomy upon the mammalian pituitary. Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 1. 1908. — HEYN: Ein Beitrag zur Lehre vom Myxödem. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 41. 1905. — HINZ: Kriegsernährung und Hypothyroidismus. Med. Klinik 1920. Nr. 12, S. 313. — HIRSCH: Ein Fall von Myxödem. Berlin. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 10. Vereinsbericht, — HOFFMANN: Über circumscriptes planes Myxödem mit Bemerkungen über Schleim und Kalk bei Poikilodermie und Sklerodermie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 146. 1923. — HOFMEISTER: Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 11. 1894. — HORSLEY: Die Funktion der Schilddrüse. Festschrift f. VIRCHOW. Berlin 1891. — HOSKINS, E. and HOSKINS, M.: The interrelation of the thyroid and hypophysis in the growth and development of frog larvae. Endocrinology. Vol. 4. 1920. — HUN and PRUDDEN: Myxoedema. Americ. journ. of the med. sciences. July a. August 1888. — HUNT: Pathological study of a case of myxoedema associated with tuberculosis of the adrenals, with remarks of the nervous system. Americ. journ. of med. sciences. 1905. — JEANDELIZE, LUCIEN et PARISOT: Modifications du poids du thymus après la thyroïdectomie chez le lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 66. 1909. — JOFFROY et ACHARD: Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie de Basedow. Arch. de méd. exper. Tome 5. 1893. — JOSEFSON: Hutchinsons Zähne als Ausdruck der Insuffizienz der Schilddrüse. Dermatol. Wochenschr. Bd. 58. 1914. — ISENSCHMID: Histologische Veränderungen im Zentralnervensystem bei Schilddrüsenmangel. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 21. 1918. — IZUMI: Experimentelle Beiträge zur inneren Sekretion der Hypophysis cerebri und der Glandulae parathyroideae. Zürich 1920. — KAMO: Über den pathologisch-anatomischen Befund bei einem Myxödem, mit besonderer Berücksichtigung der Hypophyse. Verhandl. der jap. pathol. Ges. Bd. 4. 1914. — KASSOWITZ: Infantiles Myxödem, Mongolismus und Mikromelie. Wien 1902. — KAUFMANN: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin 1923. — KATZENSTEIN: Über einige experimentelle Beobachtungen an der Schilddrüse. Dtsch. med. Wochenschr. 1899. — KISHI: Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 176. 1904. — KNAUS: Zur Korrelation zwischen Thyreoidea und dem weiblichen Genitale. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 21. — KOCHER, TH.: Das Blutbild

bei Cachexia thyreopriva (Myxödem, kretinoide Zustände). Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 99, S. 280. 1912. — KÖHLER (1): Vollzählige proximale Metakarpalepiphyssen (Fall von infantilem Myxödem). Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 41, S. 2229. — KÖHLER (2): Myxödem auf seltener Basis (Aktinomykose). Berlin. klin. Wochenschr. 1892. — KÖHLER (3): Myxödem auf Syphilis beruhend. Berlin. klin. Wochenschr. 1894. — KON: Hypophysenstudien. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 44. 1908. — KOPP: Veränderungen im Nervensystem, besonders in den peripherischen Nerven des Hundes nach Exstirpation der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 128. 1892. — KRANZ (1): Innere Sekretion in Beziehung zur Kieferbildung und Zahnentwicklung. Dtsch. Zahnheilk. in Vorträgen. Heft 32. 1914. — KRANZ (2): Innere Sekretion, Kieferbildung und Dentition. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 102. 1916. — KRAUS: Pathologie der Schilddrüse, der Beischilddrüse, des Hirnanhanges und deren Wechselwirkung. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 40. 1913. — KYRLE (1): Über Entwicklungsstörungen der männlichen Keimdrüsen im Jugendalter. Wien. klin. Wochenschr. 1910. — KYRLE (2): Über die Hypoplasie der Hoden im Jugendalter und ihre Bedeutung für das weitere Schicksal der Keimdrüsen. Wien. klin. Wochenschr. 1920. — LANDAU: Über Myxödem. Berlin. klin. Wochenschr. 1887. — LANGHANS: Anatomische Beiträge zur Kenntnis der Kretinen. Virchows Arch. Bd. 149. 1897. — LANZ (1): Zur Schilddrüsenfrage. Leipzig 1894. — LANZ (2): Beiträge zur Schilddrüsenfrage. Mitt. aus Kliniken und med. Instituten der Schweiz. 3. Reihe. H. 8. 1895. — LANZ (3): Progenitur Thyreopriver. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 74. 1904. — LARSON: Further evidence on the functional correlation of the hypophysis and the thyroid. Americ. Journ. of physiol. Vol. 53. 1920. — LAUCHE: Zur Histologie der Knochenwachstumsstörungen beim Mongolismus. Virchows Arch. Bd. 249. 1924. — LEONHARDT: Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse für das Wachstum im Organismus. Virchows Arch. Bd. 149. 1897. — LINDT: Struma baseos linguae. Zeitschr. f. Laryngol., Rhinol. u. ihre Grenzgeb. Bd. 6. 1913. — LIVINGSTON: Effect of thyroidectomy followed by thyroid feeding on weight of pituitary in rabbits. Proc. of the soc. for exp. biol. a. med. Vol. 11. Nr. 22. — LÖWENTHAL: Lésions cérébrales des chiens éthyroïdés. Rev. méd. de la Suisse romande 1887. — MAAS: Über Veränderungen im Zentralnervensystem nach Unterbindung der Schilddrüsengefäße. Berlin. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 32. — MAC CALLUM and FABYAN: On the anatomy of a myxoedematous idiot. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 18. 1907. — MACCONE: Beitrag zum Studium der histologischen Veränderungen beim kindlichen Myxödem. La pediatria 6. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 16. 1905. — MANSFELD (1): Blutbildung und Schilddrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 152. 1913. — MANSFELD (2): Blutbildung und Schilddrüse. Zeitschr. f. Balneologie. Bd. 5. 1913. — MANSFELD und ORBAN: Über die Beziehungen von Schilddrüse und Milz zur Blutbildung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 97. 1923. — MARCHAND: Über einen Fall von sporadischem Kretinismus und Myxödem mit fast totaler Aplasie der Schilddrüse. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 29, Vereinsber. — MARESC: Kongenitaler Defekt der Schilddrüse bei einem 11jährigen Mädchen. Zeitschrift f. Heilk. Bd. 19. 1898. — MARFAN: Thyroïdite rhumatismale avec myxoedème et vitiligo. Bull. de l'acad. de Paris 1900. Nr. 33. — MARFAN et GUINON: Myxoedème sans idiotie. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. 1 décembre 1893. — MARIE (1): La reviviscence du thymus dans les maladies qui amènent une lésion destructive des glandes vasculaires sanguines, particulièrement du corps thyroïde. Gaz. des hôp. civ. et milit. Tome 66. 1893. — MARIE (2): La reviviscence du thymus. Semaine méd. 1893. Nr. 11. — MARINE, MANLEY and BAUMANN: The influence of thyroidectomy, gonadectomy, suprarenalectomy and splenectomy on the thymus gland of rabbits. Journ. of exp. med. Vol. 40. 1924. — MARINESCO et MINEA: Nouvelles recherches sur l'influence qu'exerce l'ablation du corps thyroïde sur la dégénérescence et la régénérescence des nerfs. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 68. 1910. — MARINESCO et PARHON: L'influence de l'ablation de l'appareil thyro-parathyroïdien sur la graisse surrénale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 64. 1908. — MATZDORFF: Beiträge zur Kenntnis des Myxödems. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 49. — MAU: Zwei bemerkenswerte Fälle von Zwergwuchs. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 23. — MEISSNER: Myxödem mit pluriglandulärer Insuffizienz. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 16. — MENDEL: Ein Fall von Myxödem. Dtsch. med. Wochenschr. 1893. — MERLAND: Examen anatomo-pathologique du corps thyroïde et de l'hypophyse dans un cas de myxoedème fruste congénital. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 88, p. 1099. 1923. — MILLIONI: Intorno all' associazione dell' acromegalia con mixedema. Rif. med. Vol. 29. 1913. Ref.: Zentralbl. f. exp. Med. Bd. 5. 1914. — MORO (1): Über den neotenischen Charakter des Myxödems. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 25. 1923. — MORO (2): Fötale Chondrodystrophie und Thyreodysplasie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 66. 1907. — MOSLER: Über Myxödem. Virchows Arch. Bd. 114. 1888. — MURATOW: Zur Pathologie des Myxödems. Neurol. Zentralbl. 1898. — MURRAY: Diseases of the thyroid gland. London 1900. — NELLE: Die Beschaffenheit des Gebisses bei kongenitalem Myxödem. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. Bd. 40. 1922. — NONNE: Familiäres Vorkommen einer Kombination von imperfekter Chondrodystrophie mit imperfektem Myxoedema

infantile. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 83. 1924. — ORD (1): Myxoedem report. Lancet. June 1888. — ORD (2): On Myxoedema. Med.-chir. Transact. Vol. 43. 1878. — PALADINO: Untersuchungen über einige Veränderungen des Stoffwechsels bei Tieren nach Exstirpation der Schilddrüse und der Parathyreoidea. Biochem. Zeitschr. Bd. 50. Ref.: Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 27. — PEPERE: Sur les modifications de structure du tissu parathyroïdien normal et accessoire en rapport avec sa fonction vicariante. Arch. de méd. exp. Tome 20. 1908. — PERUTZ und GERSTMANN: Über eine eigenartige chronische Allgemeinerkrankung mit hauptsächlichlicher Beteiligung der Haut und Muskulatur und Aplasie der Thyreoidea. Ausgang in Atrophie und Stillstand des Leidens. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 84. 1917. — PEUCKER: Über einen neuen Fall von kongenitalem Defekt der Schilddrüse. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 20. 1899. — PRICK und PINELES: Untersuchungen über die physiologisch wirksame Substanz der Schilddrüse. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 7. 1910. — PIGACHE et WORMS: Considérations sur l'état histologique du thymus. I. Action de la thyroïdectomie. Arch. d'anat. micr. Tome 12. 1910. — PINELES (1): Die Beziehungen der Akromegalie zum Myxödem und zu anderen Blutdrüsenkrankungen. Volkmanns Samml. klin. Vorträge. Nr. 242. 1899. — PINELES (2): Über Thyreoaplasie und infantiles Myxödem. Wien. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 43. — PINELES (3): Klinische und experimentelle Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 14. 1904. — PRERA: Sui rapporti tra tiroide e pancreas. Giorn. internaz. delle scienze med. 1905. Nr. 1. — PONEICK: Myxödem und Hypophysis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899. — PRIESEL: Ein Beitrag zur Kenntnis des hypophysären Zwergwuchses. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 67. 1920. — QUARELLI: Tetania ed innesto tiroideo. Giorn. della R. accad. di Med. di Torino. Vol. 19. 1913. — DE QUERVAIN: Über die Veränderungen des zentralen Nervensystems bei experimenteller Kachexia thyreopriva. Virchows Arch. Bd. 133. 1893. — QUINCKE: Über Athyreosis im Kindesalter. Dtsch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 49 u. 50. — RAYMOND und ROUBINOVITSCH: Kongenitales Myxödem. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 15, S. 429. 1904. — RECKZEH: Experimentelle und klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes nach totaler und partieller Entfernung der Schilddrüse. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 29. — REINHARDT und CREUZFELDT: Beitrag zur Lehre von der Akromegalie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 56. 1913. — REMPLINGER: Arch. de méd. et de pharm. milit. 1899. (Zitiert nach DE QUERVAIN. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Suppl.-Bd. II. 1904.) — Report of a committee of the clin. soc. of London to investigate the subject of myxoedema. London 1888. — REVERDIN: Note sur 22 opérations de goitre. Rev. méd. de la Suisse romande. 1883. — RIES: Über einen Fall von Myxödem. Berlin. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 51. — ROCAZ et CRUCHET: Myxoedème congénital. Arch. de méd. des enfants. Tome 6. 1903. — ROGGEN: Myxödem und Hypophysis. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 100. 1922. — ROGOWITSCH: Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 4. 1889. — ROMEIS: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe. IV u. V. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 5. 1916 und Bd. 6. 1918. — ROSENBLATT: Sur les causes de la mort des animaux thyroïdectomisés. Arch. des sciences biol. de St. Petersburg. Vol. 3. 1894. — RÖSSLE (1): Über Myxödem bei totaler Thyreoaplasie. Korresp.-Blätter d. allgem. ärztl. Vereins v. Thüringen. 1920. Nr. 1 u. 2. — RÖSSLE (2): Das Verhalten der menschlichen Hypophyse nach Kastration. Virchows Arch. Bd. 216. 1914. — RÖSSLE (3): Wachstum und Altern. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 20, 2. Abt. 1923. — ROUSSELOT: Essais sur les relations de la thyroïde et de l'hypophyse. Thèse de Paris 1909. — ROUSSY et CLUNET: Intégrité des parathyroïdes dans le myxoedème congénital par agénésie du corps thyroïde. Cpt. rend. de la soc. de biol. Tome 68. 1910. p. 818. Presse méd. 1911. Nr. 6. — RUSSOW: Ein Fall von Myxödem bei einem 2 $\frac{1}{2}$ -jährigen Mädchen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 53. 1901. — SALTYKOW: Die experimentell erzeugten Arterienveränderungen in ihrer Beziehung zur Atherosklerose und verwandten Krankheiten des Menschen. Zentralbl. f. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 19. Nr. 8. 1908. — SCHIFF: Bericht über eine Versuchsreihe betreffend die Wirkungen der Exstirpation der Schilddrüse. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 18. 1884. — SCHILDER: Über Mißbildungen der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 205. 1911. — SCHLAGENHAUFER und WAGNER v. JAUREGG: Beiträge zur Ätiologie und Pathologie des endemischen Kretinismus. Leipzig und Wien 1910. — SCHLESINGER: Zwei Fälle von Akromegalie. Neurol. Zentralbl. 1894. S. 741. — SCHÖNBERGER: Blutbefunde beim kindlichen Myxödem. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 38. 1924. — SCHÖNEMANN: Hypophysis und Thyreoidea. Virchows Arch. Bd. 129. 1892. — SCHULTZ: Über einen Fall von Athyreosis congenita (Myxödem) mit besonderer Berücksichtigung der dabei beobachteten Muskelveränderungen. Virchows Arch. Bd. 232. 1921. — SCHULTZE, W. H.: Thyreoaplasie mit Hauptzellenadenom der Hypophyse. Virchows Arch. Bd. 216. 1914. — SCHWENDENER: Untersuchungen über die Chondrodystrophia foetalis. Inaug.-Diss. Basel 1899. — SEHRT (1): Die Schilddrüsenbehandlung der hämorrhagischen Metropathien. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 6. — SEHRT (2): Zur thyrogenen Ätiologie der hämorrhagischen Metropathien. Münch.

med. Wochenschr. 1913. Nr. 18. — SEITZ und LEIDENIUS: Über den Einfluß experimenteller Schädigung von Schilddrüse und Nebennieren der Eltern auf das endokrine System der Nachkommenschaft. Zeitschr. f. d. ges. Anat. 2. Abt. Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 10. 1925. — SELDOWITSCH: Struma accessoria baseos linguae. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 24. 1897. — SHAW: Case of myxoedema etc. Brit. med. journ. 27. August 1892. — SIEBENMANN: Über die Funktion und die mikroskopische Anatomie des Gehörorgans bei totaler Aplasie der Schilddrüse. Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 70. 1906. — v. SIEBENTHAL: Über einen Fall von Thyreoaplasie (kongenitales Myxödem). Inaug.-Diss. Zürich 1921. — SIEGERT (1): Myxödem im Kindesalter. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 6. 1910. — SIEGERT (2): Zur Pathologie der infantilen Myxidiotie und des sporadischen Kretinismus oder infantilen Myxödems der Autoren. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 53. 1901. — SIEGRIST und KOTTMANN: Zur Ätiologie des Keratokonus. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 116. 1912. — SIMPSON: Age as a factor in the effects which follow thyroidectomy and parathyroidectomy in the sheep. Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 6. 1913. — SLAUCK: Muskelveränderungen beim Myxödem und Myotonia atrophica. Zeitschr. f. die ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. 67. 1921. — STEINLIN: Über den Einfluß des Schilddrüsenverlustes auf die Heilung von Knochenbrüchen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 60. 1899. — STERNBERG: Über echten Zwergwuchs. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 67. 1920. — STETTNER: Über die Beziehungen der Ossifikation des Handskeletts zu Alter und Längenwachstum bei gesunden und kranken Kindern von der Geburt bis zur Pubertät. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 68 u. 69. 1920/21. — STERN: Zur Diagnose der Hypothyreose. Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 9. — STEDA: Über das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. Pathol.-anat. Mitt. Jena 1890. — STOCCADA: Untersuchungen über die Synchronosis speno-occipitalis und den Ossifikationsprozeß bei Kretinismus und Athyreosis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 61. 1915. — STÖLTZNER: Zur Ätiologie des Mongolismus. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 52. — v. STUBENRAUCH: Knochenveränderungen bei Myxödem. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 76. 1911. — SUMITA: Über die angebliche Bedeutung von Schilddrüsenveränderungen bei Chondrodystrophia foetalis und Osteogenesis imperfecta. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 72. 1910. — SURBEK: Über die Verfettung der Skelettmuskulatur. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 19. 1916. — SYMMERS und WALLACE: Observations on the pathological changes in the thyroid gland in a cretinistic variety of chondrodystrophia foetalis. Arch. of int. med. Vol. 12. 1913. — TATUM: Morphological studies in exper. cretinisme. Journ. of exp. med. Vol. 17. 1913. — THOMAS und DELHOUGNE: Schilddrüsenbefunde bei Mongolismus. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 28. 1924. — THOMAS (1): Zur Einteilung der Myxödemformen. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 10. — THOMAS (2): Drüsen mit innerer Sekretion. Handb. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. des Kindesalters von BRÜNING und SCHWALBE. Wiesbaden 1913. — TIZZONI e CENTANNI: Sugli effetti della tiroidectomia nel cane. Arch. per le scienze med. Vol. 14 u. 15. 1890. — TRAINA: Ricerche sperimentali sul sistema nervoso degli animali tireoprivi. Policlinico 1898. — TRAUTMANN (1): Hypophyse und Thyreoidektomie. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 18. 1916. — TRAUTMANN (2): Zur Frage der Änderung des histologischen Aufbaus der Thyreoidea, Parathyreoidea und Gland. thyreoideae accessoriae nach teilweisem oder gänzlichem Ausfall der Schilddrüsenfunktion. Virchows Arch. Bd. 228. 1920. — TRAUTMANN (3): Anatomie und Histologie der Epiphysis cerebri thyreoopriver Ziegen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 94. 1925. — TRAUTMANN (4): Die Milchdrüse thyreoopriver Ziegen. Pflügers Arch. f. die ges. Physiol. Bd. 177. 1919. — UNGER: Beiträge zur Pathologie und Klinik der Neugeborenen. Wien. med. Wochenschr. 1912. S. 901. — UNNA: Histopathologie der Hautkrankheiten. Orth's Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie. Berlin 1894. Münch. med. Wochenschr. 1896. Nr. 25. Vereinsber. — VALLILLO: Sulle modificazioni anatomiche dell' ipofisi degli animali stiroidati. Boll. dell' istit. sieroterap. Milanese n. 4. 1920. Ref.: Pathologica, Vol. 14. Nr. 316. 1922. — VAQUEZ: Resultat der Blutuntersuchung zweier Kinder mit myxödematöser Idiotie. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 9. S. 732. 1898. — VASSALE und BERNARDINI: Ein Fall von Myxödem mit Sektion. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 5. Nr. 10. 1891. — VEIL: Über das Verhalten der genitalen Funktionen beim Myxödem des Weibes. Arch. f. Gynäkol. Bd. 107. 1918. — VEIL (2): Verhalten der genitalen Funktionen beim Myxödem des Weibes. Arch. f. Gynäkol. Bd. 107. 1917. — VEILLON: Contribution à l'étude de la formation du col et de la thyroidectomie. Thèse de Toulouse 1897. — VIGUIER: Contribution à l'étude des correlations histologiques entre la thyroide, les parathyroides et l'hypophyse. Thèse d'Alger 1911. — VINCENT and ARNASON: The relationship between thyroid and parathyroids. Endocrinology. Vol. 4. 1920. — VINCENT and JOLLY (1): Function of thyroid and parathyroid glands. Journ. of physiol. Vol. 32. 1904. — VINCENT and JOLLY (2): Further observation upon the functions of thyroid and parathyroid glands. Journ. of physiol. Vol. 34. 1906. — VIRCHOW: Über Myxödema. Berlin. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 8. — VOGT: Die mongoloide Idiotie. Klin. Jahrb. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 1906. Nr. 3. — WALBAUM: Untersuchungen über die Epithelkörperchen beim Kaninchen.

Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 12. 1903. — WAGNER v. JAUREGG: Myxödem und Kretinismus. Handb. d. Psychiatrie. 2. Abt. Leipzig u. Wien. 1912. — WALTER: Einfluß der Schilddrüse auf die Regeneration der peripheren markhaltigen Nerven. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 38. 1910. — WEGELIN (1): Über die Ossifikationsstörungen beim endemischen Kretinismus und Kropf. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1916. Nr. 20. — WEGELIN (2): Zur Kenntnis der Kachexia thyreopriva. Virchows Arch. Bd. 254. 1925. — WEST (1): A case of myxoedema with autopsy. Boston med. a. surg. journ. 24. April 1884. — WEST (2): A case of arrested development of the thyroid gland associated with dwarfism and great obesity. Journ. of anat. Vol. 57. 1923. — WEYGANDT: Sporadisches Myxödem. Berlin. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 46. Vereinsber. — WHITWELL: The nervous element in myxoedema. Brit. med. journ. 1892. I. p. 430. — WIELAND: Über hypothyreotische Konstitution und über frühzeitig erworbene Athyreose. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 4. 1912. — ZESAS: Über den physiologischen Zusammenhang zwischen Milz und Schilddrüse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 31. — ZIETZSCHMANN: Ein Beitrag zum Studium der Folgen der Schilddrüsenexstirpation. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 19. 1908. — ZONDEK: Das Myxödemherz. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 43 u. 1919. Nr. 25. — ZUCKERMANN: Über einen Hypophysenbefund bei Schilddrüsenaplasie. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 14. 1913. — ZOEPFEL: Familiäres kongenitales Myxödem. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 36. 1923.

Der Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen. (Abschnitt 32.)

ABELIN und JAFFÉ: Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der proteino-genen Amine III. Biochem. Zeitschr. Bd. 102. 1920. — ADLER: Über Beziehungen des Thymus zur Schilddrüse und zum Wachstum. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 32. Vereinsber. — ALAMARTINE: Le goître exophtalmique et son traitement chirurgical. Thèse de Lyon 1910. — AOYAGI: Studien über die Veränderungen des sympathischen Nervensystems, insbesondere der Neurofibrillen bei Morbus Basedowii. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 42. 1911. — ARAN (1): De la nature et du traitement de la maladie de Basedow. Arch. gén. de méd. 1861. — ARAN (2): Bull. de l'acad. de méd. Tome 26, p. 123. — ASHER: Die Wirkungen des Schilddrüsenhormons. Therap. Halbmonatsh. Bd. 34. 1920. — ASHER und FLACK: Nachweis der Wirkung eines inneren Sekretes der Schilddrüse und die Bildung desselben unter dem Einfluß der Nerven. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24. 1910. — ASHER und v. RÖDT: Die Wirkungen von Schilddrüsen- und Nebennierenprodukten und die sekretorische Innervation der Schilddrüse. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26. 1912. — ASKANAZY: Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. Arch. f. klin. Med. Bd. 61. 1898. — BALLET: Gigantisme et goître exophtalmique. Arch. de neurol. Tome 19. 1905. — BALLET et ENRIQUEZ: Corps thyroïde et maladie de Basedow. Sem. méd. 1895. p. 329. — BARKON: Das gleichzeitige Auftreten von Basedow und Tabes. Boston. med. journ. 1914. Nr. 75. — BARTEL und HERRMANN: Über die weibliche Keimdrüse bei Anomalie der Konstitution. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 33. 1911. — BARUCH (1): Zur experimentellen Erzeugung des Morbus Basedowii. Zentralbl. f. Chirurg. 1912. Nr. 10. — BARUCH (2): Über Dauerresultate operativer und konservativer Therapie bei Morbus Basedowii. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 75. 1911. — BASCH: Die Beziehung des Thymus zur Schilddrüse. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 12. 1912. — BAUER, I.: Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1921. — BECK, C.: Die Bedeutung der verschiedenen Formen von Hypertrophie der Schilddrüse, mit besonderer Berücksichtigung der Basedowschen Krankheit. New York med. journ. 1910. Nr. 19. Ref.: Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 35. — BENDA: Pathologische Anatomie der Hypophyse. Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems von FLATAU, JAKOBSON und MINOR. Berlin 1904. — BERESOW: Weitere Beobachtungen über die Bedeutung der Labilität der Lymphozytose für die Prognose bei Morbus Basedow. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 135. 1925. — BERGEL (1): Die Lymphozytose. Berlin 1921. — BERGEL (2): Die Lymphozytose, ihre experimentelle Begründung und biologisch-klinische Bedeutung. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 34. — BIALOKUR: Basedowsymptome als Zeichen einer tuberkulösen Infektion. Zeitschr. f. Tuberkulose. Bd. 16. 1910. — v. BIALY: Morbus Basedowii mit Thymuspersistenz. Inaug.-Diss. Greifswald 1911. — BIERMER: In Eulenburg-Ziemssens Handb. Bd. 12. 1875. — BIRCH-HIRSCHFELD und INOUE: Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Thyreoidin-Amblyopie. Arch. f. Ophth. Bd. 61. 1905. — BIRCHER, E. (1): Zur Wirkung der Thyreoidintabletten auf das normale Knochenwachstum. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 91. 1910. — BIRCHER, E. (2): Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 15, I. 1911. — BIRCHER, E. (3): Zur Pathologie des Thymus III. Experimenteller Morbus Basedowii und Beziehung der Thymus zur Schilddrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 182. 1923. — BIRNBAUM, R.: Die Basedowsche Krankheit und das Geschlechtsleben des Weibes. Ergebn. d. Geburtsh. u. Gynäkol. 1911. Bd. 4, S. 1. — BLANK: Blutbefunde bei Hyperthyreose und Struma.

Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 132. 1920. — BLUMENTHAL: Über den Einfluß der Schilddrüse auf das Blut. Fol. haematol. Bd. 9. 1910. — BORT: Über die Komplikation des Morbus Basedowii durch Status lymphaticus. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 1. 1907. — BOOTHBY: Adenoma of the thyroid with hyperthyroidism (Thyrototoxic adenoma). Endocrinology. Bd. 5. 1921. — BORCHARDT: Über das Blutbild bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion und seine Beziehungen zum Status thymico-lymphaticus. Arch. f. klin. Med. Bd. 106. 1912. — BRANDT: Über die Beziehungen zwischen Morbus Basedowii und Tuberkulose. Inaug.-Diss. Jena 1914. — v. BRANDENSTEIN: Basedowsymptome bei Lungentuberkulose. Berlin. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 39, S. 1840. — BREITNER: Problemstellung beim Morbus Basedowii. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 35. 1922. — BRISAUD et RENAULT: Corps thyroïde et maladie de Basedow. Sem. méd. 1895. p. 326. — BRISTOWE: Case of ophthalmoplegia complicated with various other affections of the nervous system. Brain 1886. — BÜHLER: Lymphozytose bei Morbus Basedowii und Basedowoid. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 19. — BURGET: Attempts to produce experimental thyroid hyperplasia. Amer. Journ. of Physiol. Vol. 44. 1917. — BUSCHAN: Die Basedowsche Krankheit. Leipzig und Wien 1894. — DEL CAMPO: Fortgesetzte Untersuchungen über eine neue Funktion des inneren Sekretes der Thymusdrüse. Zeitschr. f. Biol. Bd. 68. 1918. — CANNON, BINGER and FRITZ: Experimental Hyperthyroidism. Amer. Journ. of Physiol. Vol. 36. 1914—15. — CAPELLE: Über die Beziehungen des Thymus zum Morbus Basedow. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 58. 1908. — CAPELLE und BAYER: Thymus und Schilddrüse in ihren wechselseitigen Beziehungen zum Morbus Basedowii. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 86. 1913. — CARO: Blutbefunde bei Morbus Basedowii und bei Thyreoidismus. Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 39. — CEELEN: Über Herzvergrößerungen im frühen Kindesalter. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 9. — CHARCOT: Maladie de Basedow. Gaz. hebdomad. 1859 u. 1889. — CHRUSTALEW: Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen in einigen inneren Organen beim Morbus Basedowii. Russki Wratsch 1913. Nr. 1. Ref.: Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 29. — CHVOSTEK (1): Morbus Basedowii und die Hypertyreosen. Berlin 1917. — CHVOSTEK (2): Das konstitutionelle Moment in der Pathogenese des Morbus Basedowii. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 1. 1913. — CHVOSTEK (3): Pathogenese des Morbus Basedowii. Wien. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 7. — CIUFFINI: Contributo alla patologia del morbo di Basedow. Il Policlinico. Sez. med. Vol. 13. 1906. — COENEN: Die Basedowsche Krankheit. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 51. — COMTE: Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 23. 1898. — CORDS: Injektion von Thyroideaextrakt bei graviden Kaninchen. Inaug.-Diss. Berlin 1913. — CORONEDI: Rapporto fra tiroide e reni. Boll. scienze med. Vol. 80. 1904. Zitiert nach BIEDL. — COSTA: Tuberculose inflammatoire. Goîtres d'origine tuberculeux. Thèse de Lyon 1905. — COURRIER: Action de l'ingestion de corps thyroïde sur la glande germinative mâle. Compt. rend de la soc. de biol. Tome 85, 1921. — CRAMER and KRAUSE: Carbohydrate metabolism in its relation to the thyroid gland. Proc. of the royal soc. Ser. B. Vol. 86. 1913. Zitiert nach BIEDL. — DELIUS: Ein Fall von Morbus Basedowii. Inaug.-Diss. Kiel 1901. — DIÉNOT: De la glycosurie dans la maladie de Basedow. Thèse de Lyon. 1898. — DIETRICH: Die Störungen des zellulären Fettstoffwechsels. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 13. Ab. 2. 1909. — DINKLER (1): Über den klinischen Verlauf und die pathologisch-anatomischen Veränderungen eines schweren, durch Hemiplegie, bulbäre und psychische Störungen ausgezeichneten Falles von Basedowscher Krankheit. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenheilk. Bd. 33. 1900. — DINKLER (2): Zur Pathologie und Therapie der Basedowschen Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 21. — DRUMMOND: On some of the symptoms of Graves' disease. Brit. med. Journ. May 1887. — DUBOIS: Über das Zusammenwirken von Milz, Schilddrüse und Knochenmark. Biochem. Zeitschr. Bd. 82. 1917. — DUMAS: Tuberculose inflammatoire, goître exophtalmique d'origine tuberculeux. Thèse de Lyon 1907. — EBSTEIN: Zitiert bei EULENBURG. Ziemssens Handb. Bd. 12. 1875. — EDMUNDS (1): Observations and experiments on the pathology of Graves' disease. Transact. of the pathol. soc. of London. 1895. — EDMUNDS (2): Pathology of Graves disease. Brit. med. Journ. 1895. May. — EGER: Beitrag zur Pathologie des Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wochenschr. 1880. — EHRHARDT: Morbus Basedowii. Krankheiten der Schilddrüse von v. EISELSBERG. Dtsch. Chirurg. 1901. — EHRICH: Klinische und anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 28. 1900. — EIGER: Der biologische Nachweis der inneren Sekretion der Schilddrüse im Blute der Schilddrüsenvere sowie auch in der Blutbahn der Basedowkranken. Zeitschr. f. Biol. Bd. 67. 1917. — ERDHEIM: Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyroidea. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 33. 1903. — ERDHEIM und STUMME: Über die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 46. 1909. — ETIENNE et RÉMY: Influence sur la gestation des extraits thyroïdiens et hypophysaires chez le lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 72. 1912. — EULENBURG: Basedowsche Krankheit.

Enzyklopädie der ges. Heilk. 1891. I. — EULENBURG und GUTTMANN: Die Pathologie des Halsymphathikus. Berlin 1873. — EWING: The pathological anatomy of the thyroid gland in Graves' disease. Proc. of the New York pathol. soc. Vol. 6. 1906. — FAHR (1): Histologische Befunde an Kropfherzen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 27. 1916. — FAHR (2): Zur Frage des Kropfherzens und der Herzveränderungen bei Status thymico-lymphaticus. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Bd. 18. 1921. — FAHR und KUHLE: Zur Frage des Kropfherzens und der Herzveränderungen bei Status thymico-lymphaticus. Virchows Arch. Bd. 233. 1921. — FALTA, NEWBURGH und NOBEL: Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. IV. Überfunktion und Konstitution. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72. 1911. — FARNER: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii mit besonderer Berücksichtigung der Struma. Virchows Arch. Bd. 143. 1896. — FARRANT: Hyperthyroidism, its experimental production in animals. Brit. med. journ. 1913. Nr. 2760. — FILEHNE: Zur Pathologie der Basedowkrankheit. Sitzungsber. d. phys.-med. Sozietät. Erlangen 1879. — FISCHER, W.: Histologische Untersuchungen über den Fettgehalt der Nieren unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 49. 1910. — FÖLDES: Funktionsstörungen der Schilddrüse und durchschnittliches Volumen der roten Blutkörperchen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100. 1924. — FOURNIER et OLIVIER: Note sur un cas de goître exophthalmique etc. Gaz. hebdomadaire. — FRANKE: Über die Ovarialfunktion bei Morbus Basedowii. Gynäkol. Rundschau. Jg. 7. — FRAENKEL, A.: Über den Gehalt des Blutes an Adrenalin bei chronischer Nephritis und Morbus Basedowii. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60. 1909. — FRAENKEL, E.: Diskussion über Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 27. S. 1291. — FUKUSHI und EGUCHI: Beziehungen der regressiven Veränderungen der Schilddrüse zu den verschiedenen Krankheiten. Verhandl. d. jap. pathol. Ges. Bd. 13. 1923. — GARRÉ: Über Thyrektomie bei Basedow. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chirurg. 1911. — GEBELE: Über die Thymuspersistenz beim Morbus Basedowii. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 70. 1910. — GEIGEL: Die Basedowsche Krankheit. Würzburger med. Zeitschr. 1866. — GELLIN: Die Thymus nach Exstirpation, bzw. Röntgenbestrahlung der Geschlechtsdrüsen. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 8. 1910. — GIERKE: Die Persistenz und Hypertrophie der Thymusdrüse bei Basedowscher Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 16. — GILBERT et CASTAIGNE: Infection thyroïdienne et goître exophthalmique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1899. — GLEY: Action cardiovasculaire des extraits du corps thyroïde. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 13. 1911. — GLEY et CLÉRET: Action cardiovasculaire du sérum sanguin des malades atteints de goître exophthalmique. Arch. de physiol. et de pathol. gén. Tome 13. 1911. — GOETSCH: Functional significance of mitochondria in toxic thyroid adenomata. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 27. 1916. — GOODHART: Exophthalmic goiter with enlargement of thymus. Transact. of the pathol. soc. of London. Vol. 25. 1874. — GOODPASTURE: Myocardial necrosis in hyperthyroidism. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 76. Nr. 23. 1921. — GOORMAGHTIGH: Phagocytosis in toxic goiter. Endocrinology. Vol. 8. 1924. — GORDON und v. JAGIĆ: Über das Blutbild bei Morbus Basedowii und Basedowoid. Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 46. — GOTTLIEB: Experimentelles zur Theorie des Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 47. — v. GRAFF und NOVAK: Basedow und Genitale. Arch. f. Gynäkol. Bd. 102. 1914. — GRAUPNER: Nierenerkrankung bei Basedowscher Krankheit (thyreogene Nephritis). Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1695. — GREENFIELD: Some diseases of the thyroid gland. Brit. med. journ. 1893. p. 1260. — GRUMME: Zur Theorie von Morbus Basedowii, Myxödem, Kretinismus und Gebirgskropf. Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 16. — GUDERNATSCH: Feeding experiments on rat. Americ. journ. of physiol. Bd. 36. 1915. — GUILLEBEAU: Die pathologische Anatomie des Morbus Basedowii. Virchows Arch. Bd. 226. 1919. — v. HABERER (1): Thymusreduktion und ihre Erfolge. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 27. 1914. — v. HABERER (2): Zur Frage der therapeutischen Mißerfolge bei Morbus Basedowii. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 1. — v. HABERER (3): Weitere Erfahrungen über Thymusreduktion bei Basedow und Struma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 105. 1914. — v. HABERER (4): Basedow und Thymus. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32. 1920. — v. HABERER (5): Zur klinischen Bedeutung der Thymusdrüse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 109. 1917. — HABERSHUN: Exophthalmic goiter, heart disease, jaundice, death. Lancet. 1874. I. — HAEBERLIN: Schwangerschaft mit Morbus Basedowii, vorzeitige Lösung der normalsitzenden Plazenta. Zentralbl. f. Gynäkol. 1890. S. 457. — HAEMIG: Anatomische Untersuchungen über Morbus Basedowii. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 55. 1897. — HAGEN: Biologie der Schilddrüse. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 19. 1915. — HAMMA: Über Morbus Basedowii. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1907. — HAMMAR: Mikroskopische Analyse der Thymus in 21 Fällen von Basedowscher Krankheit. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 104. 1917. — v. HANSEMANN: Schilddrüse und Thymus bei der Basedowschen Krankheit. Berlin. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 44 a. — HART (1): Die Bedeutung der Thymus für Entstehung und Verlauf des Morbus Basedowii. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 104. 1914. — HART (2): Über Thymus persistens und apoplektiformen Thymustod

nebst Bemerkungen über die Beziehungen der Thymushyperplasie zur Basedowschen Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 13 u. 14. — HART (3): Über die Basedowsche Krankheit. Med. Klinik. 1915. Nr. 14. — HASHIMOTO: The heart in the experimental hyperthyroidism with special reference to its histology. Endocrinology. Vol. 5. 1921. — HATEGAN: Blutbild bei Morbus Basedowii und Kropf. Orvosi Hetilap. 1913. Nr. 1. Ref.: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 12. — HEDINGER: Über Beziehungen zwischen Status lymphaticus und Morbus Addisonii. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 1. 1907. — HELLWIG (1): Die Hyperthyreosen. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 13. — HELLWIG (2): Die Hyperthyreosen leichteren Grades. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 125. 1922. — HEWITT: The effect of administration of small amounts of thyroid gland on the size and weight of certain organs in the male white rat. Quart. Journ. of exp. physiol. Vol. 12. 1920. — HEZEL: Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 4. 1893. — HILDEBRAND: Erfahrungen und Studien über die Basedowsche Krankheit und ihre operative Behandlung. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 111. 1919. — HIRSCHLAF: Zur Pathologie und Therapie des Morbus Basedowii. Dtsch. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36. 1898. — HOEDEMAEKER: Atrophie der weiblichen Geschlechtsteile bei Morbus Basedowii. Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 15, S. 160. 1891. — HOENNICKE: Über das Wesen der Osteomalazie und seine therapeutischen Konsequenzen. Abhandl. a. d. Geb. d. Nerven- u. Geisteskrankh. von HOEHE. Bd. 5. 1905. — HOFSTÄTTER: Rolle der Hypophyse beim Morbus Basedowii. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 31. 1919. — HOHLBAUM: Beiträge zur Kenntnis der Epithelkörperchenfunktion. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 53. 1912. — HOLMGREN: Über den Einfluß der Basedowschen Krankheit und verwandter Zustände auf das Längenwachstum. Leipzig 1909. — HOLST: Kohlehydratstoffwechsel und Pankreas bei Morbus Basedowii. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 31. — HOLST (2): Untersuchungen über die Pathogenese des Morbus Basedowii (der Thyreosen). Stockholm und Kristiania 1923. — HOLST (3): Der latente Basedow. Schweiz. med. Wochenschrift 1923. Nr. 6. — HOOGENBOOM: Klinisch-anatomisch-enderzoek over Schildklier-vergrooting (Krop) in Utrecht en omstreken. Inaug.-Diss. Utrecht 1924. — HOFFENGÄRTNER: Über Morbus Basedowii. Inaug.-Diss. Würzburg 1889. — HÜBSCHMANN: Zur Pathologie des Morbus Basedowii. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 21. 1910. — HUFNAGEL: Basedow im Anschluß an tuberkulöse Erkrankungen. Münch. med. Wochenschrift. 1908. Nr. 46. — HUISMANS: Über streifenförmige Nephritis nach Basedow. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 20. — INGIER und SCHMORL: Über den Adrenalinegehalt der Nebennieren. Arch. f. klin. Med. Bd. 104. 1911. — JOFFROY et ACHARD: Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie de Basedow. Arch. de méd. exp. Tome 5. 1893. — JOHNSTONE: A case of exophthalmos with mania. Journ. of mental science. 1884. — ISRAËLSON: Die Wirkung von Extrakten der Hypophyse und Schilddrüse auf die Leukozyten produzierenden Organe. Inaug.-Diss. Königsberg 1914. — IVERSEN: Das Verhalten der Glandulae parathyreoideae bei Struma und Basedow. Habil.-Schr. Kopenhagen 1911. (Dänisch.) — KAESS: Untersuchungen über die Viskosität des Blutes bei Morbus Basedowii. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 83. 1912. — KAKEHI: Fortgesetzte Untersuchungen über die Wirkungsweise von Schilddrüsensekret auf das überlebende Herz von normalen und schilddrüsenlosen Tieren. Zeitschr. f. Biol. Bd. 67. 1920. — KAPPS: Über Lymphozytose des Blutes bei Basedow und Struma. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 21. 1910. — KATO (1): Innersekretorische Organe bei Morbus Basedowii. Verhandl. d. japan. pathol. Ges. 10. Tagung. 1920. — KATO (2): Befunde der endokrinen Organe bei der Basedowschen Krankheit. Verhand. d. jap. pathol. Ges. 11. Tagung. 1921. — KEDZIOR und ZANETOWSKI: Zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. Neurol. Zentralbl. Bd. 20. 1901. — KLEINWÄCHTER, L. (1): Wie ist der Genitalbefund bei Morbus Basedowii? Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 16. S. 144. 1889. — KLEINWÄCHTER, L. (2): Das Verhalten der Genitalien bei Morbus Basedowii. Zentralbl. f. Gynäkol. 1892. Nr. 10, S. 181. — KLIEN: Über die Bedeutung der bei Morbus Basedowii im Zentralnervensystem nachgewiesenen pathologisch-anatomischen Befunde. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 25. 1904. — KLOSE (1): Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Basedowschen Krankheit. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 102. 1916. — KLOSE (2): Morbus Basedowii durch sekundäre Tumoren der Schilddrüse. Beobachtungen bei Hypernephrommetastasen in der Schilddrüse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 134. 1925. — KLOSE und HELLWIG: Der thymogene Basedow. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis des Altersbasedow. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 128. 1924. — KLOSE, LAMPÉ und LIESEGANG: Die Basedowsche Krankheit, eine chirurgisch-experimentelle und biologische Studie. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 77. 1912. — KNAUS: Die Beziehungen der Schilddrüse zu den weiblichen Genitalorganen und zur Schwangerschaft. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 131. 1924. — KNIGHT: Exophthalmic goiter. Boston med. and surg. Journ. 1868. — KOCH: Über Status thymicolymphaticus. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. S. 1012. — KOCHER, A. (1): Über Morbus Basedowii. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 9, S. 139. 1901. — KOCHER, A. (2): Ergebnisse histologischer und chemischer Untersuchungen von 160 Basedowfällen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 92. 1910.

- KOCHER, A. (3): Die histologischen und chemischen Untersuchungen der Schilddrüse bei Morbus Basedowii und ihre Beziehungen zur Funktion der Drüse. *Virchows Arch.* Bd. 208. 1912. — KOCHER, A. (4): Über Basedowsche Krankheit und Thymus. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 105. 1914. — KOCHER, A. (5): Neuere Untersuchungen der Schilddrüse bei Basedow und Hyperthyreoidismus. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 95. 1910. — KOCHER, TH. (1): Über Basedowsche Krankheit. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 96. 1911. — KOCHER, TH. (2): Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowii. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 87. 1908. — KOCHER, TH. (3): Über Jodbasedow. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 92. 1910. — KÖPPEN: Über Knochenkrankungen bei Morbus Basedowii. *Neurol. Zentralbl.* Bd. 11. 1892. — KOSTLIVY: Über chronische Thyreotoxikosen. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 21. 1910. — KOTTMANN: Kolloidchemische Untersuchungen über Schilddrüsenprobleme. *Schweiz. med. Wochenschr.* 1920. Nr. 30. — KOTTMANN und LIDSKY: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Schilddrüse. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 71. 1910. — KRASNOGORSKI: Ein Beitrag zum Studium der kongenitalen Strumen. *Virchows Arch.* Bd. 213. 1913. — KRAUS, E. (1): Das Kolloid der Schilddrüse und Hypophyse beim Menschen. *Virchows Arch.* Bd. 218. 1914. — KRAUS, E. (2): Zur Pathologie der basophilen Zellen der Hypophyse. *Virchows Arch.* Bd. 247. 1923. — KRAUS, FR.: Die Pathologie der Schilddrüse. Ref.: *Kongr. f. inn. Med.* 1906. — KRAUS und FRIEDENTHAL: Über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1908. — KURIYAMA: The influence of thyroid feeding upon carbohydrate metabolism. *Americ. Journ. of physiol.* Vol. 43. 1917. — LAMPÉ: Die Blutveränderungen des Morbus Basedowii im Lichte neuerer Forschung. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1912. — LANDAU (1): Nebenniere und Fettstoffwechsel. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1913. Nr. 12. — LANDAU (2): Pathologische Histologie der Basedowstruma. *Münc. med. Wochenschr.* 1911. S. 1213. — LANDSTRÖM: Morbus Basedowii. *Stockholm 1907.* — LEDOUX: La lymphozytose des thyreotoxicoses. *La Provence méd.* 1912. Nr. 2. — LENZ: Über dominante geschlechtsbegrenzte Vererbung und die Erbllichkeit der Basedowdiathese. *Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie.* Bd. 13. 1918—21. — LÉVY: Basedowsymptome bei Lungentuberkulose. *Münc. med. Wochenschr.* 1910. — LEWIS: The pathological anatomy of exophthalmic goiter. *Surg., gynecol. a. obstetr.* Vol. 3. 1906. — VAN LIER: Blutuntersuchungen bei Basedow. *Brun. Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 69. 1910. — LOBENHOFER: Beiträge zur Lehre der Sekretion in der Struma. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 20. 1909. — LOEWY und ZONDEK: Morbus Basedowii und Jodtherapie. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921. Nr. 46. — LUBARSCH (1): Die Bedeutung der Schilddrüse und ihrer Erkrankungen für den Organismus. *Jahresk. f. ärztl. Fortbild.* 1912. Nr. 1. — LUBARSCH (2): Über die Schilddrüsenveränderungen bei Morbus Basedowii. *Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte. Pathol.-anat. Sekt.* 1895. — MAC CALLUM: The pathological anatomy of exophthalmic goitre. *Bull. of Johns Hopkins hosp.* Vol. 16. 1905. — MAC CALLUM (2): The pathology of exophthalmic goitre. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Oktober 1907. — MANNHEIM: Der Morbus Gravesii. *Berlin 1894.* — MANSFELD: Blutbildung und Schilddrüse. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 152. 1913. — MARAÑÓN (1): Status thymicolymphaticus, die Kochersche Formel und endokrinische Affektionen. *Bol. de la sociedad espan. de biol.* 1911 (spanisch). — MARAÑÓN (2): Le facteur émotionnel dans la pathogénie des états hyperthyroïdiens. *Ann. de méd.* Tome 9. 1921. — MARIE, P.: Contribution à l'étude et au diagnostic des formes frustes de la maladie de Basedow. Thèse de Paris 1883. — MARIE et MARINESCO: Coincidence du tabes et de la maladie de Basedow. *Rev. neurol.* Tome 1. 1893. — MARIMON: Theoretischer und experimenteller Beitrag zu einer neuen Theorie der Basedowschen Krankheit. *Berlin. klin. Wochenschrift* 1913. Nr. 28. — MARINE und LENHART: Pathological anatomy of exophthalmic goiter. *Arch. of int. med.* Vol. 8. 1911. — MARINE, ROGOFF and STEWART: Effect of phrenic-sympathetic union on thyroid. *Americ. Journ. of physiol.* Vol. 45. 1918. — MARKHAM: Affection of the heart with enlarged thyroid and thymus glands and prominence of the eyes. *Transact. of the pathol. soc. of London.* Vol. 9. 1885. — MASSUR: In welchen Beziehungen stehen Schilddrüsenveränderungen zur Entstehung und zum Verlauf der chronischen Lungentuberkulose. *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose.* Bd. 38. 1918. — MATTI (1): Über die Kombination von Morbus Basedowii mit Thymushyperplasie. *Dtsch. Zeitschr. f. Chir.* Bd. 116. 1912. — MATTI (2): Die Beziehungen der Thymus zum Morbus Basedowii. *Berlin. klin. Wochenschrift* 1914. Nr. 28 u. 29. — MATTIESEN: Ein Beitrag zur Pathologie, pathologischen Anatomie und chirurgischen Behandlung des Morbus Basedowii. *Inaug.-Diss.* Erlangen 1896. — MELCHIOR (1): Die Beziehungen der Thymus zur Basedowschen Krankheit. *Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 15. 1912. — MELCHIOR (2): Die Basedowsche Krankheit. *Ergebn. d. Chirurg. u. Orthop.* Bd. 1. 1910. — MELCHIOR (3): Ist der postoperative Basedowtod ein Thymustod? *Berlin. klin. Wochenschr.* 1917. Nr. 35. — MELCHIOR (4): Über den heutigen Stand des Basedowproblems in Theorie und Praxis. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1921. Nr. 50 u. 51. — MENDEL: Zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1892. Nr. 5. — MESSERLI: Das Verhalten des weißen Blutbildes bei normalen, schilddrüsenlosen und milzlosen Tieren unter Einwirkung von Sauerstoffmangel.

Biochem. Zeitschr. Bd. 97. 1919. — MOEBIUS (1): Die Basedowsche Krankheit. Nothnagels Handbuch. Bd. 22. 1906. — MOEBIUS (2): Über Morbus Basedowii. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 1. 1891. — MOEVES: Die chronische Lymphozytose im Blutbild als Zeichen konstitutioneller Minderwertigkeit. Arch. f. klin. Med. Bd. 120. 1916. — MONTEROSSO: L'azione del digiuno e del estratto secco di tiroide sulla struttura dell' epithelo seminifero del topo. Arch. de biol. Vol. 28. 1913. — MOORE: Exophthalmic goiter. Med. press and circul. Dublin 1866. — MORI (1): Über das Auftreten thyreotoxischer Symptome bei Geschwulstmetastasen in der Schilddrüse. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 12. 1913. — MORI (2): Experimentelle Beiträge zur Erzeugung von thyreotoxischen Symptomen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 16. 1915. — MORONE: Ricerche ematologiche nelle affezioni della tiroidea. Rif. med. 1910. Nr. 30. — MÜLLER, Fr.: Beiträge zur Kenntnis der Basedowschen Krankheit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 51. 1893. — MÜLLER, H.: Eine neue Funktion des inneren Sekretes der Thymusdrüse. Zeitschr. f. Biol. Bd. 67. 1917. — MÜLLER, L. R.: Beiträge zur Histologie der normalen und der erkrankten Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 19. 1896. — MÜLLER, P.: Die Krankheiten des weiblichen Körpers in ihren Wechselbeziehungen zu den Geschlechtsfunktionen. Stuttgart: 1888. — MURRAY (1): Lecture on exophthalmic goiter. Brit. med. journ. 1905. p. 1245. — MURRAY (2): Thyroid secretion as a factor in exophthalmic goiter. Brit. med. journ. 1893. S. 677. — NEISSER, E.: Über Jodbehandlung bei Thyreotoxikose. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 20. — NOVAK, J.: Die Bedeutung des weiblichen Genitale für den Gesamtorganismus usw. Nothnagels spez. Pathol. u. Therap. Suppl.-Bd. 1. 1912. — O'CONNOR: Über Adrenalinbestimmung im Blute. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 27. — OEHLER: Über das histologische Bild der Basedowstruma in seinem Verhältnis zum klinischen Bild der Basedowschen Krankheit, zugleich Beitrag zur Kasuistik der Tuberkulose der Basedowstruma. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 83. 1913. — OPPENHEIM: Komplikation von Basedowscher und Addisonscher Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1887. Nr. 25. — ORD: Report of the myxoedema committee. Transact. of the chirurg. soc. of London. Vol. 20. 1888. — ORTNER: Über Morbus Basedowii. Wien. med. Wochenschr. 1915. Nr. 1. — OSWALD (1): Über den Morbus Basedowii. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1912. Nr. 30. — OSWALD (2): Die Schilddrüse und ihre Rolle in der Pathologie. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1913. Nr. 22. — OSWALD (3): Die Beziehungen der Schilddrüse zum Nervensystem. Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatr. Bd. 12, 1923. — OTTO: Struma bei Morbus Basedowii. Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen. Bd. 7, 1911. — PARHON (1): Note sur la réaction de la moelle osseuse dans l'hyperthyroïdie expérimentale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 71. 1911. — PARHON (2): Sur la teneur en glycogène du foie et du muscle chez les animaux traités par des préparations thyroïdiennes. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 15. 1913. — PARODI: Sulla ipertrofia e iperplasia del paraganglio surrenale dell' uomo. Arch. per le scienze med. Vol. 34. 1910. — PÄSSLER: Beitrag zur Pathologie der Basedowschen Krankheit. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 14. 1905. — PAUL: Über die Basedow-Krankheit. Berlin. klin. Wochenschr. 1865. Nr. 27. — PETER-LANCE-REAU: Note pour servir à l'histoire du goître exophthalmique. Gaz. hebdomad. 1864. — PETTAVEL (1): Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 116. 1912. — PETTAVEL (2): Weiterer Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 27. 1914. — PFEIFFER: Über Kropfverpflanzung und experimentellen Basedow. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 24. — PINARD: De l'expression sympathique appelé goître exophthalmique dans ses rapports avec la fonction de reproduction chez la femme. Ann. de gynéc. et obstetr. 1909. p. 257. — PIRERA: Sui rapporti tra tiroide e pancreas. Giorn. int. delle scienze med. 1905. Nr. 1. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 16. 1905. — PLETNEW: Über das Basedowsyndrom, eintretend mit akuten, infektiösen Thyreoiditiden und Strumitiden. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 80. 1914. — PLUMMER: The clinical and pathological relationships of hyperplastic and non hyperplastic goiter. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 61, 1913. — POENSGEN: Wechselbeziehungen zwischen Thymus, Thyroidea und lymphatischem System. Med. Klinik. 1913. Nr. 33. — PONCET et LÉRICHE (1): Tuberculose inflammatoire à forme néoplasique. Bull. de l'acad. de méd. Tome 55. 1906. — PONCET et LÉRICHE (2): Tuberculose inflammatoire et corps thyroïde. Gaz. des hôp. civ. et milit. 30 décembre 1909. — PORRINI: Osservazioni sulla reazione dell' midollo osseo nell' ipertiroidismo sperimentale. La Clin. med. ital. Vol. 51. 1912. Zit. nach BIEDL. — PRIBRAM: Zur Thymusreduktion bei der Basedowschen Krankheit. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 114. 1920. — PRYM: Die Lokalisation des Fettes im System der Harnkanälchen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 5. 1910. — PULAY: Thyreoidismus und Morbus Basedowii als eine Form der traumatischen Neurose. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 88. 1919. — DE QUERVAIN (1): Die akute, nicht eitrige Thyreoiditis und die Beteiligung der Schilddrüse an akuten Intoxikationen und Infektionen überhaupt. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Suppl.-Bd. 2. 1904. — DE QUERVAIN (2): Zur pathologischen Physiologie der verschiedenen Kropfformen und ihrer Einwirkung auf das biologische Verhalten des Blutes.

Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 1. — RAAB und TERPLAN: Morbus Basedowii mit subakuter Leberatrophy. Med. Klinik. 1923. Nr. 33/34, S. 1154. — RABEJAC: Du goître exophthalmique. Thèse de Paris 1869. — RAUTMANN (1): Schilddrüse und Basedowsche Krankheit. Med. Klinik 1921. Nr. 22 u. 23. — RAUTMANN (2): Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Basedowsche Krankheit. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 28. 1914. — v. RECKLINGHAUSEN: Über Morbus Basedowii. Dtsch. Klinik 1863. — REINHARD: Die Sympathikus-Ganglion-Exstirpation bei Morbus Basedowii. Dtsch. Zeitschrift f. Chirurg. Bd. 180. 1923. — REINHART: Über Kombination von Krebs und Kropf mit Tuberkulose. Virchows Arch. Bd. 224. 1917. — REIST: Über chronische Thyreoiditis. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 28. 1922. — REITH: Exophthalmus, enlargement of thyroid gland. Med. times and gaz. 1865. — REVILLIOD: Le thyroïdisme et le thyroprotéidisme et leur équivalents pathologiques. Rev. méd. de la Suisse romande. 1895. Nr. 8. — RIBBERT: Die Basedowstruma. Virchows Arch. Bd. 219. 1915. — RICHARDSON: Wirkung innerer Sekrete, insbesondere von Schilddrüsensekret und Adrenalin, auf das überlebende Säugtierherz. Zeitschr. f. Biol. Bd. 67. 1920. — RÖPER: Über die Ursachen des Todes bei Morbus Basedowii und über den akuten Verlauf desselben. Inaug.-Diss. Leipzig 1896. — RÖSSLE (1): Über Hypertrophie und Organkorrelation. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 8. — RÖSSLE (2): Über gleichzeitige Addisonische und Basedowsche Erkrankung. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Bd. 17. 1914. — ROTH: Das Blutbild beim Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 6. — ROUSSY et CLUNET: Les lésions du corps thyroïde dans la maladie de Basedow. Ann. de méd. Tome 1. 1914. — ROUSSY et HUGUENIN: L'anatomie pathologique de la maladie de Basedow. Rev. de méd. Tome 41. 1924. — RUBENS-DUVAL: In Bodolec. Thèse de Paris 1909. — SAATHOFF: Thyreose und Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 213. — SAENGER: Genitalbefund bei Morbus Basedowii. Gesellsch. f. Geburtsh. u. Gynäkol. zu Leipzig. Sitzung v. 20. Mai 1889. Zentralbl. f. Gynäkol. 1890. S. 133. — SAHL: Diskussion zu Vortrag OSWALD. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1913. S. 269. — SALMON: L'hypophyse et la pathogénie de la maladie de Basedow. Rev. de méd. Tome 25. p. 220. 1905. — SATTLER (1): Über einen Fall von Neuritis nervi optici retrobulbaris als Frühsymptom der Basedowschen Krankheit. Wien. med. Wochenschr. 1921. Nr. 24. — SATTLER (2): Die Basedowsche Krankheit. Graefe-Sämisch. Handb. d. Augenheilk. Leipzig 1909. — SAUER: Zur Frage der histologischen Veränderungen der Schilddrüsenkrankungen unter Berücksichtigung des klinischen Bildes. Virchows Arch. Bd. 254. 1925. — SCHNITZLER: Demonstration in der k. k. Ges. der Ärzte in Wien. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 7. 1894. — SCHÖNBORN: Zur Wirkung der Thyreoideastoffe. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60. 1909. — SCHRAUBE: Die Beziehungen der Thymusdrüse zum Morbus Basedowii. Inaug.-Diss. München 1908. — SCHRIDDE: Kapitel „Thymus“ in Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 6. Auflage Jena 1923. — v. SCHRÖTTER: Zum Symptomenkomplex des Morbus Basedowii. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 48. 1903. — SCHULTZE (1): Zur Chirurgie des Morbus Basedowii. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 16. 1906. — SCHULTZE (2): Experimentelle Untersuchungen über das Fieber bei Kropfoperationen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 17. 1907. — SCHUMACHER und ROTH: Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowii mit Myasthenie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 25. 1913. — SCHÜTZ: Über Veränderungen der quergestreiften Muskeln und des retrobulbären Fettgewebes bei Morbus Basedowii. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 71. 1923. — SIESS und STÖERK: Das Blutbild bei lymphatischer Konstitution. Wien. med. Wochenschrift 1913. Nr. 18. — SIMCHOWICZ: Histologische Veränderungen im Nervensystem bei experimenteller Thyreotoxikose. Zeitschr. f. die ges. Neurol. Bd. 31. 1916. — SIMMONDS (1): Über die anatomischen Befunde bei Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 47. — SIMMONDS (2): Die Thymusdrüse bei Morbus Basedow und verwandten Krankheiten. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 41. 1914. — SOUPAULT: Corps thyroïde et thymus dans la maladie de Basedow. Gaz. hebdomad. Tome 44. 1897. Nr. 56. — STÄHELIN: Experimentelle Beiträge zur Veränderung des normalen Blutbildes beim Menschen nach Verabreichung von Schilddrüsensubstanz. Med. Klinik. 1912. Nr. 24. — STARCK: Das Blutbild der Basedowschen Krankheit. Neurol. Zentralbl. 1914. — STERN: Differentialdiagnose und Verlauf des Morbus Basedowii und seiner unvollkommenen Formen. Jahrb. f. Psychiatr. u. Neurol. Bd. 29. 1909. — STEWART and GIBSON: Notes on some pathological appearances in three fatal cases of Graves' disease. Brit. med. journ. September 1893. — STRÜMPPELL: Lehrb. d. spez. Pathol. u. Therapie. Leipzig 1921. — SUDECK (1): Zur pathologischen Anatomie und Klinik des Morbus Basedowii. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 92. 1914. — SUDECK (2): Die chirurgische Behandlung des Morbus Basedowii. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 116. 1921. — SURBEK: Über die Verfettung der Skelettmuskulatur. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 19. 1916. — SWIĘCICKI: La maladie de Basedow et les capsules surrénales. Presse méd. 1921. Nr. 66. — TAKANE: Über die akute interstitielle Myokarditis durch Thyreoidin und Jodsalze. Verhandl. d. jap. pathol. Ges. Bd. 13. 1923. — THEILHABER: Die Beziehungen der Basedowschen Krankheit zu den Veränderungen der weiblichen Geschlechtsorgane. Dtsch. Arch. f. Gyn. Bd. 49, S. 57. 1895. — THORBECKE: Der Morbus Basedowii mit Thymuspersistenz.

Inaug.-Diss. Heidelberg 1905. — TOBLER: Chemische und histologische Untersuchungen an Strumen mit besonderer Berücksichtigung von Jodbasedowfällen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 37. 1924. — TOLOT et SARVONAT: Ostéomalacie et goitre exophthalmique. Rev. de méd. 1906. — TEAUBE: Zur Lehre von der Basedowschen Krankheit. Ges. Beitr. z. Pathol. u. Phys. Bd. 2. 1871. — TROELL: Über den Bau der Struma mit besonderer Berücksichtigung des Morbus Basedowii. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 124. 1923. — TROUSSEAU: Sur le goitre exophthalmique. Arch. gén. de méd. 1862. — TURIN: Blutveränderungen unter dem Einfluß der Schilddrüse und Schilddrüsensubstanz. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 107. 1910. — UEMURA: Über Tuberkulose der Schilddrüse mit besonderer Berücksichtigung der Tuberkulose in Basedowschilddrüsen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 140. 1917. — UTTERSTRÖM: Contribution à l'étude des effets de l'hyperthyroïdisation spécialement en ce qui concerne le thymus. Arch. de méd. exp. Tome 22. 1910. — VIRCHOW: Die krankhaften Geschwülste. Bd. 3. Berlin 1863. — VOGEL: Beitrag zur pathologischen Histologie der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 217. 1914. — WAEHNER: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Basedowschen Krankheit. Berlin 1886. — WALKO: Über Hyperthyreoidismus und akute Basedowsche Krankheit nach typhöser Schilddrüsenenerkrankung. Med. Klinik 1917. Nr. 13. — WALTER und HOSEMANN: Experimentelle Untersuchungen über die Funktion der Schilddrüse bei Morbus Basedowii. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 23. 1914. — WASSER: Das relative weiße Blutbild nach Injektion von Eisen und Schilddrüsenpräparaten. Zeitschr. f. Biol. Bd. 71. 1920. — WEGELIN und ABELIN (1): Über die Wirksamkeit der menschlichen Schilddrüse im Froschlarvenversuch. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 89. 1921. — WEGELIN und ABELIN (2): Weitere Untersuchungen über die Wirksamkeit menschlicher Kröpfe im Kaulquappenversuch. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 105. 1924. — WEINBERG: Das Geschlechtsverhältnis bei Basedow und seine Ursachen. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 36. — WEISPFENNIG: Die Dauerresultate der operativen Behandlung des Morbus Basedowii. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 79. 1912. — v. WERDT: Lymphfollikelbildung in Strumen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 8. 1911. — WERTHEIMER: Hyperthyreoidismus nach Schußverletzung der Schilddrüse. Wien. med. Wochenschr. 1917. Nr. 16. — WHITE (1): The pathology of the central nervous system in exophthalmic goiter. Brit. med. journ. 1880. March. — WHITE (2): The pathology of the human sympathetic system of nerves. Brit. med. journ. 1889. March. — WIESEL: Pathologie des Thymus. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 15. II. 1911. — WILSON (1): The pathology of the thyroid gland in exophthalmic goiter. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 146. 1913. — WILSON (2): The pathologic changes in the sympathetic system in goiter. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 152. 1916. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1917. Nr. 14. — WILSON (3): Relation of the pathology and the clinical symptoms of simple and exophthalmic goiter. Journ. of the Americ. med. assoc. 10. January 1914. Nr. 2. — WILSON and DURANTE: Histologic changes in the first sympathetic ganglion in exophthalmic goiter. Journ. of med. research. Vol. 34. 1916. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1917. Nr. 3. — WINDLE: Exophthalmic goitre. Dublin med. journ. Vol. 74. 1882. — ZANDER: Histologie der Basedowstruma. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 25. 1913.

Der endemische Kropf. Der endemische Kretinismus. (Abschnitte 33 u. 34.)

ACKERMANN: Über die Kretinen, eine besondere Menschenabart in den Alpen. Gotha 1790. — ADAM: Über das endemische Vorkommen des Kropfes bei Pferden in Augsburg. Wochenschr. f. Tierheilk. Bd. 20. 1876. — ADAMS and CROSSLEY: Notes on a limited outbreak of acute goitre in a childrens home. Lancet 1923. Vol. 2, Nr. 10. — ALEXANDER: Das Gehörorgan der Kretinen. Anatomischer Teil. Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilk. Bd. 78. 1908. — ALLARA: Der Kretinismus. Leipzig 1894. — Sulla causa del cretinismo. Milano 1892. — ANDRASSY: Über Kropf und Kropfherz. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 104. 1916. — Annali di Agricoltura 1887: Studio sulle endemic del cretinismo e del gozzo. Roma 1887. — ARNDT: Ein vergleichend eropathologischer Beitrag zur Kropfrage. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 10. 1925. — ASCHOFF (1): Über den Kropf. Ärztl. Mitt. aus und für Baden. 1923. Nr. 7. — ASCHOFF (2): Zur Kropfrage in Japan. Virchows Arch. Bd. 254. 1925. — ASCHOFF (3): Über das Kropfproblem, besonders den Pubertätskropf in Baden. Vorträge über Pathologie. Jena 1925. — BAILLARGER: Rapport de la commission d'enquête sur le goitre et le crétinisme en France. Recueil des travaux du comité consultatif d'hygiène de France. Paris 1873. — BARTEL: Status thymico-lymphaticus und Status hypoplasticus. Leipzig und Wien 1912. — BAUER (1): Die Herzstörungen bei endemischen Kropf. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. — BAUER (2): Fortschritte in der Klinik der Schilddrüsenenerkrankungen. Beih. z. Med. Klinik. H. 5. 1913. — BAUER (3): Über organabbauende Fermente im Serum bei endemischem Kropf. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 16. — BAUER, J.: Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. 2. Aufl. Berlin 1921. — BAUER und BAUER-JOKL: Untersuchungen

über Blutgerinnung mit besonderer Berücksichtigung des endemischen Kropfes. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 76. 1912. — BAUER und HINTEREGGER: Über das Blutbild bei endemischem Kropf und seine Beeinflussbarkeit durch Schilddrüsen- und Joddarreicherung. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 76. 1912. — BAUMANN: Der Jodgehalt der Schilddrüse von Menschen und Tieren. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 22. 1896/97. — BAURMANN: Beitrag zur Frage der Myokarderkrankungen bei Struma nodosa. *Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh.* 1920. — BAYARD (1): Beiträge zur Schilddrüsenfrage. Basel 1919. — BAYARD (2): Über das Kropfproblem. *Schweiz. med. Wochenschr.* 1923. Nr. 30. — BAYON (1): Thyreoiditis simplex und ihre Folgen. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 15. 1904. — BAYON (2): Über das Zentralnervensystem der Kretinen. *Neurol. Zentralbl.* 1904. Nr. 8. — BAYON (3): Hypophysis, Epiphysis und periphere Nerven bei einem Fall von Kretinismus. *Neurol. Zentralbl.* 1905. Nr. 4. — BAYON (4): Über die Ätiologie des Schilddrüsenchwunds bei Kretinismus und Myxödem. *Neurol. Zentralbl.* 1904. Nr. 17. — BAYON (5): Über angebliche verfrühte Synostose bei Kretinen und die hypothetischen Beziehungen der Chondrodystrophia foetalis zur Athyreosis. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 36. 1904. — BAYON (6): Beitrag zur Diagnose und Lehre vom Kretinismus. Würzburg 1903. — BEAN: The two european types. *Americ. Journ. of anat.* Vol. 31. 1922. — BEHRENS: Über Vererbung und Bedeutung der Struma congenita. *Inaug.-Diss. Freiburg i. Br.* 1911. — BÉRARD (1): Anatomie et chirurgie du goître. Thèse de Lyon 1896. — BÉRARD (2): Goître. *Traité de chirurgie de LE DENTU et DELBET.* 1908. — BERBLINGER: Die Hypophyse bei Hypothyreose, nebst Bemerkungen über die Schwangerschaftshypophyse. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 33. 1921. — BERGEVIN et SERGENT: A propos de l'hypothèse de la transmission du goître endémique par un insecte piqueur. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Paris Tome 9. 1916. — BERNARD: Die Kretine Pöhl. *Inaug.-Diss. Würzburg* 1892. — BETZ: Zur pathologischen Anatomie des Kretinismus. Beobachtungen über den Kretinismus. H. 2. Tübingen 1851. — BETZELER: Der Kropf in Württemberg und seine Bekämpfung. *Württ. med. Korresp.-Blatt* 1922. — BIALOKUR: Basedowsymptome als Zeichen tuberkulöser Infektion und ihre Bedeutung für Diagnose und Therapie der Lungenschwindsucht. *Zeitschr. f. Tuberkul.* Bd. 16. 1910. — BIGLER: Herzstörungen bei endemischem Kropf. *Brun's Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 89. 1913. — BILLIET: Observations sur le recensement des personnes atteintes de crétinisme. *Lettre à Mr. Le Docteur MOREL.* *Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég.* 1853. — BIRCHER, E. (1): Über eine der Coxa vara entsprechende Deformität der Schulter bei Kretinen. *Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg.* Bd. 96. 1908. — BIRCHER, E. (2): Der Einfluß der Thyreoidintabletten auf das normale Wachstum. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 91. 1910. — BIRCHER, E. (3): Schilddrüsenimplantation beim Kretinismus. *Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg.* Bd. 98. 1909. — BIRCHER, E. (4): Die Entwicklung und der Bau des Kretinenskeletts im Röntgenogramme. *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr.* Suppl. Bd. 21. 1909. — BIRCHER, E. (5): Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 15. Abt. 1. 1911. — BIRCHER, E. (6): Ein Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüse und Nebenschilddrüse bei Kretinoiden, Kretinen und endemisch Taubstummen. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* Bd. 11. 1912. — BIRCHER, E. (7): Experimenteller Beitrag zum Kropfherz. *Med. Klinik* 1910. Nr. 10. — BIRCHER, E. (8): Das Kropfproblem. *Brun's Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 89. 1914. — BIRCHER, E. (9): Kropfätiologie. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1910. Nr. 37. — BIRCHER, E. (10): Die Ätiologie des endemischen Kropfes. *Ergebn. d. Chirurg. u. Orthop.* Bd. 5. 1913 (Lit.). — BIRCHER, E. (11): Zur Pathogenese der kretinischen Degeneration. *Beihefte z. Med. Klinik.* 1908. H. 6. — BIRCHER, E. (12): Zur experimentellen Erzeugung der Struma, zugleich ein Beitrag zu deren Histogenese. *Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg.* Bd. 103. 1910. — BIRCHER, E. (13): Weitere histologische Befunde bei durch Wasser erzeugten Rattenstrumen und Kropfherzen. *Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg.* Bd. 112. 1911. — BIRCHER, E. (14): Zur Pathologie der Thymus III. Experimenteller Morbus Basedowii und Beziehung der Thymus zur Schilddrüse. *Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg.* Bd. 182. 1923. — BIRCHER, E. (15): Mein Standpunkt in der Kropffrage. *Würzburger Abhandl. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med. Neue Folge.* Bd. 2. 1925. *Zentralbl. f. Chir.* 1924. Nr. 44. — BIRCHER, H. (1): Der endemische Kropf und seine Beziehungen zur Taubstummheit und zum Kretinismus. *Basel* 1883. — BIRCHER, H. (2): Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. v. LUBARSCHE-OSTERTAG.* Bd. 1. 1896. — BIRCHER, H. (3): Das Myxödem und die kretinische Degeneration. *Volkman's Sammlg. klin. Vorträge.* 1890. Nr. 357. — BIRCHER, H. (4): Die gestörte Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 8. 1902. — BLANK: Blutbefunde bei Hyperthyreose und Struma. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 132. 1920. — BLAUDEL (1): Über das Verhalten des Herzens bei Struma. *Brun's Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 62. 1909. — BLAUDEL (2): Ätiologie des Kropfes. *Münch. med. Wochenschrift* 1910. Nr. 1 u. 13. — BLAUDEL und REICH: Versuche über künstliche Kropferzeugung. *Brun's Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 83. 1913. — BLUHM: Zur Erblichkeitsfrage des Kropfes. *Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol.* Bd. 14. 1922. — BLUM: Neues zur Physiologie und

Pathologie der Schilddrüse. Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Med. München 1906. — BOITEL: Notes sur l'étiologie du goître. Thèse de Lausanne 1920. — BOOTHBY: Adenoma of the thyroid with hyperthyroidism. *Endocrinology* Vol. 5, Nr. 1. 1921. — BOSSART: Über 1400 Strumaoperationen usw. *Bruns Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 89. 1914. — BOUCHARDAT (1): Annuaire des eaux de France. Paris 1851. — BOUCHARDAT (2): De l'influence de la qualité des eaux sur la production du goître et du crétinisme. *Bull. de l'acad. nat. de méd.* 1851. — BOUILLIEZ: Contribution à l'étude et à la répartition de quelques affections parasitaires au Moyen Chari (Afrique centrale). *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Paris Tome 9. 1916. — BOURNEVILLE: Fin de l'histoire d'un idiot myxoedémateux. *Arch. de neurol.* Tome 16. 1903. — BOUSSINGAULT: Mémoires sur les salines iodifères des Andes. *Ann. de chim. et de physique.* Tome 54. — v. BRANDENSTEIN: Basedowsymptome bei Lungentuberkulose. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1912. Nr. 39. — BRANOVACKY: Der physiologische Wert der verschiedenen Kropfformen unter gleichzeitiger Berücksichtigung des biologischen Experimentes und des Jodgehaltes. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 38. 1924. — BREITNER (1): Zur Frage nach dem Wesen des Kropfes. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 24. 1912. — BREITNER (2): Kritische und experimentelle Untersuchungen über die kropfigen Erkrankungen der Schilddrüse. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 25. 1913. — BREITNER (3): Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. *Wien. klin. Wochenschr.* 1922. Nr. 50. — BREITNER (4): Indikationen für die chirurgische Behandlung und Prophylaxe des Kropfes. *Wien. klin. Wochenschr.* 1923. Nr. 12. — BREITNER (5): Über das Kropfproblem. *Wien. klin. Wochenschr.* 1924. Nr. 38. Sonderbeilage. — BREITNER (6): Studien zur Schilddrüsenfrage. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 36. 1923. — BREITNER (7): Rezidivstrumen. *Wien. klin. Wochenschr.* 1924. Nr. 24. — BREITNER (8): Bemerkungen zur Jodwirkung auf die Schilddrüse. *Wien. klin. Wochenschr.* 1923. Nr. 34. — BREITNER (9): Die Lehre von den Erkrankungen der Schilddrüse im Lichte ihrer Widersprüche. *Acta chirurg. scandinav.* Bd. 57. 1924. — BREITNER (10): Strumendiagnostik. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 128. 1924. — BREITNER und ORATOR: Die Jodbehandlung des Kropfes. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 135. 1925. — BREUS und KOLSKO: Die pathologischen Beckenformen. Leipzig u. Wien 1900. — BÜDEL: Vergleichende histologische Untersuchungen über Gebirgsschilddrüsen und Tieflandschilddrüsen an Schlachttieren und Haustieren. *Vet. med. Diss.* Leipzig 1923. — BÜCKLE DE LA CAMP: Einteilungen der strumösen Erkrankungen der Schilddrüse von pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten aus unter Berücksichtigung ihrer klinischen Erscheinungen. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 130. 1924. — CAMPEANU: Problema Gusei si Cretinizmului in România si Cercetări biologice asupra Glandei tiroide. Cluj, 1924. — DE CARBONNIÈRES, R.: Voyage dans les Pyrénées francaises et espagnoles. Strasbourg 1789. — CARINI: Contributo sperimentale alla eziologia del cretinismo. *Pathologica* Vol. 5, Nr. 105. 1913. — CASTALDI (1): Morfologia della glandola tiroide normale in luoghi gozzigeni e non gozzigeni. *Gazz. dei osped.* Vol. 41. 1920. — CASTALDI (2): Variazioni del peso della ghiandola tiroide normale e loro significato. *Arch. ital. di anat. e di embriol.* Vol. 18. 1922. Ref.: *Pathologica.* Vol. 15, p. 34. 1923. — CAVINA (1): Il gozzo sperimentale. *Soc. med. chir. di Bologna* 1914. Ref.: *Pathologica.* Vol. 6, Nr. 140. 1914. — CAVINA (2): Gozzo sperimentale. *Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff.* Vol. 17. 1914. — CEELEN: Verhandl. d. Berlin. med. Ges. Berlin. *klin. Wochenschr.* 1916. Nr. 27. — CEMACH: Zur Epidemiologie des Kropfes. *Wien. klin. Wochenschr.* 1917. Nr. 26. — CERLETTI e PERUSINI: L'endemia gozzo-cretinica nelle famiglie. Roma 1907. — CHATAN: Über die Beeinflussung des Kretinismus durch die Entfernung von Kropfgewebe. *Schweiz. med. Wochenschr.* 1924. Nr. 39. — CHATIN (1): Recherche de l'iodé dans l'air, les eaux, le sol et les produits alimentaires des alpes de la France et du Piémont. *Cpt. rend.* Tome 33 et 34. Paris. 1851/53. *Gaz. des hôp. civ. et milit.* 1852. — CHATIN (2): Un fait sur la question du goître et du crétinisme. *Acad. de méd.* 1852/53. — CHVOSTEK: Über das Kropfherz. *Wien. klin. Wochenschr.* 1917. Nr. 21. — CLERC: Die Schilddrüse im hohen Alter usw. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* Bd. 10. 1912. — COINDET: Découverte d'un nouveau remède contre le goître. *Biobl. univers. de Genève* 1820. — COLLER: The morbidity of endemic goiter. *The Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 82. 1924. — COMTE: Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 23. 1898. — COSTA: Tuberculose inflammatoire: Goître d'origine tuberculose. Thèse de Lyon 1905. — COULAUD: Corps thyroïde et tuberculose. Thèse de Paris 1922. — DE COULON: Über Thyreoidea und Hypophysis der Kretinen, sowie über die Thyreoidealreste bei Struma nodosa. *Virchows Arch.* Bd. 147. 1897. — COURVOISIER: Über den Einfluß von Jodthyreoglobulin und Thyreonukleoprotein auf den Stickstoffwechsel und das Blutbild von Myxödem und Basedow. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 29. 1916. — v. CYON: Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 70. 1898. — DAMEROW: Der Kretinismus in anthropologischer Hinsicht. *Med. Zeitg. d. Vereins f. Heilk. in Preußen.* 1831. Nr. 10. — DAVIDSOHN (1): Über den schlesischen Kropf. *Virchows Arch.* Bd. 205. 1911. — DAVIDSOHN (2): Der Bau der Kröpfe und seine Bedeutung für Funktion und Krankheit.

Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 46. — DEIST: Vom endemischen Kropf. Schmidts Jahrbücher 1919. — DEMME (1): Die Krankheiten der Schilddrüse. GERHARDTs Handb. d. Kinderkrankh. Bd. 3, Abt. 2. Tübingen 1879. — DEMME (2): Über endemischen Kretinismus. Rektoratsrede. Bern 1840. — DEXLER: Über endemischen Kretinismus bei Tieren. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 21. — DIAMANTOPOULOS: Über die Hypoplasie der Hoden in der Entwicklungsperiode. Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 8. 1921. — DIETERLE: Über endemischen Kretinismus und dessen Zusammenhang mit anderen Formen von Entwicklungsstörung. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 64. 1906. — DIETERLE, HIRSCHFELD und KLINGER (1): Studien über den endemischen Kropf. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 33. — DIETERLE, HIRSCHFELD und KLINGER (2): Epidemiologische Untersuchungen über den endemischen Kropf. Arch. f. Hyg. Bd. 81. 1913. — DIVIAK und WAGNER v. JAUREGG: Über die Entstehung des endemischen Kretinismus nach Beobachtungen in den ersten Lebensjahren. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 6. — DOLEGA: Ein Fall von Kretinismus beruhend auf einer primären Hemmung des Knochenwachstums. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 9. 1891. — H'DOUBLER: Über den respiratorischen Gaswechsel bei der Struma vasculosa im Kindesalter und nach Implantation von Kropfgewebe bei Kretinen. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 38. — DUMAS: Tuberculose inflammatoire. Goitre exophthalmique d'origine tuberculeuse. Thèse de Lyon 1907. — EBBELL: (1) Ätiologie der endemischen Struma. Norsk magaz. f. laegevidenskaben. 1910. Nr. 11. Ref.: Dtsch. med. Wochenschr. 1910. S. 2305. — EBBELL (2): Ätiologie des endemischen Kretinismus und Struma. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 107. 1924. — EGGENBERGER (1): L'ioide aliment. Rev. méd. de la Suisse romande. Mars 1924. — EGGENBERGER (2): Die Kropfprophylaxe in der Schweiz. Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 29. — EGGENBERGER (3): Zur Kropffrage. Zentralbl. f. Chirurg. 1925. Nr. 30. — EICHHORST: Über Veränderungen in der Hypophysis cerebri bei Kretinismus und Myxödem. Arch. f. klin. Med. Bd. 124. 1917. — v. EISELSBERG: Wachstumsstörungen bei Tieren nach frühzeitiger Schilddrüsen-expiration. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 49. 1895. — ENDERLEN: Über den Kropf. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 10. — EULENBERG und MARFELS: Zur pathologischen Anatomie des Kretinismus. Wetzlar 1857. — EWALD (1): Kropfätiologie. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 16. — EWALD (2): Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus. Wien u. Leipzig 1909. In NOTHNAGEL: Spezi. Pathol. u. Therapie 1896. — FAHR (1): Histologische Befunde an Kropfherzen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 27. 1916. — FAHR (2): Zur Frage des Kropfherzens und der Herzveränderungen bei Status thymico-lymphaticus. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Bd. 18. 1921. — FAHR und KUHLE: Zur Frage des Kropfherzens und der Herzveränderungen bei Status thymico-lymphaticus. Virchows Arch. Bd. 233. 1921. — FARNER und KLINGER: Über den endemischen Kropf der Katze. Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. in Zürich. Bd. 65. 1920. — FARRANT: The pathological changes of the thyroid in disease. Brit. med. journ. 1914. p. 470. Lancet 1914. p. 680. — FEER: Kropfherz und Thymusherz der Neugeborenen und Säuglinge. Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. 25. 1923. — v. FELLEBERG (1): Untersuchungen über das Vorkommen von Jod in der Natur. Mitt. a. d. Geb. d. Lebensmittelluntersuch. u. Hyg. Eidgen. Gesundheitsamt Bern 1923 u. 1924. — v. FELLEBERG (2): Über den Kreislauf des Jodes. Schweiz. med. Wochenschr. 1925. Nr. 3. — FERRARA: Sulla degenerazione gozzo-cretinica hereditaria. Rif. med. Vol. 37. 1921. — FERRUS: Mémoire sur le goitre et le crétinisme. Paris 1851. — FINKBEINER (1): Kretinismus im Nollengebiet. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1918. Nr. 19 u. 20. — FINKBEINER (2): Kretinenbehandlung und Rassehygiene. Therapie d. Gegenw. 1920. — FINKBEINER (3): Kretinismus und endemische Ossifikationsstörungen. Med. Klinik 1922. Nr. 7 u. 8. — FINKBEINER (4): Die kretinische Entartung. Berlin 1923. — FINKBEINER (5): Neuere Gesichtspunkte in der Lehre vom Kretinismus. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 13. — FISCHER, H.: Zur Frage der Faltenbildung der Kopfhaut, insbesondere der Cutis verticis gyrata. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 141. 1922. — FLINKER (1): Kretinismus unter den Juden. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 52. — FLINKER (2): Über Körperproportionen der Kretinen. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 6, S. 197. — FLINKER (3): Zur Pathogenese des Kretinismus. Wien. klin. Wochenschr. 1911 Nr. 18, S. 631. — FLINKER (4): Zur Frage der Kontaktinfektion des Kretinismus. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 51, S. 1764. — FODÉRE: Über den Kropf und Kretinismus. Für Ärzte und Philosophen. Deutsche Übersetzung von Dr. LINDEMANN. Berlin 1796. — FONTO: Über den Einfluß von Basedowstruma- und Kolloidstrumapräparaten und Thyreoidin auf den Stickstoffwechsel und auf das Blutbild von Myxödem unter Berücksichtigung ihres Jodgehaltes. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 24. 1911. — FRANCK: Über Struma bei Schulkindern in Kiel und Tübingen. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 33. — FREUND: Über Jodausscheidung bei Gesunden und Strumakranken. Inaug.-Diss. Zürich 1923. — FREY: Über den Einfluß von Jod, Jodkalium, Jodothyryn und jodfreiem Strumapräparat auf den Stickstoffwechsel, auf Temperatur, Pulsfrequenz und auf das Blutbild von Myxödem. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 28. 1914. — FRÖSCHELS: Über die Gründe der Hör- und Sprachstörungen beim Kretinismus. Monatsschr. f. Ohren-

heilk. u. Laryngo-Rhinol. 1911. — FRUGONI und GRIXONI: Günstiger Einfluß der wirksamen Elemente der Schilddrüse auf die experimentellen tuberkulösen und pseudotuberkulösen Infektionen. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 25. — FÜRST (1): Kropfhäufigkeit bei Münchnern Fortbildungsschülern. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 5. — FÜRST (2): Zur Erblichkeitsfrage beim Kropf. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 12. — GALLI-VALERIO: Komplementbindungsversuche mit Kropfwasser. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 25. 1916. — GAUTIER: Eaux potables. Encyclopédie d'hyg. 1890. — GAYLORD and MARSH: Carcinoma of the thyroid in the salmonoid fishes. Washington 1914. — GETZOWA (1): Über die Thyreoidea von Kretinen und Idioten. Virchows Arch. Bd. 180. 1905. — GETZOWA (2): Über die Glandula parathyreoidea, intrathyreoidale Zellhaufen derselben und Reste des postbranchialen Körpers. Virchows Arch. Bd. 188. 1907. — GILBERT et CASTAIGNE: Infection thyroïdienne et goître exophtalmique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. de Paris 1899. 3 juin. — GRAUD: Le corps thyroïde des tuberculeux. Thèse de Paris 1908. — GITTERMANN: Struma und Herzkrankheiten. Berlin. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 46. — GLEY: Glande thyroïde et thymus. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 66. 1909. — GOETSCH: Functional significance of mitochondria in toxic thyroid adenomata. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 27, Nr. 303. 1916. — GOLD und ORATOR (1): Über Kropfform und -funktion. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — GOLD und ORATOR (2): Über die Jugendstruma (Struma diffusa parenchymatosa, Adoleszentenstruma). Virchows Arch. Bd. 252. 1924. — GOLD und ORATOR (3): Über klinisch-morphologische Kropfformen. Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 17. — GOLD und ORATOR (4): Zur Morphologie und Klinik der Jugendstruma. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 14. — GOLDEMBERG: Goître expérimental par le fluor. La semana méd. Tome 28. 1921. Ref.: Presse méd. 1922. Nr. 9. — GOYANES: Sobre un foco de bocio y cretinismo endemico en los valles altos del Alberche y el Tormes. Siglo med. 1918. 65. Ref.: Endocrinology Bd. 4. 1920. — v. GRAFF: Schilddrüse und Genitale. Arch. f. Gynäkol. Bd. 102. 1914. — GRAHAM: A study on the physiological activity of adenomata of the thyroid gland, in relation to their iodine content, as evidenced by feeding experiments on tadpoles. Journ. of exp. med. Vol. 24. 1916. — GRANGE (1): Lettre sur le goître et le crétinisme. Acad. de méd. Tome 16. 1850. — GRANGE (2): Sur les eaux de vallée de l'Isère. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1848, 1849 u. 1850. — GRASSI: Sulla etiologia del gozzismo. Roma 1914. — GRASSI e MUNARON (1): Ricerche preliminari dirette a precisare la cause del gozzo e cretinismo endemici. Rendiconti della reale accademia dei Lincei. Vol. 12 u. 13. 1903 u. 1904. — GRASSI e MUNARON (2): Uno sguardo alle nostre ricerche sul gozzo e sul cretinismo endemici. Ibidem. Vol. 14. 1905. — GREIL: Das Kropfproblem. Schweiz. med. Wochenschr. 1925. Nr. 25. — GRUMME: Zur Theorie vom Morbus Basedowii, Myxödem, Kretinismus und Gebirgskropf. Berlin. klin. Wochenschrift 1914. Nr. 16. — GUDERNATSCH (1): Feeding experiments on tadpoles. I. Arch. f. Entwicklungsmechanik d. Organismen. Bd. 35. 1912. — GUDERNATSCH (2): Feeding experiments on tadpoles II. Americ. Journ. of anat. Vol. 15. 1914. — GUGGENBUHL: Die Kretinen-Heilanstalt auf dem Abendberg. Bern u. St. Gallen 1853. — GUTKNECHT: Die Histologie der Struma. Virchows Arch. Bd. 99. 1885. — v. HABERER: Weitere Erfahrungen über Thymusreduktion bei Basedow und Struma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 105. 1914. — HABERMANN: Zur Lehre der Ohrenerkrankungen infolge von Kretinismus. Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilk. Bd. 63. 1904 u. Bd. 79. 1909. — HAMBURGER: Ein Beitrag zur Lösung der Frage über das Verhältnis der Struma zur Tuberkulose. Vierteljahrsschr. f. d. prakt. Heilk. Bd. 2. Prag 1852. — HAMMAR: Thymusforschung. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 19. 1910 u. Anat. Hefte Bd. 129. 1911. — HAMMER: Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der Glandula thyreoidea bei Haussäugetieren. Inaug.-Diss. Gießen 1912. — HÄMMERLI: Speicheldrüsenhyperplasie und Erkrankung endokriner Drüsen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133. 1920. — HAMMERSCHLAG (1): Zur pathologischen Anatomie der Gehörknöchelchenkette. Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilk. Bd. 55. 1902. — HAMMERSCHLAG (2): Ein neues Einteilungsprinzip für die verschiedenen Formen der Taubstummheit. Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 56. 1902. — HANAU: Demonstration mikroskopischer Präparate von Atrophie der Schilddrüse bei Kretinismus, nebst Bemerkungen über das Verhältnis von Kretinismus zu Myxödem. Verhandl. d. 10. internat. med. Kongr. Berlin 1891. — HANCKE: Beobachtungen über den Kropf, dessen ungewöhnlich häufige und rasche Entwicklung, sowie über dessen erfolgreiche Behandlung. Hufelands Journ. Bd. 86, H. 5, S. 77. Mai, 1838. — v. HANSEMANN (1): Demonstration eines kretinischen Schakals. Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 49, S. 2205. — v. HANSEMANN (2): Schilddrüse und Thymus bei Morbus Basedowii. Berlin. klin. Wochenschr. 1905. — HARA (1): Die Wirkung des Jodes auf den respiratorischen Gaswechsel. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — HARA (2): Untersuchungen über die pathologische Physiologie des Kropfes mittels der ASHERSchen Methode der Empfindlichkeit der Ratte gegen Sauerstoffmangel. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — HART (1): Zum Wesen und Wirken endokriner Drüsen. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 5. — HART (2): Schilddrüse und Metamorphose. Pflügers

Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 196. 1922. — HART (3): Der Einfluß abnormer Außentemperaturen auf Schilddrüse und Hoden. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 196. 1922. — HART (4): Konstitution und endokrines System. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 6. 1920. — HEDINGER (1): Über das Kropfproblem. Verhandl. d. schweiz. naturf. Ges. Neuenburg 1920. — HEDINGER (2): Mors thymica bei Neugeborenen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 63. 1906. — HELMANN: Über den Kropf im westlichen Erzgebirge und im östlichen Vogtland. Virchows Arch. Bd. 251. 1924. — HELLER: Über den Ablauf der Ossifikation in kropfendemischen und kropffreien Gebieten. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 94. 1914. — HELLWIG, A. (1): Die diffuse Kolloidstruma. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32. 1920. — HELLWIG, A. (2): Die Hyperthyreosen leichteren Grades. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 125. 1922. — HELLWIG, H.: Die Beziehungen des Kropfes zu Ernährungsverhältnissen und zur Arteriosklerose. Inaug.-Diss. Jena 1919. — HERTOEGHE (1): De l'hypothyroïdie bénigne chronique ou myxoedème fruste. Nouv. iconographie de la Salpêtrière. 1899. — HERTOEGHE (2): Die Rolle der Schilddrüse bei Stillstand und Hemmung des Wachstums und der Entwicklung und der chronisch gutartige Hypothyreoidismus. München 1900. — HERZFELD und KLINGER (1): Untersuchungen über den Jodgehalt der Schilddrüse. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 29. — HERZFELD und KLINGER (2): Zur Funktion der Schilddrüse. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 24. — HESSE: Die Beziehungen zwischen Kropfendemie und Radioaktivität. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110. 1913. — HESSELBERG: Die menschliche Schilddrüse in der fötalen Periode und in den ersten 6 Lebensmonaten. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 5. 1910. — HIRSCH: Kropf und Kretinismus. Handb. d. historisch-geograph. Pathol. Bd. 2. Stuttgart 1883. — HIRSCHFELD und KLINGER (1): Experimentelle Untersuchungen über den endemischen Kropf. Arch. f. Hyg. Bd. 85. 1916. — HIRSCHFELD und KLINGER (2): Studien über den endemischen Kropf. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 33. — HIS: Zur Kasuistik des Kretinismus. Virchows Arch. Bd. 22. 1861. — HITZIG: Beitrag zur Histologie und Histogenese der Struma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 47. 1894. — HOENNICKE (1): Zur Theorie der Osteomalazie. Zugleich ein Beitrag zur Lehre von den Krankheiten der Schilddrüse. Berlin. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 44. — HOENNICKE (2): Über das Wesen der Osteomalazie. Samml. zwangl. Abh. a. d. Geb. d. Nerven- u. Geisteskrankh. Bd. 5. 1905. — HÖFLER: Kretinistische Veränderungen an der lebenden Bevölkerung des Bezirkes Tölz. 1881. — HOFMEISTER: Über Störungen des Knochenwachstums bei Kretinismus. Fortsch. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 1. 1897. — HOLMGREN: Über den Einfluß der Basedowschen Krankheit und verwandter Zustände auf das Längenwachstum nebst einigen Gesetzen der Ossifikation. Nord. med. Arch. 1909 u. 1910. — HOLST (1): Untersuchungen über die Pathogenese des Morbus Basedowii (der Thyreosen). Stockholm und Kristiania 1923. — HOLST (2): Der latente Basedow. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 6. — HOMMA: Kropfform und Jodwert. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — HOOGENBOOM: Klinisch-anatomisch onderzoek over Schildkliervergrooting (Krop) in Utrecht en omstreken. Inaug.-Diss. Utrecht 1924. — HOTZ (1): Über endemische Struma, Kretinismus und ihre Prophylaxe. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 42. — HOTZ (2): Zur Kropffrage. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Nr. 50. — HOUSSAY: Produzione sperimentale di gozzo a mezzo di acqua della provincia di Salta. Prensa med. argentina 1920. Ref.: Pathologica. Vol. 14. Nr. 318. 1922. — HUECK: Zur Frage des Parallelismus zwischen klinischem und histologischem Bild der Struma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 130. 1924. — v. HUMBOLDT: Der Kropf in den Tropen in den Ebenen und auf den Hochebenen der Anden. Rust's Magazin. Bd. 37. — HUNZIKER (1): Vom Kropf in der Schweiz. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1918. Nr. 7 u. 8. — HUNZIKER (2): Der Kropf, eine Anpassung an jodarme Nahrung. Bern 1915. — HUNZIKER (3): Die Prophylaxe der großen Schilddrüse. Bern u. Leipzig 1924. — HUNZIKER (4): Beziehungen von Kropf zu Karzinom. Verhandl. d. schweiz. Kropfkommission. 3. Protokoll. 1923. — HUNZIKER (5): Kropf und Längenwachstum. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 11. — JADASSOHN: Verhandl. d. internat. Dermatologenkongr. Bern 1906. — JASTRAM: Über das Blutbild bei Strumen und seine operative Beeinflussung. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 29. 1916. — JEGER: Die Verbreitung des Kropfes bei Schulkindern im Bezirk Heizenberg und in den Dörfern Rhäzüns und Bonaduz. Inaug.-Diss. Zürich 1923. — JOHANNESSEN: Verbreitung und Ätiologie des Kropfes in Norwegen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24. 1891. — JOSEFSON: Endokrine Drüsen und die Persönlichkeit. Ergebn. d. ges. Med. Bd. 6. 1925. — DE JOSSELYN DE JONG: Über Kropf in den Niederlanden. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 73. 1925. — IPHOFEN: Der Kretinismus. Dresden 1817. — ISENSCHMID (1): Zur Kenntnis der menschlichen Schilddrüse im Kindesalter. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 5. 1910. ISENSCHMID (2): Histologische Veränderungen im Zentralnervensystem bei Schilddrüsenmangel. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 21. 1919. — ISENSCHMID (3): Die Ursache des endemischen Kropfes. Med. Klinik. 1917. Nr. 42. — JUNG: Zur Kritik der Reifezeichen der Frucht. Inaug.-Diss. Bern 1902. — JUST: Zur Frage der Rezidivstruma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 135. 1925. — JUSTUS: Beitrag zu dem Vorkommen und die geographische

Verbreitung des Kropfes in der Provinz Ostpreußen. Inaug.-Diss. Königsberg 1913.

KAIRIUKSCHTIS: Kropfgegend mit endemischem Kretinismus in Litauen. *Medicina* 1920. Nr. 4. Ref.: *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921. Nr. 29. — KAPPENBURG: Kropf en drinkwater. Inaug.-Diss. Utrecht 1919. — KAPPIß: Über Lymphozytose des Blutes bei Basedow und Struma. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 21. 1910. — KAUFMANN, E. (1): Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin u. Leipzig 1922. — KAUFMANN, E. (2): Probleme der Schilddrüsenpathologie, Festschr. Göttingen 1912. — KEITH: The evolution of human races in the light of the hormone theory. *Bull. of Johns Hopkins hosp.* Vol. 33. 1922. — KERZMANN: Vergleichende Untersuchungen über die Häufigkeit des Kropfes im Kindesalter im Neuenburger Jura und in der Stadt Bern. Inaug.-Diss. Bern 1921. — KIND: Blutbefunde bei endemischem Kretinismus. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 30. 1918. — KLEBS (1): Beobachtungen und Versuche über Kretinismus. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 2. 1874. — KLEBS (2): Studien über die Verbreitung des Kretinismus in Österreich sowie über die Ursache der Kropfbildung. Prag 1877. — KLEBS (3): Zur Verbreitung des Kretinismus in Böhmen. *Prager med. Wochenschr.* 1876. Nr. 33. — KLINGER (1): Experimentelle Untersuchungen über den endemischen Kropf. *Arch. f. Hyg.* Bd. 86. 1917. — KLINGER (2): Zur Ätiologie des endemischen Kropfes. *Schweiz. Zeitschr. f. Gesundheitspfl.* Bd. 2. 1922. — KLINGER und MONTIGEL: Weitere epidemiologische Untersuchungen über den endemischen Kropf. *Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte.* 1915. Nr. 17. — KLOEPEL: Vergleichende Untersuchungen über Gebirgsland- und Tiefschilddrüsen. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 49. 1910. — KLOSE: Über Ursachen, Typen und Behandlung des Kropfes. (Ein Beitrag zur geographischen Chirurgie des Maingaukropfes.) *Med. Klinik* 1921. Nr. 26. — KLOSE und HELLWIG: Bau und Funktion der kindlichen Schilddrüsenhyperplasie. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 124. 1923. — KOCHER, A.: Konstitution und Chirurgie unter spezieller Berücksichtigung der endokrinen Drüsen. *Schweiz. med. Wochenschr.* 1923. Nr. 9. — KOCHER, TH. (1): Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 29. 1883. — KOCHER, TH. (2): Vorkommen und Verteilung des Kropfes im Kanton Bern. Bern 1889. — KOCHER, TH. (3): Die Pathologie der Schilddrüse. *Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Med. München* 1906. — KOCHER, TH. (4): Das Blutbild bei Cachexia thyreopriva (Myxödem, kretinoide Zustände). *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 99. 1912. — KOCHER, TH. (5): Zur Verhütung des Kretinismus und kretinoider Zustände nach neuen Forschungen. *Zeitschr. f. Chirurg.* Bd. 34. 1892. — KOCHER, TH. (6): Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowii. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 87. 1908. — KOLLE: Über Ziele, Wege und Probleme der Erforschung des endemischen Kropfes. *Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte.* 1909. Nr. 17. — KÖSTL: Der endemische Kretinismus als Gegenstand der öffentlichen Fürsorge. Wien 1855. — KOSTLIVY: Über chronische Thyreotoxikosen. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 21. 1910. — KOTTMANN: Kolloidchemische Untersuchungen über Schilddrüsenprobleme. *Schweiz. med. Wochenschr.* 1920. S. 644. — KOTTMANN und LIDSKY: Über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch die Schilddrüse. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 71. 1910. — KRANZ: Innere Sekretion in Beziehung zur Kieferbildung und Zahnentwicklung. *WITZELS Dtsch. Zahnheilk. in Vorträgen.* H. 32. Leipzig 1914. — KRAUS: El problema de la etiología y patogenia del bocio endemico y del cretinismo. *Rev. del instit. bacteriol. Buenos Aires.* Okt. 1919. Ref.: *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 31. Nr. 9. 1921. — KRAUS, FR. (1): Funktionswert der Schilddrüse und Kropfproblem. *Wien. klin. Wochenschr.* 1925. Nr. 1. — KRAUS, FR. (2): Über das Kropfherz. *Wien. klin. Wochenschr.* 1899. Nr. 15. — KRAUS, FR. (3): Über Kropfherz. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1906. Nr. 47. — KRAUS und ROSENBUSCH: Kropf, Kretinismus und die Krankheit von Chagas. *Wien. klin. Wochenschr.* Nr. 35. 1917. — KRÄUTER: Verbreitung des Kropfes bei Schulkindern. *Münch. med. Wochenschr.* 1922. Nr. 2. — v. KUTSCHERA, A. (1): Der endemische Kretinismus, seine Ursachen und seine Behandlung. Beilage zu Nr. 7 von „Das österreichische Sanitätswesen“. Wien 1911. — v. KUTSCHERA, A. (2): Gegen die Wasserätiologie des Kropfes und des Kretinismus. *Münch. med. Wochenschr.* 1913. Nr. 8. — v. KUTSCHERA, A. (3): Ätiologie des Kropfes und des Kretinismus. *Prager med. Wochenschr.* 1914. Nr. 13. — v. KUTSCHERA (4): Das Größenwachstum bei Schilddrüsenbehandlung des endemischen Kretinismus. *Wien. klin. Wochenschr.* 1909. Nr. 22. — v. KUTSCHERA (5): Die Übertragung des Kretinismus vom Menschen auf das Tier. *Wien. klin. Wochenschr.* 1910. Nr. 45. — v. KUTSCHERA (6): Zur Frage der Kontaktinfektion des Kretinismus. *Wien. klin. Wochenschrift* 1912. Nr. 4. — v. KUTSCHERA (7): Über Kropf und Kretinismus in Tirol und Vorarlberg. *Wien. klin. Wochenschr.* 1912. Nr. 26, S. 1082. *Wien. klin. Wochenschr.* 1914. Nr. 26. S. 961. — KYRLE: Über Entwicklungsstörungen der männlichen Keimdrüsen im Jugendalter. *Wien. klin. Wochenschr.* 1910. Nr. 45. — LANDSTEINER, SCHLAGENHAUFER und WAGNER v. JAUREGG: Experimentelle Untersuchungen über die Ätiologie des Kropfes. *Sitzungsber. d. Akad. d. Wissenschaften, Wien, Mathem.-naturw. Kl.* Bd. 123, Abt. 3. 1914. — LANG: Mikroskopische Befunde bei juveniler Arthritis deformans nebst vergleichenden Untersuchungen über die Femurkopfepiphyse mit besonderer Berücksichtigung der Fovea. *Virchows Arch.* Bd. 239, S. 121. 1922. — LANGHANS (1): Anatomische Beiträge zur Kenntnis

der Kretinen. Virchows Arch. Bd. 149. 1897. — LANGHANS (2): Über Veränderungen in den peripheren Nerven bei Cachexia strumipriva des Menschen und Affen, sowie bei Kretinen. Virchows Arch. Bd. 128. 1892. — LANGHANS und WEGELIN: Der Kropf der weißen Ratte. Bern 1919. — LANZ: Progenitur Thyreopraver. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 74. 1904. — LÄWEN: Zur Kenntnis der Wachstumsstörungen am Kretinenskelett. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 101. 1910. — LEBERT: Die Krankheiten der Schilddrüse und ihre Behandlung. Breslau 1862. — LENNOX and READ: A case of cretinism. China med. journ. 1920. Ref.: Endocrinology Vol. 4. 1920. — LOBENHOFFER: Verbreitung des Kropfes in Unterfranken. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 24. 1912. — LOMBROSO: Ricerche sul cretinismo in Lombardia. Gazz. med. ital. Lombard. Milano 1859. — LORENZ: Die Ergebnisse der sanitärischen Untersuchungen der Rekruten des Kantons Graubünden in den Jahren 1875—1899. Zeitschr. f. schweiz. Statistik. Bd. 31. 1895. — LÜCKE: Die Krankheiten der Schilddrüse. PITHA-BILLROTH: Handb. d. Chirurg. 1876. — LUSTIG: Über die Ätiologie des endemischen Kropfes. Verhandl. d. 10. internat. med. Kongr. Berlin. Bd. 2. 1890. — LUSTIG e CARLE: Sull' etiologia del gozzo endemico. Giorn. della R. Accad. di med. di Torino 1890. — LÜTHI: Über experimentelle venöse Stauung in der Hundeschilddrüse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 15. 1905. — MAC CARRISON (1): Experimental researches on the etiology of endemic cretinism, congenital goitre and congenital parathyroid disease. Indian. journ. of med. research. Vol. 1. 1914. — MAC CARRISON (2): Etiology of endemic goitre. Lancet 18. Jan. 1913. — MAC CARRISON (3): The etiology of endemic goitre. London 1913. — MAC CARRISON (4): Etiology of endemic cretinism, congenital goitre and congenital parathyroid diseases. Lancet 1914. p. 817. — MAC CARRISON (5): The thyroid gland in health and disease. London 1917. — MAC CARRISON (6): Fats in relation to the genesis of goitre. Brit. med. journ. 1922. Nr. 3188. 4. Febr. — MAC CARRISON (7): Simple goitre. Brit. med. journ. 1922. 22. April. — MAC CLELLAND: On the connexion between goiter and cretinism, their nature and causes in: Some inquiries in the province of Kemaon relative to geology and other branches of natural science, including an inquiry into the causes of goiter. Calcutta 1835. Dubl. journ. of med. sciences. Vol. 11. — MAC CLENDON and HATHAWAY: Inverse relation between iodine in food and drink and goiter simple and exophthalmic. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 82. 1924. — MAC HENRY: Thyroid carcinoma among the salmonid fishes. Med. review of reviews. Vol. 22. 1916. — MACKENZIE: Zit. nach EWALD. — MAFFEI: Der Kretinismus in den norischen Alpen. Erlangen 1844. — MAGNUS-LÉVY: Über Organotherapie bei endemischem Kretinismus. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 40. — MALACARNE: Sui gozzi e la stupidità che in alcuni paesi li accompagna. Torino 1789. (Zit. nach SCHOLZ.) — MANASSE: Über kongenitale Taubstummheit und Struma. Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 58. 1909. — MARINE: The etiology and prevention of simple goiter. Proc. of the institute of med. Chicago 1924. — MARINE and LENHART (1): Effects of the administration or the withholding of jodincontaining compounds in normal, colloid or actively hyperplastic thyroids of dogs. Arch. of internal med. Vol. 4. 1909. — MARINE and LENHART (2): Further observations and experiments on the so-called thyroid carcinoma of the brook-trout (*Salvelinus fontinalis*) and its relation to endemic goiter. Journ. of exp. med. Vol. 13. 1911. — MARINE and LENHART (3): Further observations on the relation of jodin to the structure of the thyroid gland in the sheep, dog, hog and ox. Arch. of internal med. Vol. 3. 1909. — MARINE and LENHART (4): Observations and experiments on the so-called thyroid carcinoma of brook-trout and its relation to ordinary goiter. Harrisburg (Pennsylvania) 1910. Depart. of fisheries, Bull. 7. — MARTHE: Quelques recherches sur le développement du goitre. Inaug.-Diss. Bern 1873. — MARTIN: Lehrbuch der Anthropologie. Jena 1914. — MASSUR: In welchen Beziehungen stehen Schilddrüsenveränderungen zur Entstehung und zum Verlauf der chronischen Lungentuberkulose? Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 38. 1918. — MATTI: Über die Kombination des Morbus Basedowii mit Thymushyperplasie. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 116. 1912. — MAUMÉNÉ (1): Expériences pour déterminer l'action du fluorure de calcium sur l'économie animale. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 39. 1854. — MAUMÉNÉ (2): Recherches expérimentales sur les causes du goitre. Ebenda. Tome 62. 1866. — MAYER, O.: Beiträge zur Kenntnis der endemischen Schwerhörigkeit und Taubstummheit. Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilk. Bd. 83. 1910. — MAYRHOFER: Kretinismus und Gebiß. Ergebn. d. ges. Zahnheilk. Bd. 4. 1914. — MELLANBY, E. and M.: The experimental production of thyroid hyperplasia in dogs. Journ. of physiol. Vol. 55. 1921. — MEMBREY: Corps thyroïde et tuberculose. Thèse de Lyon 1914. — MERCKENS: Die geographische Verbreitung des Kropfes in Baden und die Beziehungen der Struma graviditatis zur Eklampsie. Inaug.-Diss. Freiburg 1913. — MERK: Über körperfremde Zellgebilde im menschlichen Kropf. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 34. 1922. — MESSERLI (1): Contribution à l'étude de l'étiologie du goitre endémique. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 75. 1914. — MESSERLI (2): Beitrag zur Ätiologie des endemischen Kropfes. Schweiz. Rundschau f. Med. 1914. Nr. 13. — MESSERLI (3): Le problème de l'étiologie du goitre endémique.

Schweiz. med. Wochenschr. 1922. Nr. 25 u. 26. — MESSERLI (4): La fréquence du goitre dans une région du Jura bernois. Rev. méd. de la Suisse romande. 1922. Nr. 1. — MEYER-ARENS: Die Verbreitung des Kretinismus in der Schweiz. Schweiz. Zeitschr. f. Med. u. Chirurg. und Geburtsh. 1853 u. 1854. — MICHAUD: Die Histogenese der Struma nodosa. Virchows Arch. Bd. 186. 1906. — MILLS: Effects of external temperature, morphine, quinine and strychnine on thyroid activity. Americ. Journ. of physiol. Vol. 46. 1918. — MINNICH: Das Kropfherz. Leipzig und Wien 1904. — MONÉRY (1): Recherches nouvelles sur la fonction jodée de la glande thyroïde. Journ. de pharmacie et de chim. Tome 19. 1903. — MONÉRY (2): Etudes nouvelles sur le métabolisme de l'iode dans l'économie et sur la fonction thyroïdienne. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 7. 1905. — MONTCHARMONT: Ostéomalacie et goitre. Lyon méd. 1909. p. 644. — Moos und STEINBRÜGGE: Über das kombinierte Vorkommen von Entwicklungsstörungen und rachitischen Veränderungen im Gehörorgan eines Kretinen. Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 10. 1881. — MOREL: Du goitre et du crétinisme. Arch. génér. de méd. 1863 et 1864. — MORIN: Physiologie et médication thyroïdienne. Rev. méd. de la Suisse romande. 1895. Nr. 8. — MUGGIA: Gozzo endemico, istologia e terapia. Rif. med. Vol. 37. 1921. — MÜLLER, B.: Das Verhalten der Glandula thyreoidea im endemischen Kropfgebiet des Kantons Bern zu Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 75. 1913. — MÜLLER, CH.: Über morphologische Blutveränderungen bei Struma. Med. Klinik 1910. Nr. 34. — MÜLLER, F. (1): Zur Therapie der Schilddrüse. Therapie d. Gegenw. 1925. H. 1—3. — MÜLLER, F. (2): Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Med. München 1906. — MÜLLER, P.: Zur Frequenz und Ätiologie des allgemein verengten Beckens. Arch. f. Gynäkol. Bd. 16. 1880. — MURATOW: Zur Pathologie des Myxödems. Neurol. Zentralbl. 1898. — NÄGELSBACH, E.: Untersuchungen über das Blutbild bei Strumen und dessen Beeinflussung durch die Strumektomie. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 83. S. 489. 1913. — NAGER: Weitere Beiträge zur Anatomie der endemischen Hörstörung. Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 80. 1921. — NESTOROFF: Le traitement du goitre par les antiseptiques intestinaux. Thèse de Genève 1922. — NIDEBERGER: Das weiße Blutbild bei den verschiedenen funktionellen Zuständen der Schilddrüse. Schweiz. med. Wochenschr. 1924. Nr. 39. — NIÈPCE, A.: Quelques considérations sur le crétinisme. Paris 1871. — NIÈPCE, B.: Traité du goitre et du crétinisme, suivi de la statistique des goitreux et des crétins dans le bassin de l'Isère en Savoie, dans les départements de l'Isère, des Hautes-Alpes et des Basses-Alpes. Paris 1851. — NOZNIC: Über den Kropf des Hundes in Bern. Vet.-med. Inaug.-Diss. Bern 1921. — O'DAY: What is the cause of goitre? New York med. Journ. a. med. record 1920. III. — OLIN: Jodine deficiency and prevalence of simple goitre in Michigan. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 82. 1924. — OPPKOEFER: Eine dem Kretinismus eigentümliche Veränderung im innern Ohr. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. Bd. 55. 1921. — ORATOR und PÖCH: Vorversuche zu einer konstitutionell-somatischen Kennzeichnung verschiedener Krankheiten, insbesondere des Kropfes. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — OSWALD (1): Über den Jodgehalt der Schilddrüse. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23. 1897. — OSWALD (2): Über die chemische Beschaffenheit und Funktion der Schilddrüse. Habilitationsschrift. Zürich 1900. — OSWALD (3): Die Chemie und Physiologie des Kropfes. Virchows Arch. Bd. 169. 1902. — OSWALD (4): Die Schilddrüse in Physiologie und Pathologie. Leipzig 1916. — OSWALD (5): Zur Behandlung des endemischen Kretinismus. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1914. Nr. 24. — OSWALD (6): Aus der Schilddrüsenpathologie. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 38. — PAGENSTECHER: Über das Vorkommen des endemischen Kropfes und der Schilddrüsenvergrößerung am Mittelrhein und in Nassau. Wiesbaden 1914. — PALTAUF: Über den Zwergwuchs. Wien 1891. — PEDOTTI und BRANOVACKY: Über vergleichende Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion mittels der direkten Bestimmung des Gaswechsels und der Untersuchung des Blutes im ASHERschen Rattenexperiment. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 21. — PEDRAZZINI (1): Gozzo e cretinismo in Valtellina. Giorn. della R. Soc. ital. d'igiene. Vol. 18. 1896. — PEDRAZZINI (2): La fatica ed il gozzo. Clin. med. 1902. Nr. 2. — PEILLON: Über den Einfluß parentaler einverleibter Schilddrüsenpräparate auf den Stickstoffwechsel und das Blutbild Myxödemkranker. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 29. 1916. — PETZEL: Die endokrinen Drüsen in ihrer Beziehung zu Zahn- und Kieferanomalien. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 7. — PFANNER: Über Ventilation. Med. Klinik 1920. Nr. 48. — PFAUNDLER: Über die Entstehungsbedingungen von endemischem Kropf und Kretinismus. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 105. 1924. — PFAUNDLER und WISKOTT: Zur Kropffrage in Bayern. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 48. — PHILIPPE: Über sog. Kropfwasser vom Standpunkte des Chemikers. Mitt. a. d. Geb. d. Lebensmitteluntersuch. u. Hyg., veröffentl. v. Eidgen. Gesundheitsamt. Bd. 5. Bern 1914. — PIGHINI: Ricerche sulla endemia gozzo-cretinica nelle regioni veneto-lombarde e nella provincia di Reggio-Emilia. Riv. sperimentale di freniatria. Vol. 44. 1920. — PINÈLES: Klinische und experimentelle Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und Epithelkörperchen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 14. 1904. — PLAUCHU et RICHARD: Le goitre chez le nouveau-né. Gaz. des hôp. civ. et milit. Tome 80. 1907. — PLINIUS: Historia

naturalium lib. XI, cap. 37. — PLUMMER: The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter. Americ. Journ. of the med. sciences. Vol. 146. 1913. — POENSGEN: Beitrag zur Frage der Wechselbeziehungen zwischen Thymus, Schilddrüse und lymphatischem System. Med. Klinik 1913. Nr. 37. — PONCET et LERICHE (1): Tuberculose inflammatoire à forme néoplasique. Bull. de l'acad. de méd. Tome 55. p. 502. 1906. — PONCET et LERICHE (2): Anatomie pathologique du rhumatisme tuberculeux. Bull. de l'acad. de méd. Tome 55, p. 364. 1906. — DE QUERVAIN (1): Relationship between histological structure and biological activeness of goiter tissue. Surg., gynecol. a. obstetr. April 1922. — DE QUERVAIN (2): Evoluzione e stato attuale della operazione del gozzo. Rif. med. Vol. 38. 1922. — DE QUERVAIN (3): Le goître. Genève et Paris 1923. — DE QUERVAIN (4): Zur pathologischen Physiologie der verschiedenen Kropffarten und ihre Einwirkung auf das biologische Verhalten des Blutes. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 1. — DE QUERVAIN (5): Die akute, nicht eitrige Thyreoiditis und die Beteiligung der Schilddrüse an akuten Intoxikationen und Infektionen überhaupt. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 2. Suppl.-Bd. 1904. — DE QUERVAIN (6): Chirurgische Diagnostik. Leipzig 1922. — DE QUERVAIN (7): Zum gegenwärtigen Stand der Kropffrage. Verhandl. d. schweiz. Kropfkommision. 21. Jan. 1922. — DE QUERVAIN (8): Crétinisme, états hypothyroïdiens et système nerveux. Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 14. 1924. — RAYER: Zit. nach Virchows „Geschwulstlehre“. Bd. 3. S. 57. — REICH und BLAUER: Über den Einfluß künstlicher Trachealstenosen auf die Schilddrüse. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 82. 1913. — REINHART: Über Kombination von Krebs und Kropf mit Tuberkulose. Virchows Arch. Bd. 224. 1917. — RÉPIN (1): Goître expérimental. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris. Tome 70. 29 juillet 1911. — RÉPIN (2): La pathogénie du goître endémique. Rev. gén. des sciences. 15. sept. 1910. — RÉPIN (3): Les eaux goitrigènes. Rev. d'hyg., 20 Avril 1911. — REVILLIOD: Le thyroïdisme et le thyroprotéidisme et leurs équivalents pathologiques. Rev. méd. de la Suisse romande 1895. Nr. 8. — RHEIN: La répartition du goître endémique en Alsace mise en rapport avec les conditions hydrogéologiques du sous-sol. Presse méd. 1923. Nr. 74. — RICHTER: Zur chemischen Biologie der Nebenniere, Hypophyse und Thyreoidea. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 26. — RIEBOLD: Die Erblichkeit der Struma. Zeitschr. f. induct. Abstammungs- u. Vererbungslehre. Bd. 14. 1915. — RIEDER: Über Rundzelleninfiltrate im Myokard bei Status thymo-lymphaticus. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 97. 1922. — RIESENFELD: Über primäre Herzhypertrophie im frühen Kindesalter und ihre Beziehung zum Status thymo-lymphaticus. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 86. 1917. — RIETMANN: Untersuchungen über das Vorkommen von Jod in den menschlichen Organen unter besonderer Berücksichtigung der Schilddrüse und Strumen. Inaug.-Diss. Zürich 1921. — ROEDER: Toxic goiter following epidemic influenza. Surg., gynecol. a. obstetr. Vol. 30. 1920. — ROMBERG: Über Herzdilatation. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 47. — ROMEIS: Über die Veränderungen der Hypophysis bei Erkrankung der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 251. 1924. — RÖSCH: Untersuchungen über den Kretinismus in Württemberg. Erlangen 1844. — ROSE: Über den Kropftod und die Radikalkur der Kröpfe. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 22. 1887. — RÖSSLE: Wachstum und Altern. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 20, Abt. II. 1923. — SAATHOFF: Thyreose und Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 213. — SANDERSON: Die Schilddrüse vom 15. bis 25. Lebensjahr. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 6. 1911. — SARBACH: Das Verhalten der Schilddrüse bei Infektionen und Intoxikationen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 15. 1905. — Sardiniſche Kommiſſion: Rapport de la commission créée par S. M. le roi de Sardaigne pour étudier le crétinisme. Turin 1848. — SASAKI: Zur experimentellen Erzeugung der Struma. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 119. 1912. — SCHIFFNER: Regelwidrigkeiten der Nerven bei Kretinen. Med. Jahrbücher d. k. k. österr. Staates Bd. 4 u. 6. (Zit. nach SCHOLZ). — SCHÖTZ (1): Geschlechtsdisposition für Struma. Norsk magaz. f. laegevidenskaben 1913. Nr. 1. Ref.: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 12. — SCHÖTZ (2): Die Strumafrage. Nord. med. Archiv 1913. Ref.: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 14. — SCHIRMER: Status thymo-lymphaticus bei Neugeborenen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 65. 1919. — SCHITTENHELM und WEICHARDT: Der endemische Kropf. Berlin 1912. — SCHLAGENHAUFER und WAGNER v. JAUREGG: Beiträge zur Ätiologie und Pathologie des endemischen Kretinismus. Leipzig u. Wien 1910. — SCHLESINGER: Hyperplasie und Hypersekretion der Schilddrüse bei Kindern und Jugendlichen. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 27. 1920. — SCHLITTLER: Angeborene Taubstummheit mit negativem Befund im inneren Ohr. Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 75. 1917. — SCHMID: Kropffursache mit Berücksichtigung der Verhältnisse in Württemberg. Württ. Korresp.-Blatt 1919. Nr. 26. Ref.: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 33. — SCHOLZ (1): Klinische und anatomische Untersuchungen über den Kretinismus. Berlin 1906. — SCHOLZ (2): Kretinismus. Spez. Pathol. z. Therapie innerer Krankheiten von KRAUS und BRUGSCH. Berlin u. Wien. 1919. — SCHOLZ und ZINGERLE (1): Beitrag zur pathologischen Anatomie der Kretinengehirne. Zeitschr. f. Heilk. 1906. — SCHOLZ und ZINGERLE (2): Über Gehirnveränderungen bei Kretinismus. Zeitschr. f. Forsch. u. Behandl. des jugendl. Schwachsinn

- a. wiss. Grundl. Bd. 3. 1909. — SCHÖNEMANN: Hypophysis und Thyreoidea. Virchows Arch. Bd. 129. 1892. — SCHRANZ: Beiträge zur Theorie des Kropfes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 34. 1887. — SCHRIDDE: Thymus, in ASCHOFFS Lehrbuch d. pathol. Anat. Jena 1919. — SCHWENKENBECHER: Über die Entstehungsbedingungen des Kropfes. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 50. — SENSBURG: Der Kretinismus mit besonderer Rücksicht auf dessen Erscheinungen im Untermain- und Rezatkreise des Königreichs Bayern. Inaug.-Diss. Würzburg 1825. — SIEBENMANN: Taubstummheit und Taubstummenzählung in der Schweiz. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1918. Nr. 1. — SIEMENS (1): Die Erblichkeit des sporadischen Kropfes. Zeitschr. f. induct. Abstammungs- u. Vererbungslehre. Bd. 18. 1917. Inaug.-Diss. München 1918. — SIEMENS (2): Die Leistungsfähigkeit der zwillingspathologischen Arbeitsmethode für die ätiologische Forschung. Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 1. — SIEMENS (3): Die Erblichkeitsfrage beim Kropf. Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 51. — SIMON: Die Ergebnisse der von der Kropfkommision der Breslauer chirurgischen Gesellschaft an die schlesischen Ärzte gerichteten Umfrage. Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 19. — SMITH: Fetal and maternal athyrosis. Endocrinology. Bd. 3. 1919. — SOFER: Die Bekämpfung des Kretinismus in Österreich. Therap. Monatsh. Bd. 23. 1909. — SOROUR: Versuche über Einfluß von Nahrung, Licht und Bewegung auf Knochenentwicklung und endokrine Drüsen junger Ratten mit besonderer Berücksichtigung der Rachitis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 71. 1923. — SOUCEK: Zur Ätiologie des Kropfes. Med. Klinik 1923. Nr. 14. — STAEMMLER (1): Über Kropfbefunde im Leichenhaus des Charité-Krankenhauses zu Berlin. Virchows Arch. Bd. 217. 1914. — STAEMMLER (2): Über Struma congenita und ihre Beziehungen zu Störungen der inneren Sekretion. Virchows Arch. Bd. 219. 1915. — STAHL (1): Beitrag zur Pathologie des Idiotismus endemicus, genannt Kretinismus in den Bezirken Sulzheim und Gerolzhofen. Bonn 1843. — STAHL (2): Neue Beiträge zur Physiognomik und pathologischen Anatomie der Idiotia endemica (genannt Kretinismus). Erlangen 1848. — STAENKE: Zur Histologie und Klinik jugendlicher Strumen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 125. 1923. — STARLINGER: Physikalisch-chemische Untersuchungen zum Schilddrüsenproblem. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1923. — STEINER: Beziehungen zwischen Kropf und Herz. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 35. 1922. — STEBEL: Beitrag zur Lehre vom Kropfherzen. Inaug.-Diss. München 1907. — STINER (1): Der Krebs und die Frage seiner Beziehungen zum endemischen Kropf. Schweiz. med. Wochenschr. 1924. Nr. 27. — STINER (2): Die Verbreitung des endemischen Kropfes in der Schweiz nach neueren Ergebnissen der Rekrutenuntersuchungen. Schweiz. med. Wochenschr. 1924. Nr. 17. — ST. LAGER: Etudes sur les causes du crétinisme et du goître endémique. Paris 1867. — STOCCADA: Untersuchungen über die Synchronosis speno-occipitalis und den Ossifikationsprozeß bei Kretinismus und Athyrosis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 61. 1915. — STOCKARD: Human types and growth reactions. Americ. Journ. of Anat. Vol. 31. 1922. — STOOS: Mehrere Fälle von Myxödem und Kretinismus. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1903. Vereinsber. — STROEBEL: Über Herzvergrößerung bei experimenteller Trachealstenose. Ein Beitrag zur Kenntnis der Genese des menschlichen Kropfherzens. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 1. 1913. — SURBEK: Über die Verfettung der Skelettmuskulatur. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 19. 1916. — TANABE: Experimenteller Beitrag zur Ätiologie des Kropfes. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 73. 1925. — TAUSSIG: Kropf und Kretinismus. Jena 1912. — TAVEL: In TH. KOCHER: Vorkommen und Verteilung des Kropfes im Kanton Bern. Bern 1889. — TENCHINI e CAVATORTI: Sur la morphologie et sur la structure de la glande thyroïde normale chez l'homme; le goître en Italie. Arch. ital. de biol. Vol. 51. 1909. — THIEME: Der Kretinismus, eine Monographie. Inaug.-Diss. Weimar 1842. — THOM: Untersuchungen über die normale und pathologische Hypophysis cerebri des Menschen. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 57. 1901. — THOMAS: Rapports entre le goître et l'ostéomalacie sénile. Schweiz. Rundschau f. Med. Bd. 20. 1920. — THOREL: Pathologie der Kreislauforgane. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 17. II. 1914. — TIETZE: Kropfendemie in einem städtischen Waisenhaus. Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 5. Vereinsber. — TÖLKEN: Zur Pathologie der Hypophysis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 24. 1912. — TRAUTMANN (1): Drüsen mit innerer Sekretion. JOESTS Handb. d. spez. path. Anat. d. Haustiere. Bd. 3. Berlin 1923. — TRAUTMANN (2): Thyreoparathyreogene Struma nodosa bei einem 12jährigen Pferd. Beitr. z. pathol. Anat. d. innersekretorischen Organe d. Haustiere. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere. Bd. 27. 1924. — TROXLER (1): Der Kretinismus und seine Formen als endemische Menschenentartung. Zürich 1836. — TROXLER (2): Rhapsodien über Kretinismus, Idiotismus und mitverwandte Übel. Röscher's Beobachtungen über den Kretinismus. H. 2. Tübingen 1851. — TRÜMPY: Der Kretinismus und sein Vorkommen im Kanton Glarus. (Zit. nach ROESCH), S. 17. — UNNA: Cutis verticis gyrata. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 45. 1907. — VAS: Über eine vorwiegend im Kindesalter beobachtete epidemische Verbreitung des Kropfes in der Hauptstadt Budapest bzw. in deren Umgebung. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 90. 1919. — VENTURELLI: Studio sul gozzo e cretinismo

endemico. II Morgagni, Vol. 57. Ref.: Pathologica Vol. 7. Nr. 158. 1915. — VIRCHOW (1): Über die Physiognomie der Kretinen. Verhandl. d. phys. med. Ges. Würzburg. Bd. 7. 1856. — VIRCHOW (2): Untersuchungen über die Entwicklung des Schädelgrundes. Berlin 1857. — VIRCHOW (3): Knochenwachstum und Schädelformen mit besonderer Rücksicht auf Kretinismus. Virchows Arch. Bd. 13. 1858. — VIRCHOW (4): Über den Kretinismus namentlich in Franken und über pathologische Schädelformen. Ges. Abhandl. Hamm 1862. — VIRCHOW (5): Zur Entwicklungsgeschichte des Kretinismus und der Schädeldeformitäten. Ges. Abhandl. Hamm 1862. S. 984. — VIRCHOW (6): Über die Verbreitung des Kretinismus in Unterfranken. Ebenda. — VIRCHOW (7): Zur Entwicklungsgeschichte des Kretinismus und der Schädeldeformitäten. Ebenda. — VIRCHOW (8): Die krankhaften Geschwülste. Bd. 3. Berlin 1867. — VIRCHOW (9): Fötale Rachitis, Kretinismus und Zwergwuchs. Virchows Arch. Bd. 94. 1883. — VITRUVIUS: De architectura. lib. VIII. — v. VOLCKAMER: Ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen Struma und Herz. Inaug.-Diss. Erlangen 1911. — VOSS: Zur Frage der Entwicklungsstörungen der kindlichen Hoden. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24. 1913. — VROLIK: Verhandl. d. koninkl. akad. v. wetensch. te Amsterdam (naturwiss. Abt.) 1854 und SCHMIDTs Jahrb. Bd. 85. 1855. — WAGNER v. JAUREGG (1): Über endemischen und sporadischen Kretinismus und dessen Behandlung. Wien. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 19. — WAGNER v. JAUREGG (2): Myxödem und Kretinismus. Handb. d. Psychiatrie. Spez. Teil. 2. Abt., 1. Hälfte. Leipzig u. Wien 1912. — WAGNER v. JAUREGG (3): Besprechung von FRNKBEINER: Die kretinische Entartung. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 2. S. 44. — WÄLCHLI: Hypo- und Athyreosis und Blutbild. Fol. haematol. Bd. 27. 1922. — WALLMANN: Lebensgeschichte und Leichenbefunde dreier Salzburger Idioten. Zeitschr. d. k. k. Ges. d. Ärzte in Wien. 1863. — WEGELIN (1): Über Ossifikationsstörungen beim endemischen Kretinismus und Kropf. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1916. Nr. 20. — WEGELIN (2): Zur Histogenese des endemischen Kropfes. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1912. Nr. 9. — WEGELIN (3): Die experimentelle Kropfforschung. Mitt. d. naturf. Ges. Bern 1917. — WEGELIN (4): Die Einteilung der Kröpfe. Sitzung d. schweiz. Kropfkommision. Bern 21. Jan. 1922. — WEGELIN (5): Zur parasitären Ätiologie des endemischen Kropfes. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 36. 1922. — WEGELIN (6): Das Kropfproblem. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 1. — WEGELIN und ABELIN (1): Über die Wirksamkeit der menschlichen Schilddrüse im Froschlarvenversuch. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89. 1921. — WEGELIN und ABELIN (2): Weitere Untersuchungen über die Wirksamkeit menschlicher Kröpfe im Kaulquappenversuch. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 105. 1924. — WEIBGEN: Zur Morphologie der Schilddrüse des Menschen. Münch. med. Abhandl. 1. Reihe, 1891. H. 8. — WEICHARDT und WOLFF: Weitere Untersuchungen über den endemischen Kropf mit besonderer Berücksichtigung des Vorkommens im Königreich Bayern. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 9. — WENZEL, J. u. K.: Über den Kretinismus. Wien 1802. — v. WERDT: Über Lymphfölikelbildung in Strumen. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. Bd. 8. 1911. — WERNICKE: La teoria hidrotelurica de Bircher y su aplicacion a las regiones de bocio endemico en la Republica Argentina. Rev. del instit. bacteriol. Buenos Aires, Okt. 1919. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 31. Nr. 9. 1921. — WETZLER: Leichenöffnung eines Kretinen. Rhein. Jahrb. f. Med. u. Chirurg. Bd. 10. (Zitiert nach SCHOLZ). — WEYGANDT (1): Über Virchows Kretinentheorie. Neurol. Zentralbl. 1904. Nr. 7, 8 u. 9. — WEYGANDT (2): Weitere Beiträge zur Lehre vom Kretinismus. Verhandl. d. phys. med. Ges. Würzburg. N. F. Bd. 37. 1904. — WEYGANDT (3): Der heutige Stand der Lehre vom Kretinismus. Samml. zwangl. Abhandl. a. d. Geb. d. Nerven- u. Geisteskrankh. Bd. 4. 1904. — WILMS: Ursache und experimentelle Erzeugung des Kropfes. Zentralbl. f. Chirurg. 1910. Nr. 31. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 13. — WILSON: Relation of the pathology and the clinical symptoms of simple and exophthalmic goiter. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 62. 1914. — WOELZ: Vergleichende Untersuchungen über die Häufigkeit der verschiedenen Kropfformen in Basel und in Bern. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Nr. 27. — WÖLFLE: Die chirurgische Behandlung des Kropfes. Berlin 1887. — WOUNDENBERG: Über Vergrößerung der Schilddrüse bei Haustieren. Virchows Arch. Bd. 196. 1909. — v. WYSS: Beitrag zur Kenntnis der Entwicklung des Skeletts von Kretinen und Kretinoiden. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. Bd. 3. 1899. — YAMANOI: Die Bedeutung der Thymuspersistenz. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Nr. 24. — ZANONI: Contribuzione allo studio del gozzo. Tumori. Vol. 7. Nr. 4. 1921. Ref.: Presse méd. Nr. 26. — ZELLWEGER: Zur Lehre des Status lymphaticus. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 1. 1913. — ZIEGLER: Lehrbuch d. spez. pathol. Anat. Jena 1902. — ZONDEK: Das Myxödemherz. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 43 u. 1919. Nr. 25. — ZSCHOKKE: Über die Ursachen des Kretinismus im Kanton Aargau und in der Schweiz überhaupt. Gesellsch. f. vaterländ. Kultur. Aarau 1813.

Die Epithelkörperchen.

Von

Gotthold Herxheimer-Wiesbaden.

Mit 37 Abbildungen.

Die Epithelkörperchen gehören zu den zuletzt entdeckten und vor allem richtig gewerteten Organen des menschlich-tierischen Körpers. Sie wurden zwar schon von früheren Forschern gesehen, so von REMAK schon 1858, der sie als „Nebendrüsen der Thymus“ erwähnt, und von VIRCHOW (1863), der sagt, daß er „häufig kleinste, oft nur erbsengroße, rundliche Knoten, die durch loses Bindegewebe mit der Drüse (sc. Schilddrüse) zusammenhängen“, gefunden habe und hinzufügt, daß sie „eher wie kleine Lymphdrüsen als wie Teile der Schilddrüse“ aussehen, eine Bemerkung, die wieder die überaus scharfe Beobachtung des Altmeisters der Pathologie dartut. Ende der 70iger Jahre sahen auch KADJI sowie MASSELUNG die Gebilde, die sie aber für überzähliges Schilddrüsengewebe hielten. Selbst der eigentliche Entdecker der Organe, SANDSTRÖM (1880), der ihnen ihre Sonderstellung zuerst zuwies, deutete sie noch in diesem Sinne als embryonal gebliebenes Schilddrüsengewebe und nannte sie, gerade um den embryonalen Charakter durch Vergleich mit Parovarium oder Paradidymis zum Ausdruck zu bringen, „Glandulae parathyreoideae“. SANDSTRÖM fand diese Gebilde paarig, meist auf jeder Seite zwei in der Nähe der Arteria thyreoidea infer., welche sie versorgt, und zwar ausnahmslos bei 50 untersuchten Menschen, ferner stets bei Hund, Katze, Kaninchen, Ochs, Pferd. Histologisch erkannte er auch schon die Schwankungen im Zellverhalten und manche Einzelheiten. Bemerkenswert ist, daß SANDSTRÖM schon darauf hinwies, die Organe könnten in der Pathologie — er dachte an von ihnen ausgehende Geschwülste — eine Rolle spielen. 1881 fand auch BABER unabhängig von SANDSTRÖM die Organe (vielleicht hatte er sie auch schon 1876 beim Hunde gesehen) bei verschiedenen Tierarten, hielt sie aber auch für „undeveloped portions“ der Schilddrüse. Eine derartige bis dahin allgemeingültige Auffassung hinderte eine eingehendere Weiterbeschäftigung mit dem Organ und die Forscher, die dasselbe in den nächsten Jahren besonders bei ihren Schilddrüsenuntersuchungen erwähnen, unter denen nur WÖFLER, HORSLEY, ROGOWITSCH, CRISTIANI (1), ZIELINSKA, HÜRTHLE genannt seien, hielten alle an der Meinung fest, es handle sich nur um embryonal gebliebenes bzw. Ersatzgewebe der Schilddrüse und verkannten so erst recht die besondere Stellung der Gebilde.

Der Anfang normal- und pathologisch-physiologischer Untersuchungen der Organe beginnt mit GLEY [(1) zuerst 1891], der sie teils mit, teils ohne Schilddrüse herausnahm, teils bei Schilddrüsenentnahme zurückließ und die Unter-

schiede richtig erkannte, daher die Parathyreoideae in ihrer physiologischen Sonderstellung würdigte, sie aber doch noch für in früherem Entwicklungszustand befindliches Schilddrüsengewebe hielt, das sich dann durch Ersatzwucherung in fertiges solches umwandeln könne (ähnlich zuvor schon ROGOWITSCH). Ist eine solche Ersatzwucherung der Organe nach Entfernung der Schilddrüse von HOFMEISTER (2, 3) und später von BLUMREICH-JACOBY bezweifelt worden, hat vor allem MOUSSU, wenn auch nicht von Beginn seiner Arbeiten an, eine besondere Tätigkeit derselben unabhängig von der Schilddrüse geahnt, so wurzeln unsere festen Kenntnisse doch erst in den besonders genauen Untersuchungen KOHNS (1, 2). Der Prager Anatom zeigte, vor allem bei der Katze, daß die Drüsen stets in typischer Lage jederseits zwei vorhanden sind. Er unterschied je ein „äußeres“ und ein „inneres“ (bei der Katze in den Seitenlappen der Schilddrüse selbst gelegenes) Drüschchen, und vor allem betonte er, daß es sich um selbständige Organe eigener Art handele, und benannte sie, gerade um ihre Unabhängigkeit von der Schilddrüse zu betonen, mit dem von MAURER für ähnliche Organe der Amphibien geprägten Namen „Epithelkörperchen“. Diese gerade wegen ihrer Unbestimmtheit ausgezeichnete Benennung ist im deutschen Schrifttum völlig üblich geworden, während im ausländischen fast stets die Bezeichnung Parathyreoideae beibehalten worden ist. Ältere auf noch nicht richtiger Erkenntnis beruhende Namen, wie „Glandules thyroidiennes“ [GLEY, ähnlich NICOLAS (1)], „akzessorische Schilddrüsen“ (ZIELINSKA), „Beischilddrüsen“ (v. EBNER), „Nebendrüsen der Schilddrüse“ (BLUMREICH-JACOBY), „Glandes satellites de la thyoide“ (VERDUN, früher) u. dgl. sind allerdings verschwunden. Die von KOHN (1, 2) betonte Selbständigkeit der Epithelkörperchen konnte gestützt werden durch die schon von ihm geforderte selbständige entwicklungsgeschichtliche Stellung der Organe. Wichtige Vorarbeiten lagen bereits von PRENANT vor, die zum Teil von JACOBY, dann von SIMON richtig auf die Epithelkörperchen bezogen wurden. Genaue Verfolgung verdanken wir sodann besonders GROSCHUFF, ferner VERDUN, FUSARI, SCHREIBER u. a. Und ebenso sprach bald ein Versuch der Natur entschieden für die Selbständigkeit der Epithelkörperchen auch in ihrer Anlage. Bei angeborener Nichtbildung der Schilddrüse finden sich die Epithelkörperchen richtig angelegt und gut entwickelt vor. Am bekanntesten ist der zuerst in diesem Sinne genau untersuchte und gewürdigte Fall von MARESCH (1), dann diejenigen von ASCHOFF und von PEUCKER, die bald folgten. Wurde zunächst nach KOHNS (1) erster Arbeit die Selbständigkeit der Stellung der Epithelkörperchen anatomisch auch noch vereinzelt angezweifelt und wieder auf ihre Schilddrüsenatur zurückgegriffen — so von SCHAPER, SCHMID oder MÜLLER — so wurde erstere doch bald allgemein anerkannt, und trotz vereinzelter Rückfälle in jene Ansicht — wie im ersten Jahrzehnt des neuen Jahrhunderts noch KISHI, CARO (1) und in gewisser Hinsicht FORSYTH (1) sowie VINCENT — ist die selbständige anatomische und entwicklungsgeschichtliche Stellung der Epithelkörperchen heute Allgemeingut unserer Kenntnisse. Die späteren Tierversuche, so die ersten schon auf den KOHNSchen Angaben gegründeten grundlegenden von VASSALE und GENERALI (1), welche die von GLEY (1) richtig erkannten Tatsachen auch richtig deuten konnten, sowie fast alle folgenden konnten auch eine selbständige und wichtige eigene Tätigkeit der Organe feststellen. Und so war auch ihrer Stellung in der Pathologie Bahn gebrochen. Die Tierversuche wiesen den Weg zu den Beziehungen des Ausfalles der Epithelkörperchenfunktion zu der Tetanie. Hier setzen dann vor allem die bedeutenden Arbeiten ERDHEIMS (4) ein. Besonders er legte den Grund für unsere Kenntnisse der Beziehungen der Epithelkörperchen zum Kalkstoffwechsel und somit auch zu den Abartungen dieses, zu Erkrankungen wie außer

Tetanie zu Rachitis, Osteomalazie, Ostitis fibrosa usw. Eine Reihe Kliniker wiesen auch von klinischem Standpunkte aus auf solche hin, und es wurde dann bei der Beziehung mancher Erkrankungen auf die Epithelkörperchen auch wohl — im Gegensatz zu der kritisch abwägenden Vorsicht ERDHEIMS — über das Ziel geschossen in rein auf Vorstellungen begründeten Annahmen, deren zum mindesten anatomischer Untergrund sich nicht erhärten ließ.

Während die eigentliche pathologische Anatomie der Epithelkörperchen eine sehr magere und von speziell-pathologischem Gesichtspunkte, bis auf einige zelluläre Besonderheiten, wenig ausgiebige ist — es kommen vor allem Blutungen, Atrophien, Hyperplasien und Adenome in Betracht — liegt das besonders Bemerkenswerte der Pathologie dieser kleinen Drüsen mit innerer Sekretion eben in ihren Beziehungen zum Stoffwechsel, besonders zu Stoffwechselkrankheiten. Allerdings diese sind keineswegs so einfach, wie man zunächst glaubte. Einmal wissen wir ja heute, daß die Drüsen mit innerer Sekretion pluriglanduläre Systeme darstellen, mit vielfachen Beziehungen untereinander und zum Nervensystem. Sie sind aber in Einzelheiten zumeist noch ganz unklar und umstritten, und dies gilt gerade auch für die Epithelkörperchen, deren synergetische wie antagonistische Beziehungen zu anderen Drüsen endokriner Art, die wohl mit Sicherheit anzunehmen sind, zumeist noch in völliges Dunkel gehüllt sind. Und sodann haben die neuzeitlichen Stoffwechseluntersuchungen an Menschen und Tieren dargelegt, daß es sich hier viel weniger um so grobe Abartungen handelt, wie man früher annahm, denn um feinste Verhältnisse chemischer und physikalisch-chemischer Natur, was gerade auch für die Epithelkörperchen und ihre Beziehungen zum Eiweiß- und dann wohl Kalzium- und Phosphorstoffwechsel gilt, zwar manchen früheren Widerspruch zu erklären imstande ist, aber ein Gebiet betrifft, bei dem wir gerade erst im Beginne von Kenntnissen stehen, und alles noch im Flusse ist.

Aus diesen allgemeine Übersicht bietenden, einleitenden Bemerkungen ergibt sich unsere Einteilung von selbst in:

1. Normales Verhalten der Epithelkörperchen.
2. Ergebnisse der Tierversuche an Epithelkörperchen.
3. Pathologische Anatomie der Epithelkörperchen.
4. Beziehungen der Veränderungen der Epithelkörperchen zu Stoffwechselabartungen (und Zusammenhänge mit anderen Drüsen mit innerer Sekretion).

Die Anatomie (vergleichende Anatomie) und Histologie der Epithelkörperchen muß kurz in Betracht gezogen werden, denn die pathologisch-anatomischen Veränderungen beruhen völlig auf ihnen. Gerade im Hinblick auf die Schwankungen des grobanatomischen und vor allem auch des histologischen Verhaltens, die hier weit größer sind als bei anderen Organen, ist nur so die häufig sehr strittige Grenze zwischen Physiologischem und Pathologischem zu ziehen. Die Anatomie zu berücksichtigen ist um so berechtigter, als unbeschadet der großen Verdienste der normalen Anatomen, besonders KOHNS, sich hier wesentlich auch pathologische Institute beteiligt haben, was damit zusammenhängt, daß in mancherlei Hinsicht erst die große Anzahl untersuchter Einzelfälle aus allen Alterslagen Rückschlüsse zuließ. Die vergleichend-anatomischen Untersuchungen aber stehen auch in engen Beziehungen zu dem zweiten Punkte, den Versuchsergebnissen. Letztere betreffen vor allem die physiologische Bedeutung der Drüsen, und da diese besonders an der Hand von Entfernung der Drüsen verfolgt wurde, leiten sie auch unmittelbar in das Gebiet der Pathologie, vor allem der pathologischen Physiologie, über. Die andere Hauptrichtung der Tierversuche aber, die Trans- und Implantationen, haben neben der physiologischen Bedeutung auch solche für die Chirurgie und hier auch Berücksichtigung gefunden. Ferner ergeben sich aus den Tierversuchen naheliegende organotherapeutische Versuche

am Tier und dann auch beim Menschen. Alle diese Gebiete können hier natürlich nur kürzer berücksichtigt werden. Und besonders ist dies naturgemäß mit dem letzten Teil, den Beziehungen zu den Stoffwechselverhältnissen und -Erkrankungen, der Fall, wenn hier auch wohl das Bemerkenswerteste, das die Epithelkörperchen bieten, gelegen ist. Auf diesem Gebiete sind die Kliniker und physiologischen Chemiker in tätiger Arbeit

Das Schrifttum der eigentlichen pathologischen Anatomie der Epithelkörperchen ist nicht sehr umfangreich, das der angedeuteten Nebengebiete um so ausgedehnter. Einen großen Teil desselben habe ich wenigstens in das Verzeichnis aufgenommen. Eine vorzügliche Zusammenstellung der Anatomie und Entwicklungsgeschichte bis zum Jahre 1900 — und bis dahin war alles Wesentliche bekannt — findet sich bei KOHN (2). Das ganze die innere Sekretion der Epithelkörperchen betreffende Schrifttum bis zur Gegenwart ist angeführt in dem Bande Literatur (1922) des bekannten großangelegten BIEDLSchen Werkes „Innere Sekretion“. Viele Arbeiten sind vor allem in seltenen amerikanischen und italienischen sowie französischen medizinischen Zeitschriften niedergelegt und so im Original schwer oder kaum einzusehen.

I. Normales Verhalten der Epithelkörperchen.

Die normale Zahl der Epithelkörperchen ist 4, auf jeder Seite 2. Und ebenso wie beim Menschen — bei dem diese Verteilung vom kleinen Kind bis zum höchsten Alter anzutreffen ist — liegen die Verhältnisse bei den meisten Tieren (s. u.). Für den Chirurgen sind die Lagebeziehungen zur Arteria thyreoidea inf., auf die SANDSTRÖM schon hinwies, sehr wichtig. Bei der Leichenöffnung nimmt man die Halsorgane am besten im ganzen heraus und legt sich die Epithelkörperchen unter leichtem Anspannen der unaufgeschnittenen Speiseröhre frei. Man unterscheidet beim Menschen im allgemeinen einfach zwischen einem linken und rechten, oberen und unteren Epithelkörperchen. In seiner besonders genauen Lageschilderung bezeichnet WELSH (2) das eine als Glandula parathyreoidea superior posterior, das andere als inferior anterior. Diese auch z. B. von CIVALLERI oder F. D. THOMPSON gegebene Lagebestimmung ist bei den embryologischen Verhältnissen wichtig, für die Bezeichnung beim Menschen später entbehrlich. Mit der genauen Lage, meist an der Hand eines großen Übersichtsmateriales von Leichen, haben sich vor allem WELSH (2), BENJAMINS, CIVALLERI, v. VEREBÉLY, FORSYTH (2, 5), ERDHEIM (1), MAC CALLUM (6), ROGERS, BEEBE u. a. beschäftigt. Die ziemlich gleichlautend geschilderten Lagebeziehungen lassen sich in der Tat leicht als die am häufigsten zu findenden erhärten. Das obere Epithelkörperchen liegt nach v. VEREBÉLY an der hinteren medialen Kante des Schilddrüsenseitenlappens, in dessen oberem zweiten Drittel, in dem lockeren Bindegewebe um die Speiseröhre, hinter Art. thyreoidea inf. und Nervus recurrens. In 76% fand v. VEREBÉLY es gerade in der Mitte dieser Kante, in 15% höher (in 2% am oberen Ende), in 9% tiefer gelegen. Die Höhe entspricht meist dem unteren Rand des Ringknorpels. Es liegt entweder am Stamme der zur Schilddrüse gelangten Art. thyr. inf., oder gerade an ihrer Verästelung, bzw. hinter dem aufsteigenden Ast. Entweder ist das Körperchen abgesondert von der Arterie, oder es liegt ihr fest an, oder umfaßt sie (nach v. VEREBÉLY in 4%). Meist liegen die oberen Epithelkörperchen 2–3 mm von der Hinterfläche der Schilddrüse entfernt, sie können aber auch in deren Kapsel liegen, oder sogar in noch nähere Beziehungen zur Schilddrüse treten. MAC CALLUM gibt als ihre Lage die Hinterseite der Schilddrüse gegen die Speiseröhre zu an, und zwar die Stelle, wo die Art. thyr. superior abzweigt. Die beiden oberen

Epithelkörperchen können sich entsprechend liegen, doch liegt das rechte häufig etwas tiefer als das linke. Die unteren Epithelkörperchen, zumeist etwas größer und der Schilddrüse lockerer anhaftend, liegen nahe deren hinterer Kapsel in dem lockeren Gewebe, das die runde Einbuchtung des unteren Schilddrüsenlappens ausfüllt, gerade über der Eintrittsstelle der Art. thy. inf. in die Schilddrüse (nach MAC CALLUM). Das untere Epithelkörperchen steht in engeren Beziehungen zur oberen Spitze des Thymus und dem unteren Schilddrüsenpol, worauf auf Grund embryologischer Verfolgung schon KÜRSTEINER (1, 2) hinwies. v. VEREBÉLY fand diese Beziehungen zum Thymus in 76% der Fälle, d. h. Zusammenhang oder direkte Einlagerung (s. u.). In der Regel liegen die unteren Epithelkörperchen vor dem Stamme der Art. thy. inf. und dem Rekurrens.

Sind dies etwa die gewöhnlichen Lagerungsverhältnisse, so finden sich in denselben aber große Schwankungen. So können die oberen Epithelkörperchen — das linke weit häufiger als das rechte — bis zum oberen Rande des Processus pyramidalis nach oben verschoben sein, aber auch nach unten bis zur Art. thy. inf. in nächste Nähe der unteren Epithelkörperchen. Noch weit unregelmäßiger sind aber letztere selbst in ihrer Lage, was schon WELSH (2) oder BENJAMINS hervorhoben. Hier kommt vor allem Verschiebung nach unten um 4—5 cm unterhalb der Schilddrüse, bis in die Höhe des 10., ja selbst des 12. Trachealringes (WELSH, FUSARI, CHANTEMESSE-MARIE u. a.) vor, doch können die unteren Epithelkörperchen auch weiter nach oben bis in die Nähe der oberen hinaufrücken. Das Wechseln der Lage kann bei Kropfoperationen, bei denen es, wie schon ERDHEIM (6), aber auch viele Chirurgen betonten, meist nicht möglich ist, die Epithelkörperchen trotz der Wichtigkeit ihrer Schonung im einzelnen aufzusuchen, verhängnisvoll werden. Sie ist aber auch von Bedeutung im Hinblick auf viele Tierversuche, in denen ein Teil der Epithelkörperchen nicht gefunden, und so falsche Schlüsse gezogen wurden.

Dies um so mehr, als zur Unregelmäßigkeit der Lagerung die Unregelmäßigkeiten der Zahl hinzukommen. Die Vierzahl ist allerdings das ohne jeden Vergleich häufigste, und es ist kennzeichnend, daß zahlreiche Untersucher angeben, im Verlaufe ihrer Untersuchungen immer mehr alle 4 Epithelkörperchen gefunden zu haben, was ich auch bestätigen kann. Vor allem ist dies der Fall, wenn man nach dem Vorgang von ERDHEIM evtl. die ganzen in Betracht kommenden Organe in Serien schneidet. Ein sehr großer Teil der früheren Angaben von unzureichend gefundenen Epithelkörperchen (z. B. ROGERS-FERGUSON, die in 12 von 54 Fällen überhaupt keine, 20 mal nur 2 Epithelkörperchen fanden, oder RULISON, der unter 10 Fällen nur in 1 alle 4 Epithelkörperchen, in 3 gar keine, in den anderen nur 1 oder 2 finden konnte) ist sicher auf Schwierigkeiten des Aufsuchens zu beziehen. Diese können in Einzelfällen erheblich sein, wie z. B. GINSBURG (2) und ähnlich ROGERS und FERGUSON sehr reichlich entwickeltes Fettgewebe betonen; ferner kommen abweichende Lagerungen u. dgl. in Betracht. Andererseits gibt PEPERE (4) z. B. an, daß er bei genauer Verfolgung von 1000 Leichen in weniger wie 1% nicht 4 Epithelkörperchen gefunden habe und CIVALLERI wies in 122 Leichen nie unter 4 Epithelkörperchen nach. Immerhin werden doch zuweilen trotz genauester Untersuchung nur 3 oder auch 2, d. h. dann meist auf jeder Seite nur 1, gefunden. Dabei ist auch daran zu denken, daß zuweilen 2 Epithelkörperchen zu einem zusammenwachsen können, wie dies z. B. ERDHEIM einmal sogar auf beiden Seiten beobachtete. Auch liegen manchmal 3 Epithelkörperchen auf einer Seite, nur eines auf der anderen (z. B. SCHREIBER). Andererseits werden aber auch keineswegs sehr selten mehr als 4 Epithelkörperchen gefunden. Als Übergang kann man Lappenbildungen, wie sie schon KOHN (2), SOULIÉ-VERDUN, TOURNEUX-VERDUN, BENJAMINS, THIMM u. a. hervorhoben, oder

das Zusammenhängen zweier Epithelkörperchen durch Verbindungszüge — sog. Hantelformen —, oder auch die Fälle betrachten, in denen 2 Epithelkörperchen für das bloße Auge als eines erscheinen, während sich mikroskopisch 2 durch eine bindegewebige Scheidewand völlig getrennte Epithelkörperchen finden, wie dies schon WELSH (2) oder ähnlich NICOLAS erwähnen, oder auch YANASE zweimal sah. Ferner ist hier daran zu erinnern, daß GETZOWA eine „Zersprengung“ der oberen Epithelkörperchen in 2 Teile 6mal verfolgt zu haben glaubt, oder daß PFEIFFER und MAYER (1) an Stelle eines Epithelkörperchens eine Kette kleiner Drüsen nachwiesen. Und dann findet sich völlig getrennt eine die Vierzahl überschreitende Zahl von Epithelkörperchen; so z. B. 5 (FORSYTH oder THOMPSON oder MÖLLER in 3 Fällen) oder 6 (z. B. SCHAPER, FORSYTH, ERDHEIM oder MÖLLER) oder gar 8 (ZUCKERKANDL oder ERDHEIM). Auch MAC CALLUM fand mehr als 4 Epithelkörperchen. v. VEREBÉLY stellte als Autoren, die 5—12 Epithelkörperchen fanden, schon 1907 folgende zusammen: ZUCKERKANDL, CHANTEMEESE - MARIE, MÜLLER, VASSALE - GENERALI, FUSARI, GANFINI, ERDHEIM. VASSALE und PIANA fanden überzählige Epithelkörperchen bis ins Fettgewebe um den Herzbeutel verlagert. Über sonstiges überzähliges Epithelkörperchengewebe und über die Befunde bei Tieren soll noch unten berichtet werden.

Die Größe der Epithelkörperchen schwankt nach Lebensalter sowie individuell, wird aber doch im ganzen ähnlich gefunden. So beträgt der Längsdurchmesser nach SANDSTRÖM sowie BENJAMINS 3—15 mm, v. EBNER 3—13 mm, WELSH 6—7 mm, ERDHEIM 8 mm, v. VEREBÉLY 2—19 mm, MÖLLER 3—16 mm. Die Breite schätzt WELSH (2) auf 4, ERDHEIM (1) auf 5, v. VEREBÉLY auf 2—9, MÖLLER auf 2—6 mm, die Dicke WELSH (2) auf 1,5, v. VEREBÉLY auf 1—4, MÖLLER auf 1—3 mm. Mit den Größenverhältnissen bei Kindern hat sich YANASE eingehend beschäftigt und gibt eine tabellarische Übersicht. In den ersten 12 Tagen sind die Durchschnittszahlen der oberen Epithelkörperchen 2,9:1,95:1,25 mm, die der unteren Epithelkörperchen 3:2,4:1,45. Bei Kindern von 6—14 Jahren hingegen sind sie bei den oberen 6,38:3,45:2,34 und die der unteren 7:4,55:2,75 mm. Die Übersichten zeigen die steigende Zunahme mit dem Alter der Kinder und ferner sehr klar, daß die unteren stets größer als die oberen sind, was sich auch für höheres Alter aus den neuen Zahlenzusammenstellungen von DANISCH deutlich ergibt und was EERDHEIM schon mit der rudimentären 4. Schlundtasche, aus der die oberen hervorgehen, erklärt. DANISCH gibt neuerdings folgende Zahlen: 1—10 Jahre untere Epithelkörperchen 4,2:2,3:2 mm, obere 3,5:2:2 mm, von 11—20 Jahren untere 5,6:2,5:2, obere 4,3:3:2, 21—30 Jahre untere 6,7:4:2, obere 5:2,8:2, 31—40 Jahre untere 7:4:2,3 obere 5,2:4:2, 41—50 Jahre untere 7,3:4:2,2 obere 5,2:3,3:2, 51—60 Jahre untere 7,6:3,5:2,1 obere, 5,5:3:2, 61—70 Jahre untere 8:3,9:2, obere 5,4:3:2, 71—80 Jahre untere 7,9:4:2,5, obere 5,5:2,5:2, über 80 Jahre untere 7,9:3,5:2,5 obere 5,5:3:2,.

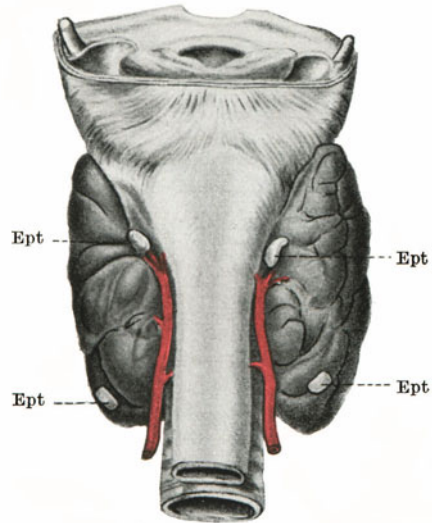


Abb. 1. Lage der Epithelkörperchen.
(Aus THOMPSON: Journ. of med. research.
Vol. 15.)

Als Durchschnittsgewicht gibt WELSH (2) 0,035 g an. Genaue Gewichtsbestimmungen gibt jetzt DANISCH, Die unteren wiegen durchschnittlich im Alter von 1—10 Jahren 0,02, 11—20 Jahren 0,028, 21—30 Jahren 0,037 31—40 Jahren 0,038, 41—50 Jahren 0,04, 51—60 Jahren 0,038, 61—70 Jahren 0,041, 71 bis 80 Jahren 0,04, über 80 Jahren 0,04 g. Die entsprechenden Gewichtszahlen für die oberen Epithelkörperchen sind: 0,018, 0,025, 0,026, 0,028, 0,031, 0,03, 0,029, 0,03, 0,03 g. Eine Größen- und Gewichtsabnahme im Alter als Ausdruck einer Altersatrophie, an die SCHALL gedacht, findet sich also nach DANISCH nicht.

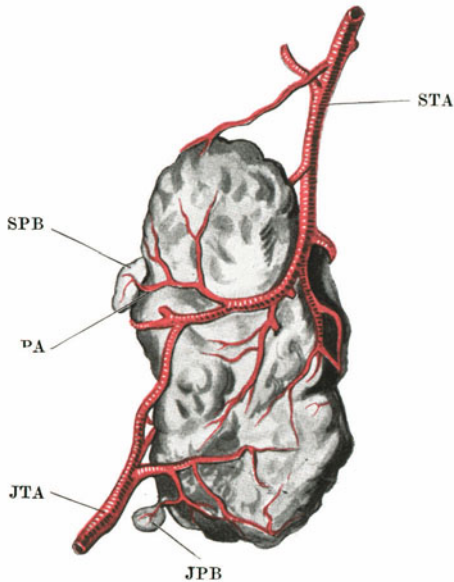


Abb. 2a. Linker Schilddrüsenlappen von hinten gesehen. Ungewöhnliche Lage und Blutversorgung des oberen Epithelkörperchens. STA Art. thy. sup. SPB oberes Epithelkörperchen. PA Art. parathy. JPB unteres Epithelkörperchen. JTA Arter. thy. infer. Auf $\frac{5}{6}$ der natürl. Größe verkleinert. (Aus GINSBURG: Univ. of Pennsylvania med. bull. Vol. 20, Nr. 11. 1908.)

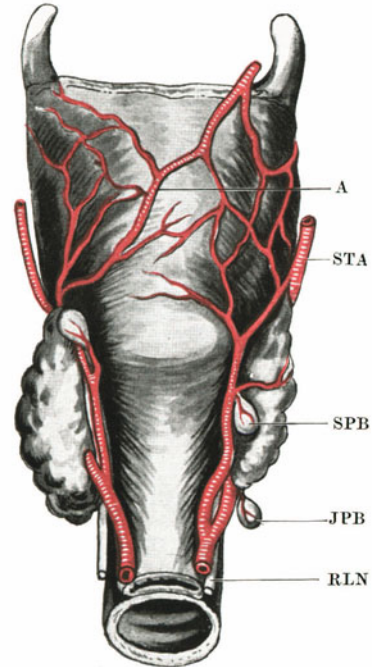


Abb. 2 b. Hintere Ansicht der Schilddrüse. Anastomose der Epithelkörperchengefäße auf beiden Seiten. A Anastomose auf der Hinterfläche des Pharynx. STA Arter. thy. sup. SPB oberes Epithelkörperchen. JPB unteres Epithelkörperchen. Auf $\frac{5}{6}$ der natürl. Größe verkleinert. (Aus GINSBURG: Univ. of Pennsylvania med. bull. Vol. 20, Nr. 11. 1908.)

Die Form der Epithelkörperchen ist mehr rund — besonders die der unteren — oder oval mit einem der Speiseröhre parallelen Längsdurchmesser — besonders die oberen —, zu allermeist abgeplattet. Häufig kommen auch Bohnen- oder Nierenformen mit einer Art Hilus vor. Die Oberfläche ist stets glatt, nie gelappt. Die Farbe ist hell- bis dunkelbraun — sehr gut spricht MÖLLER von „reihbraun“ — mit einer Beimischung von gelber Farbe, bei Kindern mehr grau (YANASE). Für die Farbe ist der Blutgehalt, wie dies z. B. PETERSEN sowie SCHALL betonen, z. T. maßgebend, doch möchte ich im Gegensatz zum letztgenannten Untersucher dabei auch den Fettgehalt als mitbestimmend nicht in Abrede stellen, ja ihm sogar das Hauptgewicht beilegen (s. neuerdings auch DANISCH). FORSYTH will auch zuweilen schwarze Farbe beobachtet haben, was THIMM

mit Recht auch im Hinblick darauf, daß er nie Kohlenpigment in den Epithelkörperchen fand, bezweifelt. Die Farbe ist mitentscheidend für die Unterscheidung der Epithelkörperchen gegenüber in der Nähe gelegenen anderen Geweben für das bloße Auge. In Betracht kommen vor allem kleine Lymphknoten, denen gegenüber GETZOWA mit Recht schon die geringe Durchsichtigkeit der Epithelkörperchen hervorhebt. Bei Föten und Neugeborenen allerdings zeichnen sich auch die Epithelkörperchen durch besondere Helligkeit und Durchsichtigkeit aus, worauf schon YANASE oder PETERSEN hinwies. Ebenso auch noch bei Jugendlichen, was offenbar mit dem Mangel an Fett bzw. Lipoiden zusammenhängt. Es ist um so eher möglich, kleine Lymphknoten dieser Gegend für Epithelkörperchen (besonders die unteren) zu halten, als erstere auch eigene kleine Äste der Arteria thy. inf. besitzen können, wie dies GINSBURG (2) darlegt und auch sehr gut abbildet. Auch Verwechslungen mit abgesprengten Thymusläppchen (MÖLLER) oder mehr selbständigen Teilen der Schilddrüse sind möglich, wobei aber THIMM mit Recht betont, daß letztere im Gegensatz zu den Epithelkörperchen bei genauer Freilegung doch Zusammenhang mit der Schilddrüse selbst aufweisen. Seltener sind Verwechslungen mit Teilen des umliegenden Fettgewebes. Auf allerhand Unterscheidungsmerkmale wies schon WELSH (2) hin. Die Erkennung der Epithelkörperchen ist dem Geübten zumeist möglich, im Zweifelfalle entscheidet das Mikroskop.

Die Epithelkörperchen werden, wie schon SANDSTRÖM bekannt war, von Ästen der Art. thy. inf. versorgt. Für die oberen gibt POOL (1) die Art. thy. sup. an, was GINSBURG (1) aber nur in den seltenen Fällen außergewöhnlicher Hochlagerung der Epithelkörperchen fand, GEIS überhaupt bestreitet. Sonst werden eben beide Epithelkörperchen von Ästen versorgt, die der Art. thyreoidea infer. oder auch Verbindungsästen der Art. thy. infer. mit der superior entspringen (HALSTED-EVANS). Jedes Epithelkörperchen hat eine eigene Art. parathyreoidea, die aber oft schwer freilegbar ist und in ihrer Länge je nach der Lage der Drüsen sehr wechselt. GINSBURG (1) gibt diese kleinen Äste direkt als Wegweiser zur Unterscheidung von dem bloßen Auge ähnlich erscheinenden Gebilden an (s. aber auch oben betreffs Lymphknoten). Er wie GEIS weisen zudem auf Verbindungsäste (s. Abb. 2b) zwischen den Gefäßen beider Seiten hin, was erklären könne, daß Epithelkörperchen nach einseitiger Unterbindung der superior und inferior doch noch erhalten bleiben können. DANIELSEN-LANDOIS betonen in ähnlichem Sinne auch kleine Verbindungsäste der Arteriae parathyreoideae mit der Art. oesophagea oder laryngea. Während die Arterien im einzelnen Epithelkörperchen selbst mehr im Innern liegen, finden sich die Venen mehr an der Oberfläche des Organes, wo sie ein sichtbares Venennetz bilden können (EVANS). YANASE betont das häufige Vorkommen von Venenklappen in den am Gefäßhilus der Epithelkörperchen austretenden Hauptvenen, etwas seltener auch in kleineren Venen im Gewebe. Er faßt die Klappen als zweckmäßige Einrichtung bei der großen Blutungsgefahr in den Epithelkörperchen auf. Mit den genaueren chirurgisch wichtigen Gefäßverhältnissen u. dgl. haben sich besonders WELSH, MAC CALLUM, HALSTED-EVANS (Injektionspräparate), GEIS, GINSBURG (1, 2) und neuerdings DE QUERVAIN (2) befaßt. Die Nervenversorgung haben vor allem ANDERSON, SACERDOTTI, RHINEHART sowie KOLMER verfolgt. Die Nerven ziehen den Gefäßen entlang und verzweigen sich im Bindegewebe der Drüsen; sie sollen aber auch nach ANDERSON sich in das Drüsengewebe einsenken und sogar in Epithelien enden. Ähnliches fand später auch RHINEHART. KOLMER sah im Inneren des Epithelkörperchenparenchyms nervöse Lamellenkörperchen mit typischem Innenkolben.

Die Epithelkörperchen werden auch bei fast allen Tieren gefunden, zumeist auch deren 4. Dies ist zum Teil vergleichend-anatomisch, zum Teil als Vorarbeit für bzw. bei Tierversuchen genau verfolgt worden. Schon SANDSTRÖM stellte sie bei Hund, Katze, Pferd, Ochs, Kaninchen fest, BABER bei Hund, Katze, Seehund, Krähe, Taube, WÖFLER bei neugeborenen Hunden sowie Rindsembryonen, ROGOWITSCH ebenfalls bei Hunden, CRISTIANI (1, 4, 5) bei Ratte und Maus, GLEY (1) besonders bei Kaninchen und Hunden, ZIELENSKA auch beim Hunde, NICOLAS (1, 2, 3), der sie allerdings als später wieder zugrunde gehend ansah, beim Kaninchen sowie auch bei Fledermäusen. KOHNS (1,2) grundlegende Untersuchungen betreffen zahlreiche Tiere und vor allem die Katze, diejenigen von SCHAPER Katze und Schaf; L. R. MÜLLER verfolgte die Organe auch bei Katze und Hund, SYMINGTON beim Faultier, WELSH (1, 2) bei Ochs, Schaf, Kaninchen, Katze und Frettchen, TORETTA auch bei zahlreichen Säugetieren, CAPOBIANCO und MAZIOTTI untersuchten die Epithelkörperchen bei Affen, ERDHEIM bei Affe, Pferd, Hund, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, weißer Maus, Ratte, Igel, ALQUIER beim Hund, PFLUECKE bei fast allen Haustieren, LITTY beim Pferd, ZIETSCHMANN bei der Ziege, FORSYTH bei 70 verschiedenen Tierarten, BARTZ bei Rind, Kalb, Schaf, Schwein, Hund, THIMM bei den verschiedensten Tieren, darunter Waschbär, Fuchs, Hirsch, Zwergmaki, Meerkatze, VERMEULEN (1, 2) bei Hund, Katze, Schwein, Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Huhn usw. usw. So sind die Epithelkörperchen allmählich nicht nur bei allen Säugetieren, sondern überhaupt bei allen Tieren gefunden worden, was bei der kurzen Erwähnung der entwicklungs-geschichtlichen Verhältnisse noch gestreift werden wird. Bei Selachiern werden kleine Zellherde inmitten der Thyreoidea als erste Anlage der Epithelkörperchen gedeutet, nur bei Knochenfischen konnten sie bisher nicht gefunden werden [BIEDL (5)]. Von ganz besonderer Bedeutung ist aber die bei zahlreichen Tieren ganz unterschiedliche und auch vom Verhalten beim Menschen abweichende Lage der fertig ausgebildeten Epithelkörperchen. Gerade hierauf beruhen falsche Schlüsse aus früheren Tierversuchen. Hier wurden KOHNS (1) Untersuchungen bahnbrechend. Nachdem nämlich schon CRISTIANI (1), wenn auch falsch gedeutete Epithelkörperchenzellmassen bei Nagern, GLEY (1) beim Hunde, NICOLAS (1) beim Kaninchen in die seitliche Schilddrüsensubstanz selbst eingelagert gefunden hatten, erkannte KOHN (1) bei genauer Verfolgung besonders an Hand der Katze, die insbesondere sich gleichbleibende, gesetzmäßige Verhältnisse aufweist, daß sich hier stets jederseits außer einem der Oberfläche des Schilddrüsenseitenlappens angelagerten Epithelkörperchen ein zweites in diesem selbst vorfindet. Er bezeichnete ersteres als „äußeres“, letzteres als „inneres“ Epithelkörperchen. Das gleiche fand er auch beim Kaninchen, und er konnte so die GLEYSchen Untersuchungen ergänzen bzw. dessen Tierversuchen zu einer richtigen Deutung verhelfen. Solche inneren Epithelkörperchen wurden dann (s. u.) später auch bei zahlreichen anderen Tieren stets gefunden; sie sind in der Regel kleiner als die äußeren. Dabei kann jede Abgrenzung des Epithelkörperchen- und Schilddrüsengewebes durch Bindegewebe fehlen, so bei Pferd (nach ERDHEIM oder KAPP), Schaf oder Ziege (nach TRAUTMANN).

Die anatomischen Befunde wurden durch die genaue Verfolgung der entwicklungs-geschichtlichen Verhältnisse ergänzt und erhärtet. Diese sind hier in der Gegend der Kiemenbögen besonders verwickelt und so erst ziemlich spät klargestellt worden. Wir können dies hier nur streifen. Die Epithelkörperchen entstammen der 3. und 4. Kiementasche. Auch von der zweiten Schlundspalte abzuleitende Epithelkörperchen sollen nach MAURER (1) bei Echidna, ferner auch beim Menschen nach GROSSER und ASCH (s. dessen Fall

unten) vorkommen. Und ferner sieht VERDUN (4) beim Hühnchen ein weiteres Epithelkörperchen als Abkömmling der 5. Schlundspalte an, was auch für den Menschen von TANDLER sowie GETZOWA angenommen wird. Für gewöhnlich also leiten sich auf jeden Fall die doppelten und paarigen Epithelkörperchen von der 3. und 4. Kiementasche ab. Grundlegende Untersuchungen gehen auf PRENANT zurück. Er betonte die Homodynamie beider Kiementaschen: jede läßt ein Epithellager, welches zu einer „glandule“ wird, sowie ein Divertikel entstehen, die 3. die „Glandule thymique“ und den Thymusschlauch, die 4. die „Glandule thyroïdienne“ und die seitliche Schilddrüsenanlage. JACOBY (1) erkannte dann, daß der „Glandule thymique“ (früher auch carotidienne genannt und von PRENANT noch auf die Glandula carotica bezogen) die Anlage des „äußeren“

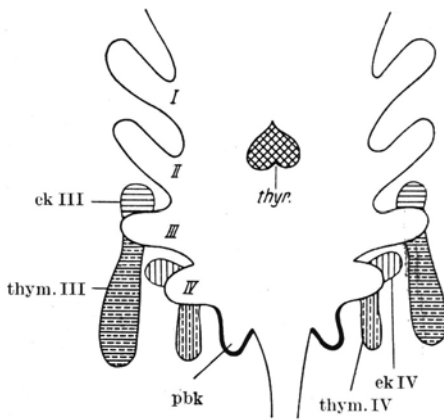


Abb. 3a. Schematische Darstellung der Entwicklung und des ausgebildeten Zustandes (Abb. 3 b) der branchiogenen Organe der Säugetiere. I, II, III, IV die 4 inneren Kiemenfurchen. ek III und ek IV die Epithelkörperchenanlagen. thym. III und thym. IV die Thymusanlagen. thyr. Schilddrüsenanlage. pbk Anlage des postbranchialen Körpers.

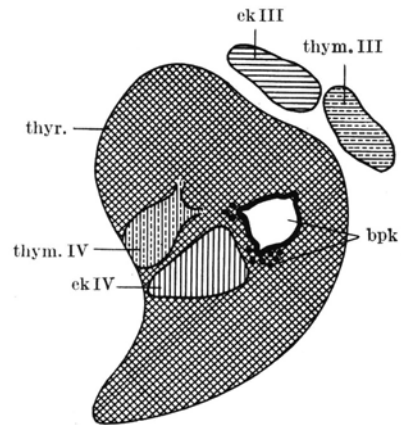


Abb. 3b. Die Gebilde, welche der dritten Kiementasche entstammen, sind zum „äußeren“ Epithelkörperchen und Thymusläppchen (Fragmente der Thymus III) geworden, die der vierten Tasche zum „inneren“. Auch der postbranchiale Körper ist vom Schilddrüsen Gewebe umschlossen.

(Aus: KOHN: Die Epithelkörperchen, in Anat. Hefte 2. Abt. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 9. 1899. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1900.)

Epithelkörperchens entsprach, SIMON daß die „Glandule thyroïdienne“ das „innere“ Epithelkörperchen liefert. Wertvolle Aufklärung brachten sodann die besonders ausgedehnten Untersuchungen GROSCHUFFS. Er legte dar, daß die Epithelkörperchen, entsprechend den anatomischen Feststellungen KOHNS, auch entwicklungsgeschichtlich ein selbständiges Organsystem darstellen, das, in metamerer Anordnung paarig angelegt, an den dorso-kranialen Wänden sowohl der 3. wie der 4. inneren Kiementasche entsteht. Jedes der beiden Epithelkörperchen kann zu jedem begleitenden Thymusmetamer in engste Beziehungen treten, beide können sich vermischen, Thymusinseln auch in das Epithelkörperchengewebe eingeschlossen werden, und sekundär, wie dies schon KOHN betonte, als Folge der Rückbildung der Kiemenregion, die Epithelkörperchen dann enge Verbindungen zum Thymus (die Epithelkörperchen der 3. Tasche), wie dies beim Menschen von KÜRSTEINER (1) und v. EBNER beobachtet wurde, und zur

Thyreoidea (die der 4.) eingehen. Derartige sekundäre Verbindungen werden außer von KOHN (2) und GROSCHUFF auch von NICOLAS, VERDUN, WELSH u. a. betont. VERDUN unterscheidet dabei zwischen den gewissermaßen natürlichen Verbindungen von Gebilden, welche ein und derselben Kiementasche entstammen, (wie also Epithelkörperchen mit zugehörigen Thymusläppchen) (s. o.), und den sekundären Verbindungen räumlich getrennt angelegter und erst später verwachsener Organteile. Hierher gehören also dann auch die Verbindungen zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen, und so entstehen erst die von KOHN (1) gefundenen „inneren Epithelkörperchen“ aus den Epithelkörperchen des 4. Bogens, wobei dann mit dem Epithelkörperchen auch Thymusgewebe der 4. Kiementasche mit in die Schilddrüse verlagert werden kann. Und dieser Vorgang ist, wenn er auch sonst vorkommen kann, bei den Tieren mit typischen „inneren Epithelkörperchen“ ein regelmäßiger. Der entwicklungsgeschichtlichen Anlage entsprechend nannte GROSCHUFF das äußere Epithelkörperchen

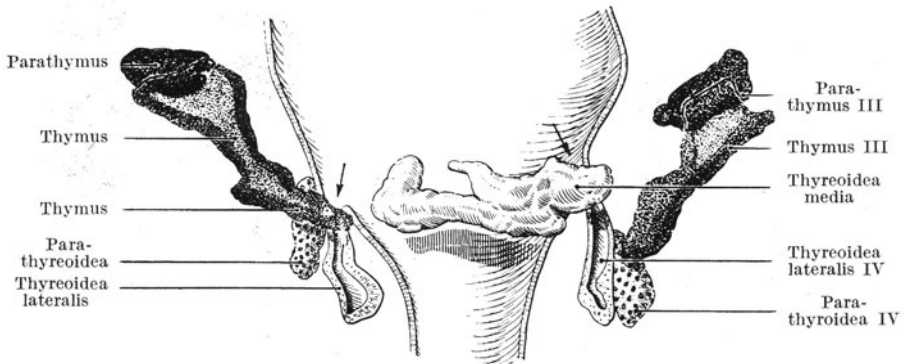


Abb. 4. Entwicklung der Epithelkörperchen. Thyreoidea und Parathyroidea, Thymus und Parathymus eines menschlichen Embryo von 14 mm Nackensteißlänge. Vergr. 50 mal. Nach TOURNEUX et VERDUN (aus KOLLMANN: Handatlas d. Entwicklungsgesch. d. Menschen. Jena: G. Fischer 1907).

„Parathymus“, das innere „Parathyroidea“. Beim Menschen hingegen, wie dies zunächst besonders TOURNEUX und VERDUN, FUSARI, KÜRSTEINER (1,2), SCHREIBER u. a. verfolgten, bleiben die Epithelkörperchen im wesentlichen außerhalb der Schilddrüse liegen, es rücken aber die der „Parathymus“ entsprechenden tiefer hinab und liegen dann unter den anderen, so daß die „oberen“ Epithelkörperchen von der 4., die „unteren“ von der 3. Kiementasche abstammen. Von VERDUN wurde dann die Bezeichnung Epithelkörperchen (oder wie er sie nannte, Glandules branchiales) III und IV (erstere also die unteren, letztere die oberen) eingeführt. Dem Epithelkörperchen III entspricht also auch das „äußere“, dem Epithelkörperchen IV das „innere“ gewisser Tiere.

Wichtig und die Beweiskette im Sinne der anatomischen und entwicklungsgeschichtlichen Selbständigkeit der Epithelkörperchen schließend sind die Befunde von Erhaltensein der Epithelkörperchen bei Fehlen der Schilddrüse. Am bekanntesten ist der zuerst unter diesem Gesichtspunkte untersuchte Fall von MARESCH (1). Bei einem 11jährigen Mädchen mit Myxödem fand sich völliger Schilddrüsenmangel; die Epithelkörperchen aber waren unverändert — 2 sicher, die 2 anderen vielleicht — vorhanden, und zwar vom Gewebbau wie sonst (nicht etwa vikariierend in Schilddrüsenewebe ver-

wandelt). Ähnliche Beobachtungen machten dann ASCHOFF sowie PEUCKER. Später schlossen sich noch andere untersuchte Fälle an, so vor allem mehrere (und zwar teils völlige, teils halbseitige Nichtanlage), welche ERDHEIM (3) verfolgte, ferner solche von DIETERLE, 2 Fälle von ROUSSY und CLUNET (1), 3 von SCHILDER (2), solche von ROCAZ und CRUCHET (zitiert nach BIEDL), ZUCKERMANN (2 Fälle von völliger, 2 von halbseitiger Aplasie), von W. H. SCHULTZE, DUBS, HAMMAR und HELLMANN. Auch sie bestätigen die Feststellungen der ersten Fälle. PFAUNDLER [ähnlich auch LIVINI (5) s. später] fand in einem solchen allerdings keine Epithelkörperchen, doch weist SCHILDER (3) demgegenüber auf den Mangel an Serienschnitten hin. In diesem Zusammenhange sei erwähnt, daß PINELES (3) betont, daß bei Kindern mit Mangel der Schilddrüse tetanische Symptome nicht beobachtet werden (den in dieser Hinsicht etwas anders liegenden Fällen von PFAUNDLER und DIETERLE gegenüber betont SCHILDER (2) mit Recht, daß natürlich die Epithelkörperchen auch nachträglich verändert werden können). Hier soll übrigens auch ein anderer bemerkenswerter Hinweis von PINELES (3) vorwegnehmend Erwähnung finden, daß nämlich, wenn bei Nichtanlage oder Unterausbildung der Schilddrüse bestehende Zungenstrumen entfernt werden, Ausfallserscheinungen der Epithelkörperchen, besonders Tetanie, nicht auftreten (weil sich hier gar keine Epithelkörperchen finden), sondern nur solche der Schilddrüse. Eine Ausnahme hiervon macht anscheinend die von ASCH beschriebene Zungenstruma, in der sich ein 3:5 mm großes gelbbraunes Körperchen fand, das Epithelkörperchengewebe darstellte und von ASCH von der 2. Schlundtasche abgeleitet wird (daneben fanden sich noch 5 mikroskopisch erkennbare kleine ebenso zusammengesetzte Zellherde). In diesem besonderen Falle trat im Anschluß an die Herausnahme der Zungenschwulst, also mit dem hier entwickelten Epithelkörperchengewebe, in der Tat Tetanie auf.

Auf die einzelnen Tierarten verteilt sich die kurzangedeutete, meist etwa gleichbleibende Anlage in der weiteren Entwicklung etwa folgendermaßen [kurz, nach den genaueren Zusammenstellungen bei KOHN (2) und bei BIEDL (5)]. Unter den Amphibien entstehen die Epithelkörperchen bei den Urodelen erst zur Zeit der Metamorphose als kompakte Epithelknospen ventral vom Thymus aus der 3. und 4. Kiemenspalte; hier verfolgte sie MAURER (1) und prägte den Namen „Epithelkörperchen“. Bei den anuren Amphibien entstehen sie im frühen Kaulquappenstadium am ventralen Ende der 3. und 4. Kiemenspalte. Bei Reptilien fand VERDUN [wichtige Untersuchungen liegen auch vor allem von MAURER (1), sowie PRENANT vor] die Anlage von 2 Paar Epithelkörperchen, HERMANN-VERDUN, AIMÉ wie DOYON und KAREFF verfolgten sie bei der Schildkröte genauer. Bei Vögeln entwickeln sie sich (auch besonders von VERDUN verfolgt) aus der 3. und 4. Kiementasche, ventral von der entsprechenden Thymusanlage. DOYON und JOUTY fanden jederseits meist 1, seltener 2 Epithelkörperchen. VERMEULEN (2) betont ihre leichte Auffindbarkeit im Brustraume unterhalb der Schilddrüse bei Hühnern. Auch beim Säugetier stammen die Epithelkörperchen ja von der 3. und 4. Kiementasche ab, aber im Gegensatz zu niederen Wirbeltieren nicht aus ventralen, sondern aus dorso-kranialen Verdickungen derselben. Regelmäßig allerdings ist die Anlage von beiden Kiementaschen aus auch nicht, nach GROSCHUFF sogar bisher bei keiner Spezies ausnahmslos vollzählig gefunden worden. Am häufigsten sind alle Anlagen entwickelt bei den Wiederkäuern, bei denen die Verhältnisse überhaupt am deutlichsten liegen, ferner bei der Katze und auch beim Menschen. Die Anlage beider Epithelkörperchen ist nachgewiesen bei: Schaf, Rind, Ziege, Katze, Hund, Pferd, Fledermaus, Mensch, Dromedar, Kaninchen, Maulwurf, Affe, Echidna. Die Anlage der Epithelkörperchen III wurde bisher bei keiner herangezogenen Art vermißt;

doch kann die Anlage auch rückgebildet werden, wie dies SOULIÉ und VERDUN für den Maulwurf angeben. Die Anlage der Epithelkörperchen IV soll häufiger fehlen, so bei: Schwein, Igel, Maulwurf, Meerschweinchen, Maus, Ratte, Seehund. Sehr verschieden wird die endgültige Lage der Epithelkörperchen durch die in der Entwicklung eintretenden Verschiebungen der branchiogenen Gebilde, bedingt durch sekundäre Beziehungen zur dauernden Schilddrüse und Thymus. Bei den Wiederkäuern bleibt das Epithelkörperchen III in inniger Beziehung mit dem Thymus III, liegt meist an dessen Spitze und gelangt mit ihm kranialwärts. Das Epithelkörperchen IV liegt der Schilddrüse an — beim Rind [nach VERMEULEN (2) wechselnd] — oder in ihr — beim Schaf [nach PRENANT, SIMON, GROSCHEFF, VERDUN (3), VERMEULEN (2) usw.]. Bei den Fleischfressern, besonders verfolgt an der Katze [KOHN (1,2), SIMON, GROSCHEFF, NICOLAS VERDUN (1,2)], tritt das Epithelkörperchen III in Verbindung mit dem kranialen Thymusende, dann in Beziehungen zur Schilddrüse und liegt meist an deren oberem Pol dorsal — äußeres Epithelkörperchen —, während das Epithelkörperchen IV zusammen mit Thymusgewebe IV in das Innere der Schilddrüse — als inneres Epithelkörperchen — gelangt. Es liegt hier in der Regel (nach PINELES) in derselben Höhe wie das äußere. Ähnlich beim Hund, Wolf, Dachs, Fuchs, Pferd. Doch sind die Verhältnisse beim Hund z. B. weit weniger regelmäßig als bei der Katze. Das äußere Epithelkörperchen kann sich am unteren Teil der Schilddrüse finden, dabei auch bis über diese hinaufrücken, das innere Epithelkörperchen irgendwo im Schilddrüsengewebe gelegen sein. Beim Schwein finden sich die „inneren“ Epithelkörperchen unregelmäßig [BACH, VERMEULEN (2)]. Beim Kaninchen kommt das Epithelkörperchen III meist kaudalwärts von der Schilddrüse zu liegen, beim erwachsenen Tier durchschnittlich $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ cm, das Epithelkörperchen IV liegt auch hier in die Schilddrüse eingeschlossen (NICOLAS, KOHN, VERDUN). Beim Meerschweinchen werden meist nur 2 Epithelkörperchen gefunden, d. h. auf jeder Seite eines, die für Epithelkörperchen III gelten, nach RABL aber soll die hier früher für gänzlich rudimentär angelegt gehaltene IV. Kiementasche auch zusammen mit dem ultimo-branchialen Körper angelegt sein und sich im ganzen zu einem Epithelkörperchen entwickeln. Bei Maus und Ratte bildet sich die IV. Kiementasche frühzeitig zurück, und so fehlt hier die Anlage des Epithelkörperchens IV; das Epithelkörperchen III liegt an oder meist in der Schilddrüse — verfolgt vor allem von CRISTIANI, sowie ERDHEIM — aber sehr wechselnd (nach FARNER-KLINGER in 12% atypisch gelagerte Epithelkörperchen). Beim Maulwurf ist nur je 1 Epithelkörperchen zu finden, und zwar nach RABL das Epithelkörperchen III, während VERDUN annahm, daß die Anlage des Epithelkörperchen III bald verschwindet und das zurückbleibende das Epithelkörperchen IV sein sollte. Beim Affen liegen je 2 Epithelkörperchen meist an der seitlichen Schilddrüsenfläche fest mit dem Schilddrüsenewebe verbunden [PINELES (9)]; bei *Macacus rhesus* liegt je eines an der seitlichen Fläche der Schilddrüse, meist etwa der Mitte entsprechend, die anderen in der Schilddrüse selbst. VINCENT-JOLLY fanden alle 4 in der Schilddrüse. Bei Menschenaffen stellte ARNDT (1) die Epithelkörperchen, auch die inneren, fest. Lage und Lagebeziehungen beim Menschen sind schon geschildert.

Daß überzählige Epithelkörperchen und Überleitungen zu solchen beim Menschen keineswegs selten sind, ist oben erwähnt. Es können auch Epithelkörperchen an weiter entfernten Stellen gefunden werden. Hier ist bemerkenswert die Beobachtung von ASKANAZY (2). Er fand ein Epithelkörperchen in einen Nervus phrenicus eingebettet (daneben 4 Epithelkörperchen an normaler Stelle, von denen aber das linke untere hypoplastisch war). ASKANAZY denkt dabei an passive Verschleppung durch Vorwachsen der Gewebe des Nerven. Aber weit

häufiger sind überzählige Epithelkörperchen in der Nähe der Hauptorgane, auf Verlagerungen bei den sehr verwickelten Entwicklungsvorgängen zurückzuführen. Hinzu kommt ein nachträgliches Inbeziehtreten zu benachbarten Organen, vor allem zu Thymus und Thyreoidea, wie dies besonders KOHN (2) betonte (s. o.). Auch beim Menschen fanden Epithelkörperchengewebe im Thymus z. B. KÜRSTEINER (1, 2), SCHAFFER, ERDHEIM (4), YANASE, in der Schilddrüse z. B. schon SCHAPER, SCHREIBER, HULST, ERDHEIM (4), MÜLLER, PETERSEN, TOURNEUX-VERDUN, GETZOWA, MICHAUD, MÖLLER, LANDOIS (1) u. a. Man kann dabei zwischen ganzen „inneren“ Epithelkörperchen und einzelnen Zellhaufen in der Schilddrüse unterscheiden. Es können sich nämlich sowohl Epithelkörperchen, die an richtiger Stelle fehlen, in der Schilddrüse finden, als auch neben an normaler Stelle in gewöhnlicher Zahl vorhandenen Epithelkörperchen in der Schilddrüse Epithelkörperchengewebe versprengt vorhanden sein, also wirklich überzähliges, wie dies vor allem GETZOWA beschrieb. Außer an Abtrennung von den Hauptorganen ist hier auch an selbständige Anlage einer Kiementasche (ERDHEIM oder GETZOWA, welche dabei die 5. annimmt), gedacht worden: Bei versprengten überzähligen Epithelkörperchen können

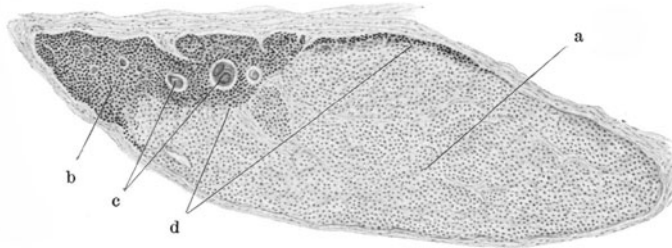


Abb. 5. 3 Monate altes Kind. Oberes Epithelkörperchen (a), dem das Thymus metamere IV (b) ohne trennendes Bindegewebe anliegt (bei d); c Haas'sche Körperchen. (Nach ERDHEIM: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 35.)

kleine Thymusläppchen mitversprengt sein, s. z. B. PETERSEN oder GETZOWA, oder auch es kann sich neben den Epithelkörperchen in der Schilddrüse lymphatisches Gewebe finden (PETERSEN, v. VEREBÉLY).

Noch weit häufiger nun finden sich abnorme Lagerung und überzählige Epithelkörperchen bei Tieren, hier natürlich abgesehen von den Tieren, bei denen Einlagerung in die Schilddrüse als sog. innere Epithelkörperchen typisch ist oder wenigstens sehr häufig gefunden wird. Erwähnt sei, daß TRAUTMANN (3) beim Schafe öfters an Stelle der inneren Epithelkörperchen zwischen die Schilddrüsenbläschen zersprengt größere und kleinere Epithelkörperchenzellhaufen fand, während die äußeren Epithelkörperchen stets unverändert waren. Einmal fand er auch ein inneres Epithelkörperchen in 2 Teile abgeschnürt. ROSSI sah beim Rind sowie bei Lämmern und Ziegen überzählige Epithelkörperchen weitverbreitet bis ins Mediastinum hinein. Bei der Katze fanden HARVIER und MOREL (1) in 50%, FARNER und KLINGER auf Serienschnitten fast stets überzähliges Epithelkörperchengewebe, besonders um und im Thymus (bis 8, ja 11 getrennte Haufen von Epithelkörperchengewebe). Beim Hund fanden PEPERE (4), sowie BIEDL (5) überzählige Epithelkörperchen, letzterer bis zur Aortenwurzel, MARINE (2) fand solche hier in 5–6% der Fälle, auch ALQUIER (1) oder MAC CALLUM und VOEGTLIN stellten dergleichen fest. Beim Kaninchen sahen ERDHEIM, sowie PEPERE (4) im Thymus zahlreiche überzählige Epithelkörperchen, HABERFELD und SCHILDER (1) sogar regel-

mäßig. Die Zahl wechselt sehr, die letztgenannten Untersucher fanden bis zu 26, ERDHEIM (6) sogar 32 getrennte Epithelkörperchenhaufen in einem Thymus: sie können an Menge die frei gelegenen Epithelkörperchen übertreffen. HANSON legte dar, daß sie aus der 3. Anlage entstehen. Bei der Ratte fand ERDHEIM stets eine mehr oder weniger große Zahl kleinerer überzähliger Epithelkörperchen zwischen den größeren Epithelkörperchen und der Thymusspitze zerstreut gelegen, ferner solche im Thymus und in und an sowie unterhalb der Schilddrüse. FARNER-KLINGER sahen dagegen bei dieser Tierart verhältnismäßig selten überzählige Epithelkörperchen, am häufigsten im Thymus, öfters aber verlagerte Epithelkörperchen. HAMMETT sowie BAYER-FORM vermißten hier das versprengte Epithelkörperchengewebe überhaupt. STAZZI [bestätigt von VASSALE (6)] sah beim Hunde ein Epithelkörperchen in das Ganglion plexiforme vagi eingeschlossen, was in gewisser Hinsicht an den erwähnten Befund ASKANAZY'S erinnert.

Ich habe diese überzähligen Epithelkörperchen bzw. an ungewöhnlicher Stelle gelagertes Epithelkörperchengewebe etwas genauer zusammengestellt, denn diese Verhältnisse sind deswegen von sehr großer Bedeutung, weil sie uns die große Unregelmäßigkeit im Ausfall der Tierversuche, welche Epithelkörperchenentfernung zum Ziele hatten, zum Teil wenigstens erklären können, Unregelmäßigkeiten individueller Natur und Verschiedenheiten unterschiedlicher Tierarten. Man sieht, wie verwickelt und unregelmäßig die Verhältnisse liegen, und wie nur aus Versuchen, die Zerlegung der ganzen Halsorgane in Schnittserien bei der histologischen Untersuchung zu Hilfe nehmen, gezogene Schlüsse einwandfrei sind.

Noch weiter gehen einige Forscher, so vor allem PEPERE. Er gibt an, kleine Inseln Epithelkörperchengewebe neben Schilddrüse, Thymus und Epithelkörperchen im fötalen Leben und in den ersten Monaten extrauterinen Lebens auch beim Menschen regelmäßig gefunden zu haben. PEPERE (14) spricht vom para-parathyreoideal-thymischen Organ. Dies Gewebe soll auch oxyphile Zellen, Kolloid usw. enthalten und fast vollständig dem Epithelkörperchengewebe des Erwachsenen, also nicht des kleinen Kindes, gleichen. Nach PEPERE soll dies Organ tätig sein, solange die Epithelkörperchen selbst dies noch nicht wären, dagegen, wenn letzteres eintritt, zugrunde gehen, wenn auch zeitlich sehr ungleich. Dies Organ soll entwicklungsgeschichtlich derselben Anlage wie die Epithelkörperchen entstammen. Ähnliches fanden zuvor schon SILVAN, ferner PENDE (1). Auch die von MARAÑON gefundenen, sogar größeren Knötchen gehören wohl hierher. PENDE (1) bezeichnet das von ihm gefundene Gewebe, welches er als eigene Drüse mit innerer Sekretion auffaßt, als „Glandula insularis cervicalis“. Alle diese Bildungen sind noch sehr umstritten. Die PENDESche Drüse halten KOHN (2) sowie LUCKSCH [s. über das ganze auch bei BIEDL (5)] für jugendliches Fettgewebe. Auch ich fand bei kleinen Kindern kleine Knötchen in der Nähe der Epithelkörperchen, welche sich durch Farbe und andere Konsistenz vom übrigen Fettgewebe der Gegend abhoben, und mir auch dem PENDESchen Organ zu entsprechen scheinen. Diese Gebilde gleichen mit ihren großen Zellen und besonders dem Reichtum an Kapillaren und deren Anordnung allerdings sehr einer epithelialen Drüse mit innerer Sekretion. Es handelt sich aber doch hier um besonderes (jugendliches) Fettgewebe, wie vor allem Fettfärbungen sehr schön zeigen. Diese Art Fettgewebe entspricht offenbar dem „braunen“ Fettgewebe, wie es vor allem von HAMMAR und neuerdings von HUEBSCHMANN verfolgt wurde.

Histologisch zeigen die Epithelkörperchen auch auffallend große Schwankungen ihres zelligen Aufbaues. Diese betreffen nicht nur verschiedene Individuen, auch derselben Altersklasse, und zeigen im ganzen keine erkennbare Abhängigkeit von besonderen Todesgründen oder Todesarten, Tätigkeits-

zuständen oder dgl., sondern es ist besonders auffallend, welche verschiedenen Bau bei demselben Individuum die verschiedenen Epithelkörperchen, oder selbst Teile ein und desselben oft zeigen. Dies tritt hier weit mehr hervor als bei anderen Organen, unter normalen aber ebenso auch unter pathologischen Bedingungen. Die ganzen Körperchen sind von einer zarten Bindegewebskapsel umgeben. Diese hängt nur wenig zusammen mit Bindegewebsmassen, die in wechselnder Menge, meist die Gefäße begleitend, in das Parenchym einziehen. Dies Bindegewebe ist fast ganz frei von elastischen Fasern, solche zeigen auch von den Gefäßen nur die größeren. Das Epithelkörperchen als Drüse mit innerer Sekretion ist überaus reich an Gefäßen, besonders Kapillaren. Die Kapillarendothelien werden als zum großen Teil unmittelbar an die Parenchymzellen angrenzend beschrieben [SCHAPER, SCHREIBER, BENJAMINS, KOHN (2), v. VEREBÉLY]. Doch nimmt PETERSEN auf Grund besonderer Färbungsmethode noch einen feinen den Kapillaren zugehörigen Bindegewebs-Mantel an. Man kann dies in der Tat z. B. auch mit der BIELSCHOWSKY-Methode feststellen, und besonders deutlich tritt das Vorhandensein einer Schicht Bindegewebe bei der amyloiden Degeneration (s. dort) zutage. Die Gefäße, vor allem Kapillaren, treten bei hyperämischen Zuständen oft mächtig hervor. Diese große Weite der Gefäße fiel schon SCHAPER, NICOLAS, SCHREIBER, MINOT auf; der erstgenannte Autor spricht (beim Schaf) von „lakunären Kapillaren“, MINOT von „sinusoiden Gefäßen“, und PETERSEN betont die besonders große Dehnbarkeit der Gefäßwandung. KOHN hebt hervor, daß die oft außerordentliche Weite der Blutgefäße (zusammen mit der von ihm angenommenen, oft unmittelbaren Begrenzung der Gefäßendothelien und Epithelbalken) den Stoffaustausch zwischen Epithel und Blut sehr fördere. Oft weite Lymphräume, besonders um die Gefäße, wurden öfters angenommen. So von PLAZOTTA, welcher (unter BORST) die Gründe darlegte, warum es sich hier um solche, nicht Kunsterzeugnisse handele, und welcher diese Lymphräume besonders deutlich (erweitert) bei chronischen Kreislaufstörungen fand. Desgleichen von THIMM, welcher auch betont, daß die Zwischenräume zwischen den Gefäßen und den Epithelzellhaufen zum Teil wenigstens perivaskuläre Lymphräume darzustellen scheinen. So werden die Epithelhaufen und das Kapillarmaschenwerk von Flüssigkeit umspült und die Lymphspalten können das Sekret abführen; THIMM sah sie auch zystisch erweitert. Auch CAPOBIANCO und MAZZIOTTI betonen die Räume um die Gefäße als Lymphräume, die als Austrittswege für das Sekret wichtig seien, und in denen sich auch kolloidartige Massen vorfinden könnten. Diese Lymphgefäße habe ich mit dem MAGNUSschen Wasserstoffhyperoxydverfahren (durch Injektion unter die Kapsel) einigermaßen darstellen können, wenigstens die großen, deutlich um die Gefäße gelegenen. Vor allem aber konnte ich in einigen Fällen, am besten bei jüngeren Personen, die Lymphgefäße und -spalten angefüllt mit Glykogen mit der BESTschen Methode fast wie injiziert darstellen (s. unter Glykogen). Sie zeigen dann, besonders wenn die Wandungen etwas stärker gefärbt hervortreten, die Anschwellungen, buchtigen Erweiterungen. Unregelmäßigkeiten, wie sie für Lymphbahnen, besonders auch nach dem MAGNUSschen Verfahren, kennzeichnend sind. Dabei zeigt sich auch, daß feine Spalten auch den Kapillaren folgen und so kleine zusammenhängende Epithelinseln umgeben, bzw. die Lymphe diese umspült.

Im Bindegewebe finden sich Mastzellen, besonders um die Gefäße; PETERSEN fand sie oft reichlich, TOKUMITSU besonders bei Kindern unter 9 Jahren, GETZOWA rechnet sie den sog. Plasmamastzellen zu. Feinkörniges braunes Pigment, fast stets in verzweigten Zellen in der Nähe der Gefäße, fand SCHAPER beim Schaf, ähnlich VERDUN, und auch ERDHEIM (9) sah Pigmentzellen jenseits der 50iger Jahre stets. Von solchen leitet auch BERGSTRAND (1) von ihm im Stroma ge-

fundene Zellen ab, die den Mastzellen gleichen, aber positive Oxydasereaktion geben sollen. Das vor allem den Gefäßen folgende Bindegewebsgerüstwerk ist sehr unregelmäßig verteilt. Von spärlicher Lappenbildung spricht schon SANDSTRÖM und erwähnt auch, daß sie völlig fehlen könne. KOHN stellte 3, fast stets als Grundschemata übernommene, Typen auf: 1. Das ungegliederte, kompakte Epithelkörperchen mit zusammenhängenden Zellmassen und wenig Bindegewebe (s. Abb. 6). Dies ist der fötale Typus, auch im Kindesalter vorherrschend. Erst von Ende des zweiten Jahres beginnt nach ERDHEIM (1) eine Zerklüftung des Parenchyms, und zwar von der Stelle aus, wo die Hauptgefäße eintreten (Hilus). SCHALL fand fast stets fest zusammenhängenden Bau bis zum 20. Lebensjahr, zerklüfteteren durch vermehrtes Bindegewebe nach dem 40. NOODT sah zwar auch den ersteren Bau mit zunehmendem Alter seltener, aber auch schon im ersten Lebensjahr die beiden anderen Bauarten bzw. Übergänge. Dies entspricht auch völlig meinen Beobachtungen; so sah ich z. B.

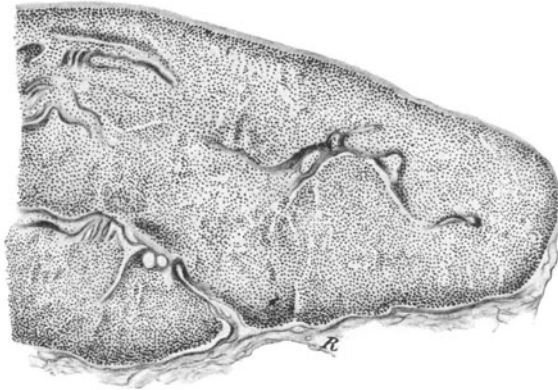


Abb. 6. Ungegliedertes Epithelkörperchen. An der Peripherie eine Rindenschicht.
(Aus GETZOWA: Virchows Arch. Bd. 188.)

auch schon bei einem 5monatlichen Kinde ausgesprochene Gliederung des Epithelkörperchens. Und andererseits ist im späteren Lebensalter völlig fest zusammenhängender Bau zwar weniger häufig, aber keineswegs selten, ich fand ihn in 14% und z. B. auch noch bei einem 84-jährigen Menschen. 2. Das netzförmige Epithelkörperchen mit bald schmälere, bald breitere Epithelmassen und dazwischen reichlicheren Bindegewebsbalken. Diese Bauart, die RITTER als bei jugendlicheren Personen vorherrschend bezeichnet, ist mit NOODT als die alles in allem häufigste zu bezeichnen. 3. Das lobuläre (bzw. alveoläre) Epithelkörperchen. Die Läppchen bestehen aus schmalen, sich verzweigenden Zellbalken mit dünnen Septen und sind selbst durch starke Bindegewebszüge getrennt. GETZOWA fügt noch einen vierten Typ, den spongiösen, hinzu. Aus einem dieser Typen kann ein Epithelkörperchen ganz bestehen, meist finden sich aber im selben mehrere nebeneinander, so daß sich, wie SALVI betont und auch aus den meisten Beschreibungen hervorgeht, eine strenge Scheidung in diese Typen tatsächlich nicht durchführen läßt. Es bestehen fließende Übergänge, und eine Einteilung empfand ich auch stets als eine etwas gekünstelte. Beziehungen einer der Bauarten zu Tätigkeits- oder Körperzuständen sind nicht nachweisbar, ebensowenig später zum Alter (s. auch die Übersicht bei TODYO). Die Menge des Bindegewebes ist sehr wechselnd, nimmt aber im allgemeinen im späteren Leben zu (GETZOWA, DANISCH,

welcher im Alter eine Bindegewebsvermehrung um die Gefäße stets feststellte). Aber auch bei Erwachsenen fand ich reichliches Bindegewebe nur in 21% der Fälle. Außerdem findet sich zwischen den Parenchymzellen noch ein feines Gitterfasernetz, welches nach BIELSCHOWSKY darstellbar ist, und das auch BERGSTRAND mit dieser Methode verfolgte.

Das Bindegewebe ist nun vielfach infolge von Fettspeicherung durch Fettgewebe ersetzt, ohne daß dies etwa mit dem Fettgewebe in der Umgebung der Drüse zusammenhinge bzw. von außen eindrange. Dies Fettgewebe tritt aber erst später im Leben auf. Nach ERDHEIM (2) erst mit dem 5. Jahr, ARNDT (4) fand es zuerst bei einem 7jährigen Kinde und spärlich, doch sah YANASE in seinem reichen Kindermaterial, wenn auch sehr spärliche, Fettzellen schon bei einem einjährigen Kinde und in mehreren Fällen im zweiten Lebensjahr. Desgleichen auch NOODT schon bei einem Säugling. v. BRANDENSTEIN und PETERSEN sahen sogar sehr reichlich entwickeltes Fettgewebe bei einem $2\frac{1}{4}$ bzw. bei einem $3\frac{1}{2}$ jährigen Kinde. Ich fand dies interstitielle Fettgewebe zuerst mit $2\frac{1}{2}$ Jahren und dann noch stets sehr spärlich. Im allgemeinen also nimmt die Fettmenge mit dem Alter zu, wie dies BENJAMINS, PETERSEN, v. VEREBÉLY, ERDHEIM (2) u. a. betonen und sich leicht verfolgen läßt. TODYO hebt auch die Abhängigkeit vom Bau hervor, da er auch bei alten Leuten bei fest zusammenhängendem Typus nur höchstens geringfügige Fettgewebsdurchwachsung fand, was ich bestätigen kann. Im allgemeinen entspricht eben die Entwicklung des Fettgewebes der Bindegewebsmenge, wie dies auch SCHALL hervorhebt, und das Bindegewebe ist meist bei älteren Leuten reichlicher vertreten, von seiner Menge aber hängt der Bau des Epithelkörperchens wesentlich ab.

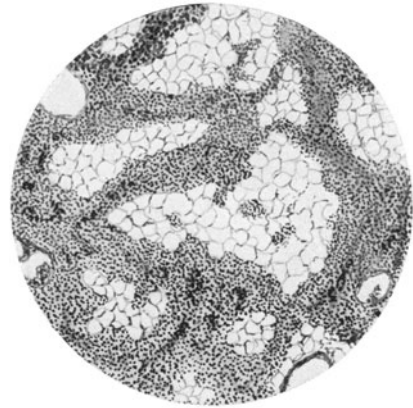


Abb. 7. Lipomatose eines Epithelkörperchens.

Ich fand bei Erwachsenen nur in 4% kaum Fettgewebe, solches in 42% in mittlerer Menge, in 54% reichlich. Es kann — wie dies schon SCHREIBER, PETERSEN, ZUCKERKANDL angeben — ein großer Teil der Drüsen so umgewandelt sein, ja es kann sogar der größte Teil aus Fettgewebe bestehen, das Parenchym ganz zurückgedrängt sein. Dabei hat ERDHEIM (2) wohl sicher mit Recht betont, daß die Fettmenge wesentlich auch vom Ernährungszustande abhängt, was SCHALL allerdings leugnet. In jedem Fall kann eine lipomatöse Umwandlung auch schon in früherem Alter gefunden werden (GETZOWA bei einem 16 jähr. Individuum), ja schon im Kindesalter, wie die oben angeführten Beispiele beweisen (s. auch im Kapitel „Pathologische Anatomie“). Bei hochgradiger Fettsucht findet man meist ausgesprochene Lipomatose der Epithelkörperchen, wie ich dies auch besonders in 3 Fällen sah (s. Abb. 7). Ziemlich allgemein wird andererseits der Fettgehalt bei kachektisch Kranken geringer gefunden (s. auch z. B. PEPERE). Mit den allgemeinen Ernährungsbedingungen ist es wohl auch zu erklären, daß sich die Epithelkörperchen in den letzten Jahren auch bei Leuten in hohem Alter öfters mit nur wenig Fettgewebe durchsetzt fanden. Daß aber auch bei sehr schlechtem Ernährungszustand das Fettgewebe in den Epithelkörperchen noch reichlich vertreten sein kann, diesen Befund ARNDTS (2) kann ich vollauf bestätigen. Ebenso, daß es sich hier im ganzen um Neutralfett handelt; nur finden sich hie und da Cholesterinfettsäureester

(dasselbe stellte auch DANISCH fest) in kleinen Mengen beigemischt. Sehr eigenartig und schwer deutbar ist ein Befund von NOODT; sie fand, und zwar nur bei Kindern, hier aber in 6 Fällen, sudanfärbbare Fettmassen in bzw. dicht neben Kapillaren. In 4 dieser Fälle waren Kampherölineinspritzungen gemacht worden; eines der Kinder litt an MÖLLER-BARLOWScher Erkrankung, 4 waren rachitisch. Ähnliches sah zuvor vielleicht schon HARVIER (1).

Unter den Epithelien, die das Parenchym bilden, kann man zunächst zwei Hauptformen unterscheiden: 1. die sog. Hauptzellen, die fast stets bei weitem überwiegen, und 2. die von WELSH zuerst gesehenen oxyphilen (auch chromophil genannten) Zellen. Es können nun aber weitere Unterarten unterschieden werden. BENJAMINS und KOHN sprachen noch von Pallisadenzellen, welche die aus Hauptzellen bestehenden Herde umgeben, ersterer erklärt sie für sehr kennzeichnend; ihnen schließt sich TODYO an, der diese Zellen wegen

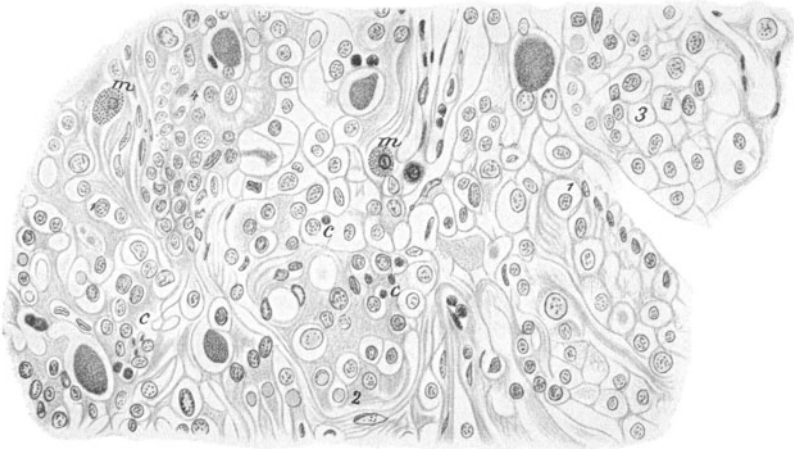


Abb. 8. Wasserhelle (1), rosarote (2) Zellen, Übergänge zwischen denselben (3), synzytium-ähnliche Zellgruppen (4); Kolloid als interzelluläre, größere Kugeln, Kolloid als intrazelluläre Kügelchen (c); m Mastzellen. (Aus GETZOWA: Virchows Arch. Bd. 188.)

der dunkleren Färbbarkeit des schmalen Protoplasmas und besonders der kleinen Kerne chromatische Zellen nennt und sie dem zweiten Zelltypus von PETERSEN (er unterscheidet auch 3 Typen), die als Komplexe von stark gefärbten Kernen erscheinen, nahestellt. Doch heben TODYO wie PETERSEN Übergänge dieser chromatischen Zellen bzw. der Kernkomplexe zu den Hauptzellen hervor.

Mit am ausführlichsten sind die verschiedenen Zellformen von GETZOWA (s. Abb. 8) unterschieden worden, eine Einteilung, die fast stets angenommen worden ist. Man unterscheidet nach der Helligkeit oder Dunkelheit der Zellkomplexe, abhängig von Größe und Färbbarkeit von Zelleib und Kern, folgende 4 verschiedene Zellarten: 1. wasserhelle Zellen. Sie sind vielgestaltig, klein bis mittelgroß, in späteren Jahren oft sehr groß. Während das Protoplasma Farbe kaum aufnimmt, wie leer erscheint, so daß MÜLLER schon die Ähnlichkeit mit Pflanzenzellen hervorhob, treten die Grenzen der Zellen bei Färbungen scharf hervor. Der verhältnismäßig große, außerhalb der Zellmitte gelegene Kern zeigt deutliches Chromatingerüst und mehrere Kernkörperchen. Diese wasserhellen Zellen können später auch zu kleinen Bläschen bzw. drüsenschlauchartig angeordnet sein. Eine Abart dieser Zellen stellen die mehr zylindrischen mit basal gelegenen Kern vor, die oben schon erwähnten Pallisadenzellen, die außen von

den anderen Hauptzellen liegen. Besondere hohe Zylinderzellen kommen noch bei kleinen Kindern vor (SCHREIBER), doch fand sie ERDHEIM (1) nie nach dem 3. Monat. Im übrigen bestehen die Epithelkörperchen des embryonalen und des Anfangs des extrauterinen Lebens oft ziemlich gleichmäßig fast nur aus den Zellen dieser Art 1. Doch fand NOODT auch schon im ersten Lebensjahr in 10 von 23 Fällen die Zellart 1 und 2 ziemlich gleichmäßig vertreten, in 5 Fällen auch nur die Zellart 2. Dies entspricht auch völlig meinen Untersuchungen und Zusammenstellungen. Eine Abhängigkeit vom Ernährungszustand der Kinder konnte ich dabei auch nicht feststellen. Zuweilen bestehen auch bei Erwachsenen, auch bei sehr alten Leuten, wie THIMM mit Recht hervorhebt, einzelne Epithelkörperchen fast ausschließlich aus diesen hellen Zellen; dies konnte ich in 3 Fällen zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr finden. Zumeist aber sind die Zellen bei Erwachsenen nicht mehr so hell und farblos wie beim Kind (THIMM). 2. Die „rosaroten“ Zellen, auch dunkle Hauptzellen genannt. Sie leiten sich von den vorigen ab, indem nicht nur, wie oft bei jenen, eine ganz feine körnige Protoplasmawandschicht besteht, sondern das Protoplasma überhaupt einen feinkörnigen Bau annimmt. Sie herrschen beim Erwachsenen zumeist zum mindesten vor oder sind oft auch allein vertreten. Beide Zellarten (1 und 2) zusammen stellen in allen Lebensaltern fast stets den Hauptzellenbestandteil der Epithelkörperchen dar und entsprechen den oft kurz Hauptzellen genannten Zellen. In ihnen fand ENGEL mit der GALEOTTISCHEN Färbung grünlichgraue, zum Teil sehr große Granula, auch solche, die sich rot färbten. 3. Die oxyphilen Zellen von WELSH (1). Diese Zellen sind größer, das Protoplasma ist grobgekörnt, bei Eosinfärbung rot, die Zellgrenzen nicht ganz so scharf, die Kerne sind klein, dunkel, rund, meist mehr in der Mitte gelegen. Eine Unterscheidung in große und kleine oxyphile Zellen, wie sie aufgestellt wurde, halte ich, da eine scharfe Scheidung nicht möglich ist, für unzuweckmäßig. Diese oxyphilen Zellen liegen meist in kleineren oder größeren Haufen (THIMM fand einen von $4:2\frac{1}{2}$ mm Ausdehnung), vor allem mehr peripher oder auch mehr vereinzelt oder netzartig das ganze Organ durchziehend. Auch sie können Bläschen bilden und sind dann oft mehr zylindrisch geformt. GETZOWA fand sie meist außen in den Drüsen, FISCHER, KOOPMANN u. a., so besonders DANISCH, auch im Innern derselben, ebenso ich auch, aber doch, vor allem wenn nur einige kleine oxyphile Zellhaufen vorhanden sind, mit Vorliebe am Rand. Diese oxyphilen Zellen treten zunächst gegen die Hauptzellen an Zahl meist ganz zurück; GETZOWA schätzt, daß sie im mittleren Lebensalter nur etwa den 10. Teil eines Schnittes durch ein Epithelkörperchen einnehmen. Als ihr erstes Auftreten gibt WELSH (1) und desgleichen ERDHEIM (1, 2) überhaupt erst das 10. Lebensjahr, TOKUMITSU das 9., MÖLLER das 11., KOOPMANN das 14. an. KUOKAWA verlegt ihr erstes Erscheinen ins Pubertätsalter. SCHALL fand höchstens vereinzelt oxyphile Zellen bis zum 20. Jahr. Ähnlich ich selbst. Andererseits aber geben BABONNEIX und HARVIER das erste Auftreten der Zellen schon bei einem $3\frac{1}{2}$ jährigen Kinde an, YANASE fand sie bei einem $4\frac{1}{2}$ jährigen, aber unter 89 Kindern doch nur in 4 Fällen, GETZOWA zuerst im 4. Lebensjahr und auch HORNOWSKI relativ frühzeitig. Eigenartig ist der Befund FAHR-KOOPMANN'S von Epithelkörperchenkeimen in einem zystischen Thymus, wobei das Epithelkörperchengewebe nur aus oxyphilen Zellen bestand, obwohl es sich um einen 3wöchigen Säugling handelte. In höherem Alter sind diese oxyphilen Zellen (auch WELSH'SCHE Zellen genannt) sehr groß, oft mit größeren hellen Lücken versehen, auch der Kern ist oft größer, heller, die Zellgrenzen sind weniger scharf und dann sind sie oft auch in größeren Zellhaufen vorhanden, nach MÖLLER oft zu solchen von 100—200 Zellen. KOOPMANN stellte stetige Zunahme bis zum 80. Jahre fest; DANISCH vermißte sie (auf Serienschnitten) nach dem

60. Jahre nie. Damit stimmen im allgemeinen auch meine Untersuchungen überein. Unter 65 älteren Leuten fand ich sie 17 mal sehr reichlich und in sehr großen Haufen. Etwa nach 70. Jahr können sie sogar mehr als die Hälfte eines Epithelkörperchens einnehmen, was ich allerdings nur je einmal bei einem 92- und einem 78jährigen Menschen fand (s. Abb. 9). DANISCH spricht in ähnlichen Fällen von diffusen Hyperplasien, in 2 Fällen auch von Adenomen (und bringt sie mit bestimmten krankhaften Bedingungen in Zusammenhang [s. später.]) Andererseits muß betont werden, daß sich zuweilen größere Haufen oxyphiler Zellen auch schon in früherem Alter finden. Neuerdings sieht KOOPMANN, der die große Zahl der oxyphilen Zellen im Alter auch besonders betont, in der Azidophilie dieser Zellen einen morphologischen Hinweis auf die Verwandtschaft der Organe mit Hypophyse und Pankreas. 4. Die synzytiumähn-

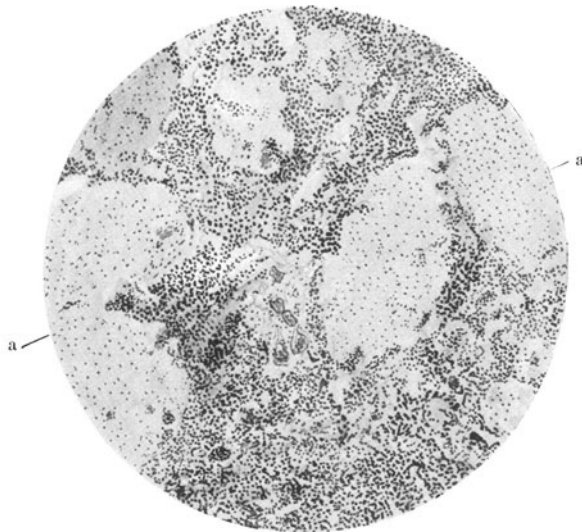


Abb. 9. Epithelkörperchen einer 78jährigen Person mit sehr großen Haufen zahlreicher oxyphiler Zellen (bei a).

lichen Zellgruppen. Ihr Protoplasma ist gefärbt, ohne Grenzen, die Kerne liegen sehr dicht, so daß diese Zellmassen bei Färbungen sehr dunkel erscheinen. Sie sind eine Abart der „rosaroten“ Zellen, in die sie an ihrem Rand ohne scharfe Grenze übergehen. Sie entsprechen den oben genannten „Kernkomplexen“ bzw. den „chromatischen“ Zellen. Sie treten erst etwa mit dem 40. Jahre auf; im Alter fand sie DANISCH in den meisten Fällen.

Also auch bei einer solchen weiteren Zellunterscheidung sehen wir doch 2 Haupttypen gewahrt, die sog. Hauptzellen (GETZOWAS Zellen vom Typus 1, 2, 4) und die oxyphilen Zellen (GETZOWAS Zelltypus 3). BERGSTRAND (1) kennt überhaupt nur eine Zellart in verschiedenen Zuständen bzw. Sekretionszuständen. Nur erwähnt werden soll eine etwas andere Einteilung von BOBEAU (2). Er unterscheidet 1. Hauptzellen mit 5 ineinander übergehenden Unterabteilungen. 2. Protoplasmatische Zellen, die auf Druckerscheinungen beruhen sollen und 3. Spongiozyten. Doch erscheint mir BOBEAUS Einteilung nicht sehr klar. Er stellte im übrigen in den Epithelien (beim Pferd) mit Hilfe der Methoden von REGAUD und BENDA Mitochondrien fest. Auch ENGEL fand, speziell auch in

den oxyphilen Zellen, Plasmosomen und fuchsinophile Granula, die er als Sekretionszeichen auffaßt. Die Sekretgranula sollen ins Gefäßsystem übergehen. MAC CALLUM betrachtet diese Deutung der Granula wohl mit Recht als durchaus unsicher, und BERGSTRAND (1) hält die sog. Granula der verschiedenen Zellen für Härtungskunstprodukte.

Bemerkenswert ist nun der große Fettgehalt der Parenchymzellen, der mit Osmiumsäure, aber auch mit Scharlach R leicht darstellbar ist und meist schon mit schwacher Vergrößerung sehr ins Auge fällt. Schon SANDSTRÖM wies auf die in den Zellen oft in großer Menge vorhandenen „Fett“körner hin, ERDHEIM (2) hat sie genau verfolgt. Dies intrazelluläre Fett fehlt in fötaler Zeit, beginnt aber etwa vom 4. Lebensmonat ab aufzutreten, was auch nach meinen Untersuchungen zutrifft, und nimmt dann stets an Menge zu, ebenso besonders deutlich an Größe. Zunächst sind die Fettkörnchen ganz klein, später werden sie sehr groß, um [nach ERDHEIM (2)] das 50. Jahr etwa kerngroß, und im Greisenalter erreichen sie oft bis über Kerngröße. ENGEL sah das Fett schon bei Neugeborenen und bezweifelte Beziehungen desselben zum Lebensalter. MÜLLER fand das intrazelluläre Fett schon bei einem dreitägigen Kinde, PEPERE dagegen regelmäßig erst vom dritten Jahr ab, ähnlich MOREL, PETERSEN, FISCHER und auch ARNDT; NOODT fand es unter 23 Kindern im Alter von 1 Jahr nur 2 mal. Ich fand das „Fett“ etwa bis zum 25. Jahr feinkörnig, sodann bis zum 40. Jahr mittelgroßkörnig, und sodann stets großkörnig. Ein Epithelkörperchen nach dem ersten Lebensjahr, welches nicht reichlich intrazelluläres „Fett“ enthalten hätte, habe ich nie gesehen. Die „Fett“körner treten stets zumeist als Vollkörner auf, daneben finden sich aber [verfolgt von ERDHEIM (2) an Osmiumpräparaten] ringförmige Fettkörner, Drusenbildungen, granuliert Körnerchen, die vom 3. Jahrzehnt an auftreten sollen, und vakuoläre vom 4. an. Die gewöhnlichen Hauptzellen sind besonders reich an diesem „Fett“, die obengenannten Zellen mit den Kernmassen haben viel kleinere Fettkörner, evtl. vorhandene Pallisadenzellen zeigen oft den dem Bindegewebe benachbarten Zellteil fettfrei; finden sich Bläschen, so haben deren Epithelien auch Fettkörnchen, darunter auch Ringformen oder auch vakuoläre [Gegensatz zum Fett in Schilddrüsenfollikeln nach ERDHEIM (2)]. Die oxyphilen Zellen sind im Vergleich zu den Hauptzellen fettarm, zumeist sind die einzelnen Fetttröpfchen kleiner und unregelmäßiger, auch unregelmäßiger verteilt, vor allem aber spärlicher, so daß sich auch die oxyphilen Zellen bei Fettpräparaten sehr scharf von den Hauptzellen unterscheiden (s. Abb. 10). Das intrazelluläre „Fett“ ist im Gegensatz zum interstitiellen Fettgewebe vom allgemeinen Ernährungszustand völlig unabhängig, was ERDHEIM (2) u. a., so auch ARNDT (2, 4) angeben und ich völlig bestätigen kann. Ich führe als deutliches Anzeichen hierfür einen jüngst von mir untersuchten Fall hochgradigster epiphysärer Kachexie (SIMMONDScher Krankheit) an. Hier waren bei einer 52jährigen Frau die interzellulären Fettkörnchen so zahlreich und von der Größe, wie es sonst dem Alter entspricht. Fettgewebe in den Epithelkörperchen dagegen war — dem Fettschwund des übrigen Körperfettgewebes entsprechend — fast gar nicht vorhanden. OKUNEFF konnte diese Verhältnisse auch im Tierversuch (bei Kaninchen im Hungerzustand) erhärten. Es handelt sich bei dem Fettreichtum der Epithelien keinesfalls um eine „fettige Degeneration“, von der L. R. MÜLLER als im Alter auftretend sprach (ähnlich auch SCHALL), sondern um eine physiologische Fettinfiltration, gerade als Zeichen von Leben und Tätigkeit, d. h. Stoffwechsel der Zellen, analog zu dem gleichen Befund in den Epithelien zahlreicher anderer Drüsen. Auch ARNDT (2) (und DANISCH) sprechen vom Fett als einem Stoffwechselprodukt der Zellen, BOBEAU dagegen von „echter Sekretion“ von Fett, einer „physiologischen Lipoidsteatose“. WEIL faßt feinste

mit Fettfarbstoffen färbbare Körnchen als Vorstufe eines Inkrets der Epithelkörperchen auf. ERDHEIM verfolgte das Fett auch in den Epithelien der tierischen Epithelkörperchen. Hier wechselt Form, Größe und Zeit des Auftretens sehr. Beim Kaninchen fanden sich nur Vollkörner, sie waren zum Teil sehr groß und traten früher als in der Schilddrüse auf. Bei Hund und Katze waren die Körnchen sehr klein und fanden sich bei letzterer später in den Epithelkörperchen als in der Schilddrüse. Das Pferd wies teils größere, teils kleinere Fettkörnchen, darunter auch ringförmige oder vakuoläre, der Affe zum Teil große Fettkörner, zum großen Teil glandulärer Art auf. Es handelt sich nun um die Frage, ob es sich bei dem „Fett“ der Epithelzellen um Neutralfette handelt. Als solches wurde es von BERGSTRAND angesprochen, ERDHEIM (2)

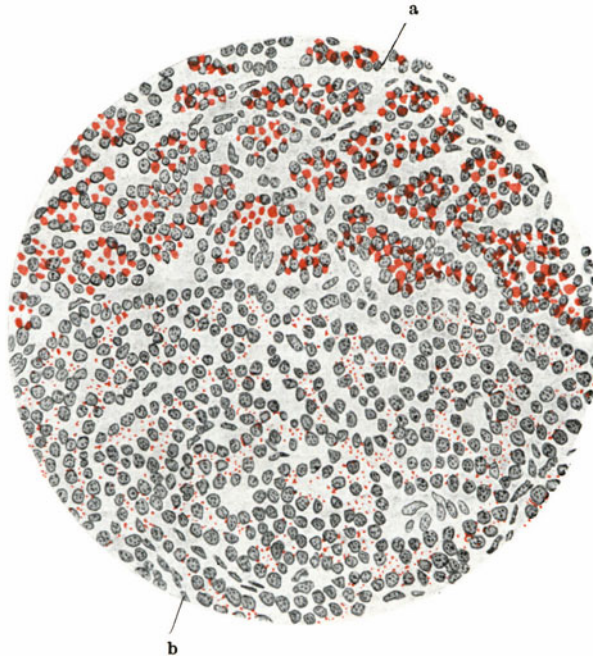


Abb. 10. Epithelkörperchen einer älteren Person. Hauptzellen bei a reich an intrazellulärem Lipoid. Oxyphile Zellen bei b mit sehr spärlichem Lipoid. (Färbung mit Scharlach R.)

vermißte auch Doppelbrechung, während KARWICKA solche beobachtete, desgl. OKUNEFF am Rande der Fetttropfen (bei Kaninchen). BOBEAU fand — beim Pferde — auch nach CIACCIO färbbare Lipide, teils in Fett eingeschlossen, teils als umgewandelte Mitochondrien gedeutet. Neuerdings verfolgte ARNDT (2,4) die Frage bei den menschlichen Epithelkörperchen genauer unter Zuhilfenahme von Zupfpräparaten und Schnitffärbungen. Er fand, daß die „Fette“ sich bei Sudanfärbung meist gelbrot, bei Nilblausulfatfärbung blau bis rot (violett) färbten, die CIACCIO'-Methode sich wechselnd und meist zurücktretend gegenüber der SMITH-DIETRICH'Schen Färbung, die FISCHER'Sche meist negativ verhält. ARNDT nimmt — uneinheitlich bei verschiedenen Menschen und auch im Einzelfall selbst wechselnd — vor allem Lipide im engeren Sinne, besonders Phosphatide an, ferner Neutralfett-Lipoidgemische, Lipoid-Fettsäuregemische und endlich Gemische aller 3 Körper (die Fettsäuren entstehen vielleicht erst nach dem Tode); alleiniges Vorkommen von Neutralfett ist die Ausnahme. ARNDT betont weitgehende Übereinstimmung der Drüsenzellenlipide in Epithelkörperchen, Schild-

drüse und auch Hypophyse. Zu ähnlichen Ergebnissen kam ganz jüngst DAHNISCH (1). Er legt noch besonders den Unterschied dar, daß die Lipide der Hauptzellen sich z. T. CIACCIO-positiv, teils CIACCIO-negativ und dann meist SMITH-DIETRICH-positiv — beides durcheinander gemischt und an Menge sehr wechselnd — verhalten, diejenigen der oxyphilen Zellen dagegen vorwiegend nach CIACCIO färbbar, nach SMITH-DIETRICH nicht färbbar sind. Ich bekam bei Lipoidfärbungen ähnliche Ergebnisse, wenn auch nicht so regelmäßig, wie die beiden genannten Untersucher; Doppelbrechung fand ich auch sehr selten, dagegen färben sich mir die Körnchen bei meiner Scharlach-R-Methode ausgesprochen rot. Ich möchte außer den verschiedenen Lipoiden doch auch auf Neutralfette als vorhanden ein größeres Gewicht legen. Es liegen offenbar Gemische vor. Alter und Ernährungszustand haben (ARNDT) keinen ersichtlichen Einfluß auf die Lipoidzusammensetzung.

Die Epithelien der Epithelkörperchen sind reich an Glykogen (s. schon KLESTADT). Das Glykogen findet sich in allen Lebensaltern, wie dies schon PETERSEN feststellte, welcher mit Recht das Glykogen wie das Fett als physiologisches Stoffwechselerzeugnis deutet. Genau verfolgte GUIZZETTI (1, 3) das Glykogen. Er fand es besonders reichlich und gleichmäßig in den Zellen verteilt beim Kind und bezieht hierauf den „leeren“ Eindruck der Zellen; später nimmt es ab, und seine Verteilung wird etwa vom 15. Jahr ab unregelmäßig, so daß beim Erwachsenen glykogenhaltige und -freie Partien der Hauptzellen abwechseln, während die jetzt vorhandenen oxyphilen Zellen fast glykogenfrei sind. STRADA wie YANASE, welcher auch bei Kindern das Glykogen reichlich (desgl. MOREL) und über das ganze Organ gleichmäßig verteilt (aber an Menge schwankend) fand, schließen sich den Glykogenbefunden GUIZZETTIS an. Wenn ARNDT (2) sagt, daß nur die Drüsenzellen jugendlicher Individuen glykogenreich seien, in Verbindung mit deutlicher Lipoidarmut, so kann ich dem nicht ganz beistimmen, da ich auch bei Erwachsenen oft einen großen Teil der Zellen, die wohl sicher auch Lipide enthielten, reich an Glykogen fand, (ähnlich auch DANISCH), wenn auch selten in solcher Menge und so gleichmäßig verteilt wie beim Kind. Neuerdings berichtet KLARA NOODT (2) über genaue Verfolgung des Glykogens. Sie fand unter 130 Fällen 107 mal Glykogen, meist reichlich. Das Lebensalter wie Geschlecht spielte dabei keine Rolle. Daß das Glykogen der Epithelkörperchen nicht sehr schnell nach dem Tode zerstört wird kann ich bestätigen. Die Hauptmenge des Glykogens liegt in den Hauptzellen. GUIZZETTI fand schon die oxyphilen Zellen fast glykogenfrei. Daß sie aber auch, wenn auch weit weniger Glykogen als die Hauptzellen aufweisen, stellten TRAINA (1), KÖNIGSTEIN (1), v. VEREBÉLY, MOREL (8), DANISCH fest und ich kann mich dem anschließen. Nur COTONI fand das Umgekehrte. Unter den Hauptzellen enthalten helle wie dunkle Glykogen (s. auch ARNDT sowie NOODT). NOODT fand in einem Teil der Fälle besondere Glykogenanhäufung in Epithelzellen, die an Bindegewebe grenzen, und zwar in dem dem Bindegewebe unmittelbar benachbarten Teil des Protoplasmas. Vielleicht entspricht das z. T. meinen gleich zu erwähnenden Glykogenbefunden in Lymphräumen. PETERSEN sah das Glykogen auch in Gefäßen und ebenso wie SCHALL auch in Bindegewebsspalten. Ich konnte besonders große Mengen Glykogen in Räumen finden, welche ihrer Form und vor allem ihrer Lage nach sicherlich Lymphgefäße bzw. Lymphspalten darstellen (s. o.). Besonders deutlich trat dies bei mehreren Kindern sowie bei einem 31jährigen Manne hervor. Das Glykogen in den Lymphräumen war außerordentlich reichlich, so daß es diese, besonders die großen um die größeren Gefäße, wie injiziert hervortreten ließ. Zum Teil waren die Lymphräume diffus oder mehr körnig mit dem nach BEST gefärbten Glykogen ganz und gleichmäßig gefüllt, ohne daß ihre Wandung

hervortrat, zum Teil, besonders wenn die Färbung weniger stark war, war die Wandung, offenbar imbibiert, etwas dunkelroter als der Inhalt gefärbt und trat

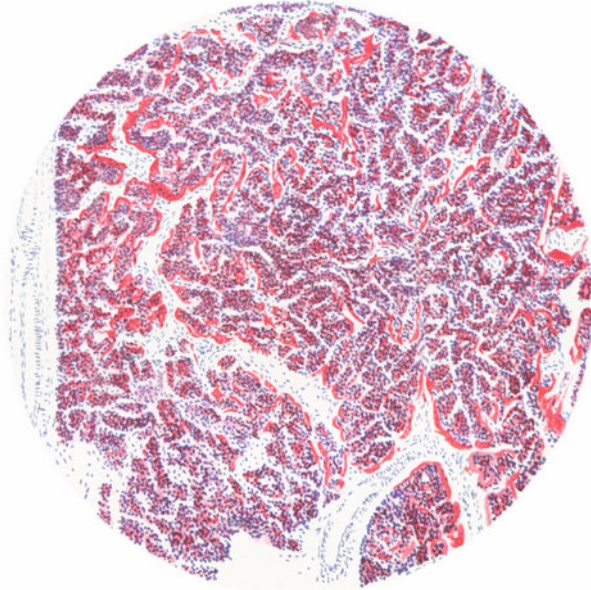


Abb. 11. Epithelkörperchen mit Glykogenreichtum der Zellen und Glykogenanfüllung der Lymphräume, besonders der perivaskulären. (Färbung nach BEST.)

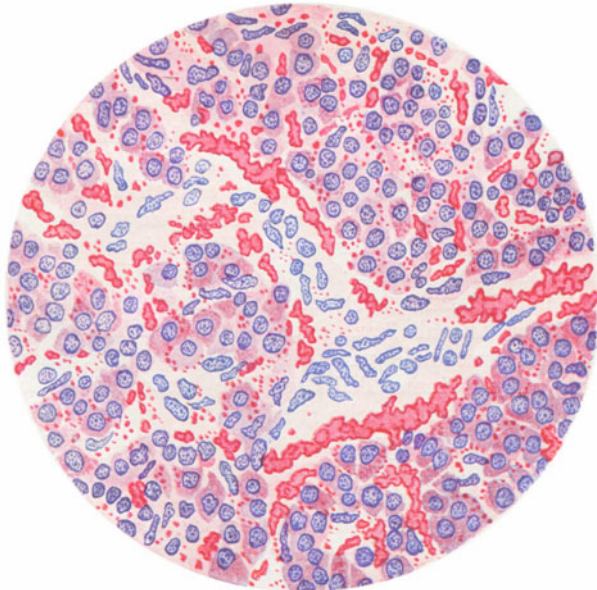


Abb. 12. Dasselbe mit starker Vergrößerung. Die glykogengefüllten besonders perivaskulären Lymphräume treten deutlich hervor. (Färbung nach BEST.)

so als solche hervor. Schmalere glykogengefüllte Spalten folgten aber auch den kleinen Kapillaren, so daß man durchaus den Eindruck gewinnt, daß das Gly-

kogen von kleinen Epithelhaufen unmittelbar in umgebende Lymphräume übertritt (s. Abb. 11 u. 12).

Über Glykogengehalt unter krankhaften Bedingungen s. u. Hier sei nur hervorgehoben, daß der von GUIZETT erwähnte Befund von Glykogen in den Lymphgefäßen bei bestimmten Erkrankungen nach meinen Untersuchungen wohl keine krankhafte Erscheinung darstellt.

Sehr umstritten ist das in den Epithelkörperchen häufig zu treffende Kolloid, auf das schon SANDSTRÖM hinwies, besonders im Hinblick auf die Frage eines funktionell wichtigen Sekrets. Man findet feine Körnchen kaum färbbar oder mehr krümelig, oder fädig geronnene Massen (v. VEREBÉLY), vor allem aber kleine hyaline Kolloidkügelchen und dann auch größere Kolloidkügeln. Das Kolloid tritt nur in beschränkten Gebieten der Drüsen, besonders peripher, auf. Es findet sich nach ERDHEIM oder HARVIER nicht, nach GETZOWA nur ausnahmsweise im ersten Lebensjahrzehnt (auch nach NOODT unter 23 Fällen nur in 1). Nach TOKUMITSU tritt es zuerst im 4. Lebensjahr und bis zum 15. nur sehr spärlich auf. Hingegen fand FORSYTH schon Kolloid Ende des 3. Monats und neuerdings HARTWICH dasselbe bei Kindern unter 1 Jahr schon in 18% der Fälle, bei älteren Leuten allerdings in einem größeren Hundertsatz. Auf jeden Fall tritt das Kolloid der Epithelkörperchen mit zunehmendem Alter weit häufiger und reichlicher auf bzw. ist im Alter, wenn auch in wechselnder Menge, fast stets vorhanden (ERDHEIM, GETZOWA, DANISCH, eigene Befunde usw.) Es hat mit dem der Schilddrüse nichts zu tun. Dies ergibt sich schon aus dem Jodgehalt, der überhaupt in den Epithelkörperchen nur sehr gering ist. GLEY und LAFAYETTE hatten zwar behauptet, es sei in den Epithelkörperchen mehr Jod als in der Schilddrüse vorhanden, und hatten dies in dem Sinne physiologischer Zusammengehörigkeit gedeutet, und JEANDELIZE, sowie ähnlich MENDEL fanden auch Jod in den Epithelkörperchen, aber CHÉNU und MOREL konnten nur Spuren Jod nachweisen und schließen daraus mit Recht, daß das Sekret der Epithelkörperchen kein eigentlich jodhaltiges ist und chemisch von dem der Schilddrüse völlig abweicht. Ebenso konnten ESTES und CECIL höchstens geringste, vernachlässigbare Spuren Jod finden und ziehen daraus dieselben Schlüsse wie CHÉNU und MOREL. Auch BLUM (3) fand in den Epithelkörperchen kein Jod. Bei höchstens ganz geringer Schilddrüsenaktivität bei Kretins und Idioten fand GETZOWA keine veränderte Kolloidmenge in den Epithelkörperchen. Mit Recht weist ERDHEIM darauf hin, daß jedes eiweißhaltige Sekret gestaut und eingedickt morphologisch „kolloid“ erscheinen kann (man denke nur z. B. an Zysten der Niere).

GETZOWA und ähnlich HARVIER (1), vielleicht auch schon SCHAPER, beschreiben kleine hyaline Kügelchen in Zellen eingelagert, meist mehrere in einer Zelle, die kleinsten in größerer Zahl besonders um den Kern gelegen (GETZOWA), während andere Untersucher wie MÖLLER und ich auch derartige Bilder in Zellen gelegenen Kolloids nicht einwandfrei erheben konnten. Weit häufiger auf jeden Fall finden sich Kolloidtropfen zwischen den Zellen, wo es schon BENJAMINS sah, desgleichen FORSYTH und besonders PETERSEN. Letzterer spricht von Interzellulargängen und nimmt an, daß das Kolloid bzw. Sekret von hier aus meist gleich fortgeschafft wird, wobei manche Untersucher mehr an die Kapillaren, in denen auch Kolloid gefunden wurde, denken, andere mehr an die Lymphgefäße, und CAPOBIANCO und MAZZIOTTI (s. o.), das Kolloid bei der Katze in den hier besonders gut ausgebildeten um Gefäße gelegenen Räumen nachgewiesen haben wollen. BERGSTRAND (1) hält sogar die „eosinroten Linien“ zwischen den Zellen für Sekret- (Kolloid-) Ansammlung in den Interzellulärräumen. Das Liegenbleiben von Kolloid sieht PETERSEN als abnorm an. Auch GETZOWA deutet das morphologisch nachweisbare Kolloid mit Sekretstauung und zieht

die meist äußere Lage desselben in der Drüse (weniger gegliederte und weniger gut durchblutete Teile der Drüse) in diesem Sinne heran. Desgleichen neuerdings auch HARTWICH. Das bei Schwangerschaft besonders reichliche Kolloid [SEITZ (2)] entspricht vielleicht auch neben vermehrter Bildung einer Abflußstörung. Bei Sekretstauung kommen dann nach PETERSEN drüsenschlauchartige Bildungen, indem die Zellen höher werden und die Kerne mehr nach außen rücken, zustande, die man meist Follikel benennt. Solche Bläschenbildungen finden sich sehr vielfach und wenn deren Lichte auch leer bzw. mit geronnenen hellen Massen (KOHN, NICOLAS) und abgestoßenen Epithelien gefüllt sein kann, so weist sie doch meist Kolloidkugeln auf. Von solchen Hohlräumen mit kolloidkugelnähnlicher Masse ist schon bei dem Entdecker der Epithelkörperchen, SANDSTRÖM, die Rede. GETZOWA unterscheidet noch

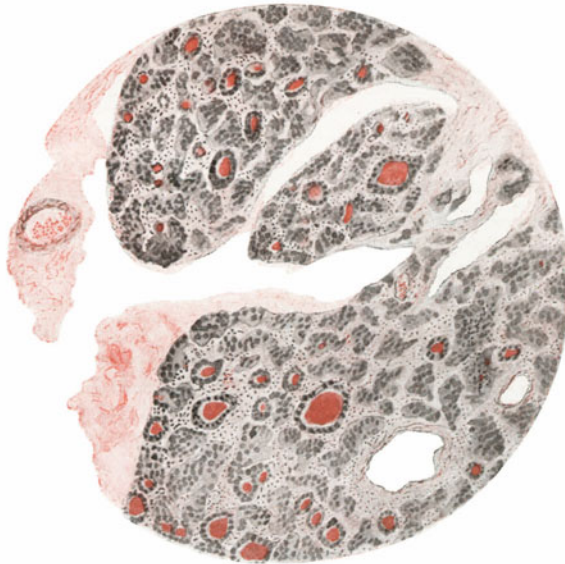


Abb. 13. Epithelkörperchen mit sehr viel Follikeln mit Kolloid (schilddrüsenähnlicher Bau).

mehrere Typen, nämlich Kolloid in größeren mit niedrigem Epithel ausgekleideten Bläschen, die den Follikeln der Schilddrüse gleichen, und Kolloid in kleineren, von einem Zylinderepithel bekleideten Bläschen, den von PETERSEN (s. o.) beschriebenen entsprechend. Auch fand sie größere Kolloidmassen mit zackigen Fortsätzen zwischen benachbarten Epithelien, aber ohne eigentliches umgebendes Wandepithel, wenn auch sehr selten. Die Follikelzellen entsprechen meist Hauptzellen, seltener auch Oxyphilen. Derartige Follikel mit Kolloid sind es sicher zum großen Teil, welche früher oft zur Verwechslung mit der Schilddrüse führten, und bewirkten, daß es so lange dauerte, bis die Epithelkörperchen als selbständige Bildungen anerkannt wurden. Aber hier im Epithelkörperchen sind die Bläschen mit Kolloid, ebenso wie das Kolloid überhaupt, wenn auch sehr häufig, kein unbedingt vorhandener Bestandteil. Denn beim Fötus und Kind finden sie sich nicht, später allerdings in zunehmender Zahl. THOMPSON und HARRIS fanden sie nach 20 Jahren in 14% und ERDHEIM vermißte sie nach dem 30. Jahr nie. Ähnlich GETZOWA und neuerdings DANISCH. Ich fand kolloidgefüllte Bläschen bei älteren Leuten in 17% in größerer

Zahl, aber nur in einem Fall in manchen Abschnitten so reichlich, daß ein schilddrüsenähnliches Bild vorlag, während andere Abschnitte völlig typischem Epithelkörperchengewebe entsprachen (s. Abb. 13). KOHN (2) schließt aus den Schwankungen, denen die Bläschen an Zahl, Größe, Auskleidung, Inhalt unterworfen sind, direkt, „daß sie gewiß nicht als zu normaler Funktion bestimmte Bildungen gelten können“. Auch größere Zysten in den Epithelkörperchen, zum Teil leer, öfters mit einem hellen, wie geronnenen Inhalt, und zumeist aber mit einer kolloiden Masse gefüllt, kommen vor. Es handelt sich auch hier um Sekretstauung, evtl. zusammen mit Zellzerfallserscheinungen. Die die kleinen Zysten umrandenden Zellen entsprechen noch mehr oder weniger den Parenchymzellen, bei großen Zysten werden sie abgeplattet. Derartige Zysten werden weit häufiger im unteren als im oberen Epithelkörperchen angetroffen. YANASE fand sie 21mal in ersterem, nur 2mal in letzterem (2mal war es nicht zu entscheiden, da auf jeder Seite nur ein Epithelkörperchen gefunden wurde). LITTY beschrieb „Kolloidentartung“ und kolloidgefüllte Zysten in 2 Fällen beim Pferd. Solche Zysten, die ich auch 3mal sehr ausgesprochen fand und die dann schon dem bloßen Auge sichtbar sein, ja fast das ganze Drüschen ersetzen können, stehen auf jeden Fall schon an der Grenze pathologischer Prozesse (s. auch dort). Zysten anderer Art, die in, vor allem aber an den Epithelkörperchen gefunden werden, regelmäßig bei Schilddrüsenmangel (s. o.), aber auch sonst, und die zum Teil mit dem postbranchialen Körper zu tun haben, zum Teil aber auch von der 3. und 4. Kiementasche, dem Thymus und der Schilddrüse abzuleiten sind [s. bei KOHN (2)], können hier nur erwähnt werden.

Das Kolloid wird, wie schon angedeutet, teils als normales Sekret gedeutet, teils wird dies bestritten. Und so wirft sich die Frage auf, ob und welche Zellen ein inneres Sekret liefern, vielleicht die wichtigste physiologische und somit auch pathologische die Epithelkörperchen betreffende Frage. Aber gerade hier ist es noch zu keinerlei Klärung gekommen und eine solche auch anatomisch schwer zu erzielen. Während BENJAMINS oder KOHN (2) dem Kolloid keine besondere physiologische Bedeutung beimessen, bzw. es als Ausdruck einer Zellentartung ansehen, ERDHEIM dasselbe für den rückgebildeten Rest einer früheren wahrscheinlichen äußeren Sekretion hält (und im Auftreten der Bläschen einen Rückfall in den ursprünglichen Bau sieht), HABERFELD ähnlich, GETZOWA bei dem Kolloid annimmt, daß es sich „um eine pathologische Erscheinung handelt“, messen ihm andere Autoren funktionell-sekretorische Bedeutung zu. So bis zu einem gewissen Grade PETERSEN oder HABERFELD, LIVINI, FORSYTH, KÖNIGSTEIN, HARNETT und vor allem PEPERE, der es von den oxyphilen Zellen ableitet, ferner MARAÑON und neuerdings HARTWICH. Ebenso umstritten ist die Frage nach der sekretorischen Bedeutung der verschiedenen Zellarten der Epithelkörperchen. PETERSEN hielt unter den Hauptzellen gerade die hellen für die tätigen, ähnlich SCHALL, welcher bei Abmagerung die „rosaroten“ Zellen überwiegend oder fast ausschließlich fand. GETZOWA, RITTER, HARVIER, HARTWICH dagegen erachten die dunkleren („rosaroten“) Zellen für die tätigen, während die hellen die ihres Sekrets entledigten, welche wieder in ein Tätigkeitsstadium eintreten können (HARTWICH), bzw. im vorhergehenden Zustand befindlichen (GETZOWA) sein sollen. Entgegen SCHALL sah HARTWICH (bei Kindern) auch bei schlecht genährten Individuen zuweilen fast nur „helle“ Zellen und umgekehrt, alles sehr wechselnd, was auch meinen Beobachtungen entspricht. Hier sollen noch ganz neue eigenartige Befunde von SOROUR erwähnt werden. Er fand bei jungen Ratten, wenn sie kalkarm ernährt oder im Dunkeln gehalten wurden, vergrößerte und an dunklen Hauptzellen reiche Epithelkörperchen, bei solchen, die in ihrer Bewegungsfreiheit eingeschränkt und einem Übermaß von Licht ausgesetzt gehalten

wurden, die Epithelkörperchen auffallend klein und nur aus hellen Hauptzellen bestehend, und endlich wenn die Tiere an Bewegungen gehindert und im Dunkeln gehalten wurden, die Organe zwar normal groß, aber besonders reich an dunklen Zellen. Daß die Hauptzellen unter sich eine Zellart darstellen und ihre verschiedene Morphologie nur verschiedenen Tätigkeitszuständen entspricht, wird auf jeden Fall ziemlich allgemein angenommen. Auch BERGSTRAND (1) hält die Hauptzellen in verschiedenen Sekretions- und Entwicklungsstadien für die sezernierenden Zellen der Drüse und betrachtet die im Alter an Zahl zunehmenden oxyphilen Zellen als Degenerationsformen. Ähnlich HABERFELD (1), der die große Zahl der oxyphilen Zellen — zusammen mit dem reichlichen Kolloid und der starken Fettdurchwachsung — im Alter als „Seneszenz“ des Organes ansieht. Während auch ERDHEIM u. a. die oxyphilen Zellen für nichttätige halten, schreiben aber auf der anderen Seite eine Reihe von Untersuchern umgekehrt gerade ihnen die Haupttätigkeit der Epithelkörperchen zu und leiten meist auch das Kolloid von ihnen ab. So BENJAMINS, PEPERE, THOMPSON, KÖNIGSTEIN, FORSYTH, HARVIER, ENGEL, HORNOWSKI. Manche Forscher bezeichnen sie direkt auch morphologisch als „functional cells“. Dabei halten z. B. KÖNIGSTEIN, FORSYTH und besonders PEPERE die oxyphilen Zellen für dieselbe Zellart wie die Hauptzellen, nur in verschiedenem Funktionszustand, durch alle Übergänge verbunden, was HABERFELD wenigstens in der Richtung der Wiedenumwandlung oxyphiler Zellen in Hauptzellen bestreitet. FORSYTH spricht die oxyphilen Zellen als durch körnige Sekretion ausgedehnte Zellen, die Hauptzellen als Erschöpfungszustand an. PEPERE stützt sich darauf, daß er viele Monate nach Herausnahme der äußeren Epithelkörperchen in den dann vergrößerten inneren des Kaninchens oxyphile Zellen in großen Massen (die beim Kaninchen sonst fehlen) gefunden habe, eine Beobachtung die auch ROUSSY und CLUNET (2) bestätigen, die aber mit den Erfahrungen von HABERFELD und SCHILDER (1) keineswegs übereinstimmt. ENGEL deutet seinen erwähnten Befund färbbarer Körnchen in den oxyphilen Zellen im Sinne von Sekretgranula. HORNOWSKI glaubt die von ihm gemachte Beobachtung, daß sich oxyphile Zellen frühzeitig entwickeln sollen, wenn der Thymus vorzeitiger Rückbildung anheimfalle, dahin deuten zu können, daß die oxyphilen Zellen als Ersatz für den Thymus eintreten und so diese Zellen das Funktionsstadium der Epithelkörperchenzellen darstellten. Auch KOOPMANN, der die Zunahme der oxyphilen Zellen im Alter besonders hervorhebt, sieht in ihnen haupttätige Zellen und in ihren azidophilen Körnchen den morphologischen Ausdruck einer innersekretorischen Tätigkeit. TOMASZEWSKI bringt die oxyphilen Zellen auch mit einer Funktion der Epithelkörperchen im Hinblick auf den Kalkstoffwechsel in Verbindung, wovon noch unter Pathologie die Rede sein wird. Neuerdings glaubt DANISCH (2) die Hauptzellen und die oxyphilen Zellen in verschiedener Weise mit den Verkalkungsvorgängen in Verbindung bringen zu können. Bei deren erster Phase (Bildung organischer Kalksalze) sollen die Hauptzellen eine Rolle spielen, die oxyphilen Zellen hingegen bei der zweiten Phase. Sie sollen einer Übersäuerung des Blutes und somit Störungen des Kalkstoffwechsels entgegenarbeiten.

Vorläufig wird man alle diese Befunde als nicht unbestritten und nicht beweisend ansehen und zugeben müssen, daß wir über die Tätigkeit der einzelnen Zellarten der Epithelkörperchen auf Grund morphologischer Studien sichere Angaben nicht machen können. Auch für die festgestellten Unterschiede des durchschnittlichen histologischen Aufbaues der Epithelkörperchen des Kindes gegenüber denen des Erwachsenen — festgefügtter Bau, Fehlen des interstitiellen Fettgewebes, Überwiegen der hellen

Zellen, fast stets Fehlen der oxyphilen Zellen, des Kolloids und besonders der Bläschen im Kindesalter — fehlt zur Zeit noch eine sichere physiologische Auswertung. Auch histologische Veränderungen, die während der Schwangerschaft an den Epithelkörperchen vor sich gehen sollen, sind noch umstritten. So fanden COTONI, HAAS, letzterer bei einer Operation, Vergrößerung der Drüse, PEPERE (9) sowie SEITZ (1) Hyperämie und starke Entwicklung der eosinophilen Zellen und schlossen auf gesteigerte Tätigkeit. Doch hat SEITZ (2) später selbst die Befunde als in der Deutung noch unsicher bezeichnet und seine Meinung dahin zusammengefaßt: „deutlich morphologische Veränderungen der Epithelkörperchen in der Schwangerschaft sind bisher nicht festgestellt“. Neuerdings teilt z. B. auch HARTWICH mit, daß er bei 13 schwangeren Frauen keine regelmäßigen Zellveränderungen, das Kolloid meist stark vertreten aber in wechselnder Menge, gefunden habe.

II. Ergebnisse der Tierversuche an Epithelkörperchen.

Nach Herausnahme der Schilddrüse wurde frühzeitig ein pathologischer Zustand bekannt, den WEISS schon an der BILROTHSchen Klinik beobachtete, und den RÉVERDIN „Myxoedème postopératoire“, KOCHER „Cachexia strumbzw. thyreopriva“ benannte, und gleichzeitig fielen der idiopathischen Tetanie vergleichbare Krankheitszeichen nervöser Übererregbarkeit mit Krämpfen auf, die wohl WAGNER zuerst verfolgte. Beide Krankheitsbilder wurden zunächst vermengt und gemeinsam dem Ausfall der Schilddrüsentätigkeit zugeschrieben. Dabei war auch schon aufgefallen, daß die akute meist schnell zum Tode führende Tetanie bei Fleischfressern stets auftrat, bei Pflanzenfressern ausblieb (BREISACHER, HORSLEY). Dies wurde mit der verschiedenen Ernährungsweise erklärt, blieb also eigentlich rätselhaft. Der erste, der die Aufmerksamkeit im Tierversuch auf die Epithelkörperchen lenkte und somit der Forschung neue Bahnen wies, war (von 1891 an) GLEY (1 u. ff). Er zeigte zuerst, daß, wenn die Schilddrüse mit den (äußeren) Epithelkörperchen entfernt wurde, was er als „Thyroidectomie complète“ bezeichnete, auch bei Kaninchen, also Pflanzenfressern, die Tetanie auftrat, aber bei Zurücklassen der Epithelkörperchen („Thyroidectomie simple“), wie sie bis dahin ausgeführt worden war, ausblieb. GLEY (1) glaubte in letzterem Falle Hypertrophie der zurückgebliebenen Epithelkörperchen und Umwandlung derselben in kolloidbildendes Schilddrüsenengewebe feststellen zu können und schloß, daß die Epithelkörperchen embryonal gebliebenes Schilddrüsenengewebe darstellten, welches jetzt als Ersatz für die Schilddrüse einträte und so den Ausbruch der Tetanie hintanhaltete. Bei Fleischfressern wurden die Epithelkörperchen wegen ihrer Lageverhältnisse zur Schilddrüse aber stets mitentfernt, während bei den Pflanzenfressern die äußeren meist zurückgelassen worden waren. So erklärte sich jener Unterschied. CRISTIANI (1), PALADINO (1), VERSTRAETEN und VANDERLINDEN, CADÉAC und GUINARD, CAPOBIANCO (1), EDMUNDS (1), MOUSSU (1), ROUXEAU (1) schlossen sich bald der Auffassung GLEYS (1) im wesentlichen an. Aber es fehlte auch nicht an Widerspruch. Zum Teil hing dieser damit zusammen, daß noch nicht scharf genug zwischen tetanischen und thyreopriven Erscheinungen unterschieden wurde, teilweise handelte es sich auch um die anatomischen Befunde und deren Deutung. So können wir im übrigen 3 Punkte der GLEYSchen Annahmen unterscheiden, welche unterschiedlich beurteilt wurden und auch später zumeist eine andere Erklärung finden mußten.

Zunächst die Hypertrophie zurückbleibender Epithelkörperchen. Sie wurde zwar von MOUSSU (1), VERSTRAETEN-VANDERLINDEN und ROUXEAU (1) bestätigt, dagegen von HOFMEISTER (2) und dann von BLUMREICH-JACOBY in

Abrede gestellt. Sie hängt, wenn sie gefunden wird, wohl nicht von der Entfernung der Schilddrüse ab, sondern beruht einmal wohl auf stärkerem Blutzufluß und dann wahrscheinlich besonders auf Ersatzwucherung nicht für die Schilddrüse, sondern für mit dieser entfernte Epithelkörperchen, wie dies MOUSSU wohl zuerst richtig erkannte. GLEY selbst beobachtete sie auch schon nach einseitiger Epithelkörperchenexstirpation. Die inneren Epithelkörperchen waren damals noch nicht genauer bekannt und somit die Verhältnisse noch unübersichtlich. Später konnte die Ersatzvergrößerung zurückgelassener ganzer Epithelkörperchen oder auch überzähligen Epithelkörperchengewebes für entfernte Epithelkörperchen vielfach beobachtet werden. So von PALTAUF (1) bei der Ziege (allerdings nach Schilddrüsenmitentfernung), MOUSSU, ROUXEAU sowie WALBAUM für die äußeren Epithelkörperchen nach Entfernung der inneren, was HABERFELD und SCHILDER (1) allerdings bei dem starken individuellen Schwanken der Größenverhältnisse dieser für schwer feststellbar halten. Sie selbst fanden aber, daß sich bei Kaninchen nach Entfernung der Hauptdrüse das in dem Thymus gelegene Epithelkörperchengewebe bis auf das 8fache vergrößerte. Ähnliches betont TANBERG (1) bei Katzen nach Entfernung von 3 Epithelkörperchen, PEPERE (12) und zahlreiche andere Forscher z. B. TRAUTMANN. So legt auch BIEDL (5) dieser vikariierenden Hypertrophie der Epithelkörperchen großes Gewicht bei und belegt dies mit klaren Beispielen, während allerdings VASSALE (6) oder ERDHEIM eine derartige Hypertrophie nicht mit Sicherheit feststellen konnten und vor allem eine Vergrößerung der in der Schilddrüse gelegenen Epithelkörperchen nach Entfernung der äußeren nicht sahen. Die meisten Untersucher fanden die durch Ersatzwucherung vergrößerten Epithelkörperchen vom gewöhnlichen histologischen Bau, z. B. HABERFELD und SCHILDER (1), während TANBERG (1) im zurückgelassenen Epithelkörperchengewebe große durchsichtige Zellen mit großem chromatinreichen Kern fand, was er trotz der Hypertrophie als Insuffizienzzeichen deutet und vor allem PEPERE — und ähnlich ROUSSY-CLUNET (2) — 15—20 Monate nach Entfernung der äußeren Epithelkörperchen in den dann hypertrophisch gewordenen inneren eine besonders große Zahl oxyphiler Zellen festgestellt haben wollen (s. auch oben). Wenn NERI nach Entfernung eines Epithelkörperchens im Gegensatz zu den Befunden anderer Untersucher in den zurückgelassenen Bindegewebsvermehrung und Atrophie des Parenchyms fand, so ist die Frage, ob dies nicht die Folge einer Schädigung dieser Epithelkörperchen während der Operation war. Alle diese Verhältnisse konnten erst nach der Entdeckung der inneren und der zahlreichen überzähligen Epithelkörperchen, sowie der großen Schwankungen bei verschiedenen Tierarten und individueller Natur richtig gewertet werden.

Zweitens hatte GLEY vikariierendes Eintreten des Epithelkörperchengewebes für die entfernte Schilddrüse angenommen mit Umwandlung des Epithelkörperchengewebes in kolloidhaltiges. Letzteres kommt aber auch in ganz normalen Epithelkörperchen reichlich vor, und so zog später GLEY in einer Arbeit zusammen mit NICOLAS die Annahme einer solchen Umwandlung selbst zurück [wenn er auch noch 1901 (18) auf einen funktionellen Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen zurückkommt]. Damit ist der Auffassung, zurückgelassenes Epithelkörperchengewebe könne für Schilddrüsenngewebe eintreten, schon eine Hauptbegründung entzogen und der gerade hiergegen von MOUSSU, HOFMEISTER, BLUMREICH-JACOBY bald erhobene Widerspruch bestand zu Recht, und eine derartige Auffassung mußte, wenn auch spätere Autoren aber mit unzureichender Begründung wieder auf sie zurückkamen (s. u.), vollständig verlassen werden.

Drittens hatte GLEY die Aufmerksamkeit auf den Unterschied gelenkt, der darin besteht, ob man die Epithelkörperchen mitentfernt oder nicht, und,

wenn er diesen auch in der falschen Richtung des Ersatzes der Schilddrüsen-tätigkeit durch die Epithelkörperchen erklärte, liegt hierin wie im Anstoß zur Ergründung der ganzen, auch im Hinblick auf Kropfoperationen wichtigen Fragestellungen im Tierversuch die Bedeutung seiner Untersuchungen. Zuerst hat wohl MOUSSU die richtige Vermutung ausgesprochen, Schilddrüse und Epithelkörperchen möchten eine verschiedene Funktion haben, deren Ausfall sich verschieden äußere. Die chronischen Erscheinungen, Myxödem usw. bezog er auf den Ausfall der Schilddrüse, die Krampfanfälle und den raschen Tod auf denjenigen der Epithelkörperchen. Und mit der Einschränkung, daß auch ein Teil der chronischen (dystrophischen) Ausfallserscheinungen und der Kachexie Folgen der Epithelkörperchenentfernung sind, hat sich MOUSSUS Auffassung als die richtige und später sichergestellte erhalten.

Inzwischen erschienen die Arbeiten KOHNS (1), die zwei auch für die Verfolgung im Tierversuch grundlegende Tatsachen klarlegten, einmal die der anatomischen Selbständigkeit der Epithelkörperchen und dann die Betonung der für manche Tiere typischen „inneren“ Epithelkörperchen. Auf dieser sicheren Kenntnis fußten denn VASSALE und GENERALI (1) bei ihren Versuchen und deren Deutung. Sie entfernten bei Katzen [an denen ja KOHN (1) besonders regelmäßige Verhältnisse der inneren Epithelkörperchen festgestellt hatte], dann auch bei Hunden, systematisch teils die Schilddrüse allein, teils diese mit 1, 2, 3, 4 Epithelkörperchen, teils die Epithelkörperchen in wechselnder Zahl allein, alles in verschiedenster Versuchsanordnung. Diese Forscher fanden, daß die Entfernung aller Epithelkörperchen auch bei völliger Erhaltung der Schilddrüse Tetanie mit schnell tödlichem Ausgang bewirkt. Eine wechselnde Anzahl erhaltener Epithelkörperchen verhindert dies und hält die Tiere, auch wenn die Schilddrüse völlig entfernt wird und deren Ausfallserscheinungen einsetzen, am Leben. Die Tetanie entsprach meist in ihrer Schwere etwa der Menge ausgefallener Epithelkörperchensubstanz. Diese grundlegenden Versuche konnten in der Folgezeit von zahlreichen Forschern, welche ähnliche Versuche vornahmen, von denen einige unten genannt werden sollen, bestätigt werden. Es sei hier zunächst aber darauf hingewiesen, daß allerdings auch später noch einzelner Widerspruch laut wurde und mehrfach auf die ursprüngliche GLEYSche Anschauung zurückgegriffen wurde, die Epithelkörperchen seien nur für die Schilddrüse ersatzwuchernd eintretendes Gewebe ohne selbständige Tätigkeit und Ausfallsfolgen. Aber die Tierversuche und anatomischen Untersuchungen der wenigen Untersucher, die eine derartige Auffassung späterhin vertraten, sind meist wenig zuverlässig und konnten auf jeden Fall den festgestellten Zusammenhang zwischen Epithelkörperchen und Tetanie, besonders auch nach den genauestens durchgeführten und durchaus kritisch verwerteten Untersuchungen ERDHEIMS [s. u.] keineswegs mehr erschüttern. Vor allem auch haben alle diese Gegner der Lehre bei ihren Versuchen auf die Möglichkeit überzähligen Epithelkörperchengewebes nicht genügend Rücksicht genommen, und konnten dies auch nicht, da sie die hier durchaus nötige aber mühevollere Untersuchung an Serienschritten meist unterließen. So konnten BLUMREICH-JACOBY in ihrer allerdings schon weiter zurückliegenden Arbeit sogar zu dem seltsamen Ergebnis gelangen, die Tetanie sei keine regelmäßige, ja „nicht einmal eine häufige Folge der totalen Thyroidektomie“. Auch BAYON berücksichtigte die akzessorischen Epithelkörperchen noch nicht. KISHIS insofern etwas unzeitgemäße Arbeit, als er (1904) wieder auf die inzwischen fast allseitig verlassene GLEYSche Auffassung zurückkam, die Epithelkörperchen seien nur embryonale Schilddrüsenkeime und könnten für die Schilddrüse eintreten, wird mit Recht von allen Seiten als durchaus mit ungenügender

Beweisführung versehen abgelehnt. HAGENBACH (1) weist auf KISHIS schlechte Technik hin, ERDHEIM weist seine „souveräne Ignorierung der nach mühsamer Arbeit zahlreicher Forscher nun endlich klargestellten embryologischen und anatomischen Stellung der Epithelkörperchen“ mit Recht zurück. KISHI trennt zwischen Kachexie und Tetanie wieder nicht scharf, seine Tierversuche sind nur vereinzelt und ungenügend geschildert und durchaus ohne Beweiskraft, ebenso die Darstellung seiner histologischen Befunde. Gerade auf diese Arbeit KISHIS aber stützte sich früher BLUM, der damals auch wieder die Epithelkörperchen als jugendliches Schilddrüsengewebe ansprach und ihnen jede eigenartige Funktion absprach. Aber auch die Schlußfolgerungen BLUMS aus seinen eigenen Versuchen entbehren der richtigen Unterlage, da B. FISCHER auf Verwechslungen zwischen Epithelkörperchengewebe und regenerierendem Schilddrüsengewebe, sowie Zurückbleiben von einem großen Epithelkörperchen in einem Falle, in dem alle Epithelkörperchen entfernt sein sollten, hinweisen konnte (Genaueres s. bei BIEDL: „Innere Sekretion“, 3. Aufl., 1922. Bd. I; Teil I; S. 186. Anm.). Gerade dies zeigt wieder, wie schwierig die Verhältnisse hier liegen und wie ähnliche Irrtümer auch anderen Untersuchern bei ihren Versuchen unterlaufen sein mögen. In seinem jüngst veröffentlichten, eingehenden Buch vertritt BLUM auch seinen früheren Standpunkt keineswegs mehr, sondern unterstreicht sogar die wichtigen und vielseitigen Funktionen der Epithelkörperchen gerade gegenüber der Schilddrüse. Er schreibt: „Wie zu ersehen, haben mich die Ergebnisse meiner Forschungen dazu geführt, nicht mehr die Schilddrüse, sondern das Epithelkörperchen in den Mittelpunkt des Geschehens zu stellen. Es würde mir wenig anstehen, wollte ich diese Wandlung nicht offen aussprechen.“ Weiterhin sei CARO (1) in seiner Gegnerschaft gegen die Tetanielehre erwähnt. Er stützt sich teils auf theoretische Gegenründe (gegen ERDHEIM sowie PINELES), teils auf eigene Versuche und auch er spricht wieder der Schilddrüse alle Bedeutung allein zu. Aber auch seine Gründe können keineswegs als stichhaltig betrachtet werden; auch er hat nur wenige Versuche, die in den Schlußfolgerungen nicht einwandfrei sind, beschrieben. Ich verweise auf die Beurteilungen besonders bei SCHIRMER, PFEIFFER-MAYER (1), ADLER-THALER, die den CAROSchen Versuchen und Schlüssen jede Beweiskraft absprechen, sowie RUDINGER (1). Vor allem ist letzterem auch auf Grund anderer Versuchs-Ergebnisse beizustimmen (s. auch ERDHEIM), daß es sich nicht nur darum handelt, Epithelkörperchen im Tierkörperchen zurückzulassen, sondern auch in sicher funktionstüchtigem Zustande, um Schlußfolgerungen ableiten zu können. So zeigten v. VEREBÉLY sowie HAGENBACH (1) u. a., daß nach Unterbindung bzw. Verschuß oder starken Störungen der Gefäßversorgung auch zurückgelassener Epithelkörperchen tödliche Tetanie der Versuchstiere auftreten kann. Ebenso gilt es überhaupt bei dem Versuch die Epithelkörperchen nicht zu verletzen und zum Absterben zu bringen. Diese Punkte sind auch bei Kropfentfernungen wichtig. Endlich seien FORSYTH sowie VINCENT zumeist in Mitarbeit mit JOLLY, sowie VINCENTS Schüler HALPENNY und THOMPSON und CARLSON und WÖLFEL als solche Forscher genannt, welche auf Grund von Tierversuchen und vor allem histologischen Untersuchungen, wenn auch vorsichtiger und abwägender, auf die alte Anschauung zurückgriffen, daß nach Entfernung der Schilddrüse die Epithelkörperchen deren Tätigkeit übernehmen und sich dementsprechend verändern. Auch hier sind überzählige Epithelkörperchen und ähnliches nicht genügend in Betracht gezogen, und vor allem sind die histologischen Schilderungen des Überganges von Epithelkörperchengewebe in Schilddrüsengewebe wenig überzeugend. Diese Untersucher zeigen auch zumeist eine gewisse Zurückhaltung in der Deutung. Die von HALPENNY und THOMPSON gegebene Abbildung von Epithelkörperchen-

gewebe nach Schilddrüsenentfernung mit drüsenähnlichen Hohlräumen mit oder ohne Kolloid, die ähnlichen Erscheinungen in der Schilddrüse entsprechen sollen (s. nebenstehend die Abbildung 14 von HALPENY und THOMPSON, reproduziert nach BIEDL), weicht nicht erheblich von Bildern ab, die man auch sonst in den Epithelkörperchen beim Menschen mit unversehrter Schilddrüse hie und da findet (siehe Abb. 15). Solchen Deutungen ist denn auch später wieder von vielen Seiten entgegengetreten worden. Ich erwähne nur EDMUNDS (2), MARINE (2), TANBERG (2) und vor allem die neue ausführliche Entgegnung von TRAUTMANN.

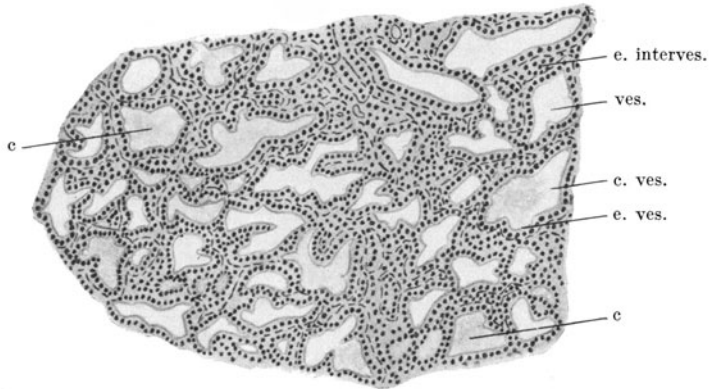


Abb. 14. Epithelkörperchen des Hundes 83 Tage nach der Thyreoidektomie. c Kolloid. e. interves. intervesikuläres Epithelgewebe. ves. Follikel. c. ves. Kolloidfollikel. e. ves. Follikelepithel. (Nach HALPENNY und THOMPSON aus BIEDL: Innere Sekretion. 4. Aufl.)

Er fand bei Versuchen an Ziegen, daß nach Schilddrüsenentnahme die Epithelkörperchen selbst nach $3\frac{1}{2}$ Jahren keinerlei schilddrüsenähnlichen Bau annehmen, wohl aber die Glandulae thyroideae accessoriae, die hier nicht so selten sind, sich entwickeln. Auch TANBERG fand nach Schilddrüsenentfernung die Epithelkörperchen unverändert, dagegen kleinste Reste der Schilddrüse hypertrophisch geworden, wobei diese durch ihr festes Gefüge an Epithelkörperchengewebe erinnern könnten. Auch in einem zurückgebliebenen Teil der Schilddrüse gelegene Epithelkörperchen lassen sich von Schilddrüsenewebe stets scharf trennen und gehen niemals Übergänge ein. VINCENT erkannte auch selbst die entwicklungsgeschichtliche Sonderstellung von Schilddrüse und Epithelkörperchen an und spricht auch nur von Ähnlichkeiten und Verwandtschaften beider Drüsen, die er als System zusammenfaßt, und er hat später nach Befunden in Mitarbeit mit ARNASON (zitiert nach BIEDL) selbst

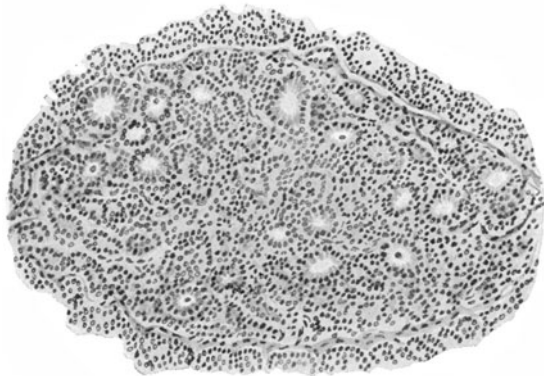


Abb. 15. Epithelkörperchen mit drüsenartiger Anordnung der Epithelien.

zugegeben, daß es bei Kaninchen nach Entfernung der Schilddrüse und der inneren Epithelkörperchen an den zurückgelassenen äußeren zu keinen Veränderungen im Sinne der Umwandlung in schilddrüsenähnliches Gewebe kommt, und daß so seine früheren Beobachtungen ihn getäuscht haben möchten.

Offenbar hat die Tatsache, daß auch die Epithelkörperchen Follikel mit Kolloid, in gewisser Hinsicht an diejenigen der Schilddrüse erinnernd, oft enthalten und besonders der häufigere Befund von Follikeln mit Kolloid in hypertrophischen Epithelkörperchen nach Entfernung der Schilddrüse mit deren Epithelkörperchen [wie einen solchen z. B. PEPERE feststellte und BIEDL (5) im allgemeinen zugibt] eine Reihe Untersucher irregeführt, die dann etwas zu schnell auf Umwandlung in Schilddrüsenewebe schlossen.

Auf der anderen Seite haben die von GLEY (1) und dann vor allem in ihrer richtigen Auswertung von VASSALE und GENERALI (1) unternommenen Versuche, welche den Zusammenhang der Tetanie mit dem Epithelkörperchenausfall dartaten, d. h. das Krankheitsbild, welches ERDHEIM später „Tetania parathyreopriva“ benannte, festlegten, bei genauester Nachuntersuchung an den verschiedensten Tieren durch zahlreiche Forscher vollständige Bestätigung gefunden. Ich nenne die folgenden: WELSH, CAPOBIANCO-MAZZIOTTI, LUSENA, BIEDL, WALBAUM, JEANDELIZE, ERDHEIM, DOYON-JOUTY, DOYON-KAREFF, PINELES, CHRISTENS, MAC CALLUM mit Mitarbeitern, ALQUIER, HALSTED, LEISCHNER, PFEIFFER-MAYER, ADLER-THALER, HAGENBACH, ZNOJEMSKY, HABERFELD-SCHILDER, BERKELEY, BOLDYREFF, ISELIN, ROSSI, MOREL, CARLSON, MARINE, BAGGIO, SIMPSON, FERREIRA DE MIRA, FARNER-KLINGER, BIEDLS Schüler HERMANN (zitiert bei BIEDL), NOËL PATON-FINDLAY, BLUM und viele andere. Es ist nicht nötig, alle Versuche anzuführen, die zu den typischen Ergebnissen führten. WELSH, HAGENBACH, PINELES (3), FARNER-KLINGER, NOËL PATON-FINDLAY, BLUM benutzten z. B. Katzen, GLEY, VASSALE-GENERALI, EDMUNDS, MACCALLUM, MOUSSU, BIEDL, ALQUIER, PFEIFFER-MAYER, PINELES (3), BERKELEY, MOREL, MARINE, CARLSON, GOZZI, NOËL PATON-FINDLAY, BLUM Hunde, GLEY, ROUXEAU, BIEDL, WALBAUM, HABERFELD-SCHILDER, BERKELEY, BAGGIO Kaninchen, MOUSSU, CHRISTENS, ROSSI Ziegen, SIMPSON, MAC CALLUM-THOMSON-MURPHY auch Schafe, CAPOBIANCO, FERREIRA DE MIRA Meerschweinchen, BIEDL den Fuchs, ERDHEIM, PFEIFFER-MAYER, ISELIN, ADLER-THALER, FARNER-KLINGER, BLUM Ratten, PFEIFFER-MAYER auch Mäuse, ferner BIEDL, PINELES, EDMUNDS (3), NOËL PATON-FINDLAY (auch schon HORSLEY) zum Teil auch Affen, und so wurden alle möglichen Tierarten herangezogen. So auch von DOYON und JOUTY Vögel, von DOYON und KAREFF die Schildkröte. Als sehr geeignetes Tier erwies sich ERDHEIM die Ratte. Seine Untersuchungen sind wegen ihrer besonderen Genauigkeit und Zahl und zuverlässigen mikroskopischen Vergleichung an Serienschnitten besonders hervorzuheben. Bei den Ratten zeichnet sich die Tetanie durch chronischen Verlauf aus und ERDHEIM hat die Symptome in 4 verschiedenen Typen bzw. Graden genau geschildert. Auch bei Katzen beschrieb TANBERG (1) das Auftreten chronischer Tetanie in 3 Fällen. Wegen Einzelheiten bei den verschiedenen Tierarten sei auf die sehr gute Zusammenstellung bei RUDINGER (1), sowie auf BIEDL (5) hingewiesen. Nur solche Versuchsreihen sind als einwandfrei zu bezeichnen, welche nicht nur mit sicherster Operationstechnik ausgeführt wurden, sondern mit genauester mikroskopischer Kontrolle (auf Serienschnitten) der herausgenommenen Teile einerseits, aber auch der zurückbleibenden bei späterer Sektion andererseits, verbunden sind. Vor allem Vorhandensein oder nicht Vorhandensein außergewöhnlich gelagerter oder überzähliger Epithelkörperchen (und darum mußte oben hierauf genauer eingegangen werden), hat manche Unstimmigkeiten der

Ergebnisse und verschiedenen Ausfall bei verschiedenen Tierarten, sowie bei verschiedenen Individuen klarstellen können, wenn auch FARNER-KLINGER mit Recht betonen, daß hier ein wichtiges Moment, aber eben nur ein Moment vorliegt, ein anderes im verschiedenen Stoffwechsel (über diesen siehe später) gegeben ist. Wie wichtig aber doch das Beachten der überzähligen Epithelkörperchen ist, hat z. B. MAC CALLUM gezeigt, indem er bewies, daß beim Schaf, bei dem eine Tetanie schwer zu erzielen ist (CADÉAC und GUINARD, LANZ SIMPSON, MAC CALLUM, zitiert nach letzterem), dies auf die akzessorischen Epithelkörperchen im Thymus zurückzuführen ist, und daß bei vollständiger Entfernung auch dieser doch Tetanie eintritt. Ähnliches legten HABERFELD und SCHILDER sowie BAGGIO für die Kaninchen, eine Tierart, bei der die Versuche auch oft unsicher ausfielen, dar. MAC CALLUM hat auch z. B. aus seinen eigenen Versuchen — wie zuvor schon VASSALE und GENERALI und neuerdings PATON-FINDLAY — sehr überzeugend solche erläutert, in denen negative Ergebnisse nachträglich durch auf Serienschnitten aufgedeckte Epithelkörperchen aufgeklärt werden konnten. Und so schreibt er zusammenfassend: „When extirpation is complete tetany appears even in herbivora. Only a very small amount of parathyroid tissue is required to prevent this.“ Und kurz und alles zusammenfassend sagt auch VASSALE (5): „Una salve paratiroide interna basta, ma non sempre, all'economia.“ Neuerdings zeigten auch NICHOLAS und SVINGLE, daß — bei Katzen — wirklich vollständige Entfernung alles Epithelkörperchengewebes den Tod der Tiere herbeiführt. Auch auf die ausgedehnten Versuche von BLUM sei verwiesen.

Gerade Tierversuche mit Entfernung eines Teils der Epithelkörperchen sind nun besonders bemerkenswert, denn sie zeigen, daß derartige Tiere, wenn sie höchstens nur eine vorübergehende Tetanie durchmachen und anscheinend wieder genesen (wohl infolge allmählichen vikariierenden Eintretens der zurückbleibenden Epithelkörperchen), doch im Zustande latenter Tetanie sich befinden. Und dasselbe kann der Fall sein, wenn bei der Operation, unmittelbar oder durch Schädigung der Blutversorgung, die zurückgelassenen Epithelkörperchen vorübergehend in Mitleidenschaft gezogen werden. Bei derartigen Tieren mit latenter Tetanie bzw. relativer Epithelkörpercheninsuffizienz können dann äußere Momente den Eintritt manifestester Tetanie bewirken. Und so zeigen uns gerade derartige Versuche beweiskräftig, daß zwar die Tätigkeit der Epithelkörperchen bzw. der Ausfall derselben (ob mittelbar oder unmittelbar, muß hier zunächst außer Frage bleiben) das grundlegende Moment ist, daß aber für das tatsächliche Auftreten der Krämpfe usw. noch andere Faktoren maßgebend sind. Hier ist in erster Linie, weil am sichersten verfolgt, Schwangerschaft zu nennen. Grundlegend war eine Beobachtung VASSALES (2, 3): eine Hündin, nach Herausnahme von 3 Epithelkörperchen von vorübergehender Tetanie anscheinend genesen, die nachher auch noch eine Schwangerschaft ohne Anfälle überstanden hatte, erkrankte im Anschluß an eine zweite Schwangerschaft nach der Geburt und bei üppiger Milchabsonderung (die bei der ersten nur äußerst spärlich gewesen war) an schwerer Tetanie. Die mit der Milchabsonderung einhergehende Stoffwechselstörung faßt VASSALE als das auslösende Moment auf. Auch bei anderen eines Teiles ihrer Epithelkörperchen beraubten Tieren wurde dann vor allem gegen Ende der Schwangerschaft ähnliches beobachtet, so von HALSTED oder MARINE, sowie ALQUIER (2) und ERDHEIM. Versuche in dieser Richtung wurden vor allem auch von MOUSSU, VASSALE (4,7), PINELES, GROSS, ZANFROGNINI (1), MASSAGLIA-SPARAPANI, FROMMER, MINKIEWITSCH vorgenommen. Wurde von diesen Forschern die Operation an schon schwangeren Tieren ausgeführt und dann die Tetanie als viel schwerer als bei

Kontrolltieren verlaufend und mit dem Schlusse des Geburtsaktes aufhörend gefunden — ähnliches beobachtete CARLSON (2) bei laktierenden Tieren —, so ist einwandfreier als die Operation an schon trächtigen Tieren eine größere Reihe systematisch angestellter Versuche an Ratten von ADLER und THALER, bei denen an zunächst nichtträchtigen operiert wurde und später gegen Ende der Schwangerschaft Tetanie auftrat. Zwei derartige Versuche teilte auch MASSAGLIA (3, 4) mit. Neuerdings berichtet auch LUCKHARDT, daß seine nach Epithelkörperchenentnahme durch große Kalkdosen dauernd am Leben erhaltenen Hündinnen auf Schwangerschaft hin — oder auch zur Zeit der Brunst — Tetanieanfalle bekamen. Ähnlich bei seiner besonderen Ernährungsform der Tiere (s. u.) BLUM. FROMMER konnte bei eines Teiles ihrer Epithelkörperchen beraubten Katzen auch mit Hilfe von Plazentareinbringung Tetanie erzeugen. Die Beziehungen zur menschlichen Schwangerschaftstetanie und die Erklärung solcher Tetanieanfalle mit Stoffwechseländerungen kann hier zunächst nur angedeutet werden. Bemerkenswert ist, daß nach Beobachtungen ISELINS (1, 2), die FARNER-KLINGER allerdings nicht bestätigen konnten, Junge von operierten Ratten erhöhte elektrische Reizbarkeit zeigten [BING (2)], bei Entfernung der Epithelkörperchen durchschnittlich schon nach etwa 4 Stunden an „epilepsieartiger foudroyanter Tetanie“ starben und auch gegen teilweise Entfernung viel empfindlicher als andere Tiere sich erwiesen. Als weitere äußere Momente, welche bei Tieren, denen die Epithelkörperchen zum Teil entfernt sind, Tetanie auslösend wirken können, seien weiterhin genannt: Kälte, chronische Ekzeme [VASSALE (6)], größere Anstrengungen oder Erschrecken [FARNER-KLINGER, VERSTRAETEN-VANDERLINDEN, MASSAGLIA (1), LUCKHARDT], Nervenerschöpfung, Infektionen, Traumen (VERSTRAETEN und VANDERLINDEN), Magendarmstörungen [HAGENBACH (1)], Einverleibung von Tuberkulin [PFEIFFER-MAYER (1) bei Ratten, nicht bei Hunden], welches nach CHVOSTEK jun. (2) auch bei Menschen mit latenter Tetanie Anfalle hervorrufen soll, oder von Neurin (MILLA) oder Atropin, Morphium, Ergotin, Kalomel oder endlich tiefe Äthernarkose [RUDINGER (1)]. Diese Versuche mit teilweiser Epithelkörperchenentfernung sind nun auch deswegen so wichtig und beweiskräftig, weil, wenn zunächst Tetanie nur vorübergehend auftritt oder ausbleibt, sie sich später aber nach Entfernung auch der zurückgelassenen Epithelkörperchen sofort einstellt — ich erwähne nur z. B. HAGENBACH oder EDMUNDS —, und man so direkt gelernt hat, aus dem Nichtauftreten von Tetanie den Schluß zu ziehen, daß nur ein Teil der Epithelkörperchen entfernt worden ist und Epithelkörperchengewebe, evtl. akzessorisches, zurückgeblieben ist, welches ersetzend eintreten kann. Man hat hier geradezu von einer biologischen Kontrolle gesprochen und hält diese vielfach für beweiskräftiger als die anatomische, zumal letztere wegen der nötigen Serienschritte sehr zeitraubend ist. Dieser Punkt ist auch für die Transplantationsversuche (s. u.) wichtig geworden.

Noch erwähnt werden soll die häufige Erfahrung, daß bei zahlreichen Tierarten sich Tetanie nach der Operation bei jungen Tieren schneller bzw. stärker als bei alten einstellt. So wurde dies z. B. von GRULLE betont, von MAC CALLUM-THOMSON-MURPHY bei Ziegen, PINELES bei Katzen, SIMPSON bei Schafen, WALBAUM sowie HABERFELD-SCHILDER bei Kaninchen, BERKELEY-BEEBE, BIEDL, VASSALE (5), PINELES (7) PFEIFFER-MAYER oder MARINE bei Hunden, CRISTIANI, ERDHEIM, PFEIFFER-MAYER, HOHLBAUM, ISELIN (1, 2) BLUM bei Ratten beobachtet, wobei MARINE u. a. auch die gleichzeitige Rachitis junger Hunde als wichtigen Begleitfaktor deuten. Auch PATON-FINDLAY fanden, daß Bestehen von manifester Rachitis ein disponierendes Moment darstellt. BLUM (3) gibt an, daß während erwachsene Tiere meist mit einem belassenen

Epithelkörperchen ohne schwere Erscheinungen auskommen (evtl. Tetanie zur Zeit von Schwangerschaften oder Stillzeiten, besonders wenn nur ein inneres Epithelkörperchen, das kleiner ist, belassen wurde), bei jugendlichen Tieren selbst zwei zurückgelassene Epithelkörperchen nicht mit Sicherheit genügen.

Auch der Einfluß der Ernährung ist für das Auftreten der Krampfanfälle und sonstigen Folgen der Epithelkörperchenentfernung von großer Bedeutung. Fleischnahrung steigert die Erscheinungen nach VERSTRATEN-VANDERLINDEN, MAC CALLUM, BERKELEY-BEEBE, MARINE, MOREL, BLUM u. a. Milchdiät mildert sie, z. B. nach TANBERG oder BIEDL. SALVESEN konnte parathyreopriva Tiere mit Milchnahrung (er bezieht dies auf deren Ca-Gehalt, s. u.) jahrelang am Leben erhalten, ähnlich BLUM bzw. BINSWANGER. Neuerdings betont DRAGSTEDT auch parathyreopriva Hunde durch reine Kohlehydratnahrung „gesund“ gehalten zu haben. BLUM (3) schreibt diesen Erfolg wenigstens teilweise der reichlichen Milchbeigabe zu und bemängelt, daß bei DRAGSTEDT eine autoptisch-histologische Prüfung fehlt. Insbesondere aber hat neuerdings BLUM ausgedehnte Versuche mitgeteilt, wie es gelingt (bei verschiedenen Tierarten), ihrer Epithelkörperchen beraubte Tiere, teils ohne daß Tetanie auftritt, teils nach anfänglicher solcher, am Leben zu erhalten durch eine Ernährung, sei es mit Milch, sei es mit Blut. Auf Fleisch- oder Gemüsenahrung gesetzt zeigen die Tiere bald schwerste Symptome des Epithelkörperchenausfalles und gehen zum großen Teil zugrunde. Die Schutzkraft von Milch und Blut bezieht BLUM keineswegs auf den Kalkgehalt, sondern auf das im Blut befindliche und auch in die Milch ausgeschiedene Epithelkörperchenhormon, welches thermostatisch und zum großen Teil adialysabel ist, und also auch bei Aufnahme vom Verdauungsapparat aus einwirkt. Blut von Tetanietieren hat diese Schutzkräfte nicht wegen Mangel an Epithelkörperchenhormonen.

Auf alle Einzelheiten und vor allem auf die einzelnen Krankheitserscheinungen und die Verschiedenheiten im Auftreten (meist akut schnell tödlich verlaufende Tetanien, in anderen Fällen latente oder chronische), bei verschiedenen Tierarten kann hier nicht eingegangen werden. Es sei auf die ausführliche Schilderung in zahlreichen Einzelarbeiten, sowie auf die Darstellung bei BIEDL (5) verwiesen.

Zu den klinischen Krankheitszeichen kommt die galvanische Übererregbarkeit, die, gemessen am Pantostaten, vor allem den kennzeichnenden Sturz der Öffnungszuckungen, besonders der Kathodenöffnungszuckung, erkennen läßt, wie er von der menschlichen Tetanie (seit ERB) bekannt ist. Vor allem MAC CALLUM hat dies bei der parathyreopriven Tetanie genau verfolgt. Ich kann es auf Grund eigener Versuche bestätigen. Auch sind diese Verhältnisse und die einzelnen Krankheitserscheinungen besonders ausführlich geschildert in den umfassenden neueren Arbeiten von NOËL PATON und seinen Schülern FINDLAY und WATSON. Doch gehen die klinischen Erscheinungen und die galvanische Übererregbarkeit dabei keineswegs Hand in Hand, was mit den verschiedenen Angriffspunkten zusammenhängt (s. später).

Auf jeden Fall kann das Krankheitsbild der Tetania parathyreopriva und die Abhängigkeit derselben vom Funktionsausfall der Epithelkörperchen trotz aller Verschiedenheiten im Einzelfalle an der Hand des Tierversuches heute als durchaus sichergestellt angesehen werden.

Zum Bilde der Folgen der Epithelkörperchenentfernung gehören nun auch Krankheitszeichen chronischer Art (wenn die Tiere nicht im akuten Anfall sterben), wie sie z. B. von THOMPSON-LEIGHTON-SWARTS, CIMORONI, TANBERG, BIEDL, BLUM, verfolgt wurden, mit ausgesprochener Kachexie, wie diese jüngst BLUM betonte, auch, ebenfalls von BLUM beschriebene psychische

Veränderungen (wie Halluzinationen, Charakterveränderungen, Verblödung usw.) und ferner vor allem trophische Störungen. Es sind dies also dann auch Erscheinungen, die nicht auf den Ausfall der Schilddrüse, sondern der Epithelkörperchen zu beziehen sind. Am bemerkenswertesten sind diese trophischen Störungen. Erwähnt werden soll Auftreten von Haarausfall bzw. struppigem Fell, von ADLER-THALER geradezu als „prämonitorisches Symptom“ bezeichnet, ferner von Augenveränderungen, besonders Katarakt, zuerst beobachtet von ERDHEIM (6) bei Ratten, dann von POSSEK, IVERSEN, (der den Star als Schichtstar feststellte), WALLER, EDMUNDS, HAYANO [s. BIEDL (5)], LUCKHARDT, BLUM u. a. und endlich von Störungen der Zähne, weil diese Abweichungen in gewisser Hinsicht (ektodermatische Gebilde) zusammengehören und den gleichen Veränderungen auch bei der menschlichen Tetanie entsprechen, wo z. B. PETERS den Tetaniestar eingehend beschrieb, während von den dabei beobachteten Dentinveränderungen noch die Rede sein wird. Auch bei „Tetania strumipriva“ des Menschen mit langer Dauer beobachtete v. EISELSBERG (4) in 4 Fällen Kataraktbildung. Am bemerkenswertesten und wichtigsten sind auch im Tierversuch die Zahnveränderungen, so daß sie mit einigen Worten besprochen werden sollen. Weisen sie doch auf den Kalkstoffwechsel hin und waren somit ein wichtiger Ausgangspunkt für den Zusammenhang zwischen Störung dieses und Insuffizienz der Epithelkörperchen.

Das Verdienst, hierauf die Aufmerksamkeit gelenkt zu haben, kommt ERDHEIM (6) bei seinen Versuchen an Ratten, die wegen des chronischen Verlaufes der Tetanie besonders geeignet sind, zu. Er fand stets, daß nach vollständiger Entfernung der Epithelkörperchen bei diesen Tieren an der mit dem Schmelz überzogenen konvexen Oberfläche der Nagezähne opakweiße Flecke auftraten und daß diese Zähne dann nach verschieden langem Zeitraum in ihrem extra- oder auch intraalveolärem Anteile abbrachen, die Stümpfe zwar nachwachsen, aber wieder abbrachen usw. Schwere Entzündungen der Zahnalveolen schlossen sich an. Der endliche Verlust der Nagezähne führte ausnahmslos zu Siechtum und Tod der Tiere. Die Nagezähne der Ratten zeichnen sich dadurch aus, daß sie sich an der Nagefläche ständig abnutzen aber während des ganzen Lebens der Ratten hindurch neu wachsen. Und nun zeigte sich histologisch, daß von dem Tage der Epithelkörperchenentfernung ab das neugebildete Dentin verspätet und fehlerhaft oder gar nicht mehr verkalkte. So gewinnt das nachwachsende, frische, kalklose Dentin immer mehr die Oberhand über das alte, welches seinen Kalk unverändert beibehält, und so ist zwei bis drei Monate nach der Epithelkörperchenentfernung die Festigkeit der Nagezähne so weit herabgesetzt, daß es zu den Zahnbrüchen kommt. Auch der Schmelz geht teilweise verloren oder wird stellenweise überhaupt nicht mehr gebildet, und so entstehen die sog. „Schmelzhyplasien“. Die zu regeneratischem Dentinansatz während des Lebens im Gegensatz zu den Nagezähnen nicht befähigten Mahlzähne, die also fertig gebildet waren zur Zeit der Epithelkörperchenentnahme, veränderten sich infolgedessen nicht. Die Zahnfrakturen bei parathyreopriven Ratten wurden dann von anderen Seiten bestätigt; MINKIEWITSCH sowie ISELIN (3) fanden das gleiche; auch LEISCHNER (3) bestätigte die parathyreoprive Kalkverarmung der Nagezähne. Desgleichen PFEIFFER-MAYER (1). PREISWERK-MAGGI stellte in seinen mikroskopischen Untersuchungen ebenfalls die unverkalkte Dentinschicht fest. Er verfolgte auch die Veränderungen der Odontoblastenschicht, Ersatz derselben durch selbst auch Veränderungen aufweisendes und nekrotisch werdenden Pulpagewebe, sowie Ersatz des ebenfalls in Mitleidenschaft gezogenen Schmelzepithels durch Bindegewebe, Periostverdickungen u. dgl. m. ERDHEIM (11) teilte dann bei einer Ratte besonders

einleuchtende Zahnveränderungen mit, nämlich Erfüllung der Dentinspalten mit schleimig erweichtem Pulpagewebe und dann die hier besonders deutliche im Dentin gerade die Wand oder Umgebung der Dentinkanälchen bevorzugende unregelmäßige Kalkablagerung. Ein großes Material verfolgte sodann vor allem TOYOFUKU und bestätigte an der Hand seiner 27 Ratten völlig die ERDHEIMschen Befunde. Er verfolgte die Verhältnisse bis in Einzelheiten. Das kalkfreie Dentin nimmt meist von hinten nach vorne ab, das kalkhaltige in derselben Richtung zu, der Wachstumsart des Dentins entsprechend ist die kalkfreie Schicht stets der Pulpa, die kalkhaltige dem Schmelz zugewandt. Zwischen kalkhaltige und kalkfreie Zone findet sich ein später oft sehr breiter Streifen

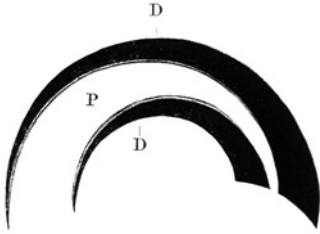


Abb. 16a. Schema für die Kalkverteilung im Dentin des normalen Nagezahnes. D Dentin. P Pulpahöhle.

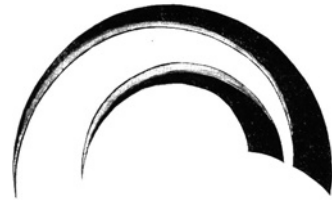


Abb. 16b. Schema für die Kalkverteilung. 11 Tage nach der Epithelkörperchenexstirpation.



Abb. 16c. Schema für die Kalkverteilung. 61 Tage nach der Epithelkörperchenexstirpation.

Abb. 16a—c. Schemata der Kalkverteilung im oberen Nagezahn. Das vollständig verkalkte Dentin schwarz, das kalkfreie weiß. (Aus TOYOFUKU: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 7. H. 2.)



Abb. 16d. Schema der Lage des Transplantationsstreifens im Dentin. Exstirpation von 2 Epithelkörperchen und Transplantation derselben in die Bauchdecke. Tier nach 23 Tagen getötet. (Aus ERDHEIM: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 7, H. 2.)

unvollständig verkalkten Dentins eingeschoben; die Blutkapillaren wachsen von der Pulpa aus in das Dentin hinein. Auch die Schmelzveränderungen beschreibt TOYOFUKU eingehend, sie treten später als die Dentinveränderungen auf und führen zu den Schmelzdefekten. Auch zog er weitgehend Röntgenbilder heran. Weitere Untersuchungen stammen aus dem ASCHOFFSchen Institut von HOHLBAUM. Auch er bestätigt die ERDHEIMschen Befunde bei vollständiger Entfernung der Epithelkörperchen und betont vor allem den mechanischen Ursprung des gesetzmäßigen Sitzes der Verbiegungen und Knickungen des kalklosen Dentins an der konvexen Seite (s. Abb. 17 u. 18). Endlich sei KRANZ angeführt. Auch er fand dieselben makroskopischen und mikroskopischen Erscheinungen an den Zähnen der Ratten, bei Kaninchen dagegen nur Ansätze dazu. Zwar hebt er hervor, daß er Brüche und manche histologischen Einzelheiten auch bei nicht ihrer Epithelkörperchen beraubten Tieren beobachtet habe, aber auch er gibt zu, nach Epithelkörperchenherausnahme weit mehr unverkalktes und unvollkommen verkalktes Dentin als bei den Zahnschnitten des Normaltieres gefunden

zu haben. FARNER-KLINGER fanden bei ihren Tierversuchen die opaken Flecken des Schmelzes der unteren Schneidezähne regelmäßig und als kennzeichnendste Folge der Epithelkörperchenentfernung. Neuerdings bestätigte auch IKUTA die ERDHEIM-TOGOFUKUSCHEN Zahnbefunde. BLUM erhob sie in seinen Versuchen häufig, besonders auch bei Ratten, aber auch bei jugendlichen Hunden und Katzen. Inzwischen hatte, angeregt durch ERDHEIMS Untersuchungen, FLEISCHMANN (3) die Zähne rachitischer Kinder verfolgt und hier, natürlich nur bei den Zähnen, welche während des Bestehens der Rachitis im Wachstum begriffen sind, ganz die entsprechenden Veränderungen festgestellt. An der Hand von Untersuchungen zahlreicher (100) Patienten fand er auch nicht den Schmelz, sondern das Dentin ergriffen und insbesondere eine Verbreiterung des unverkalkten Dentins ebenfalls der Pulpa zu gelegen. Die

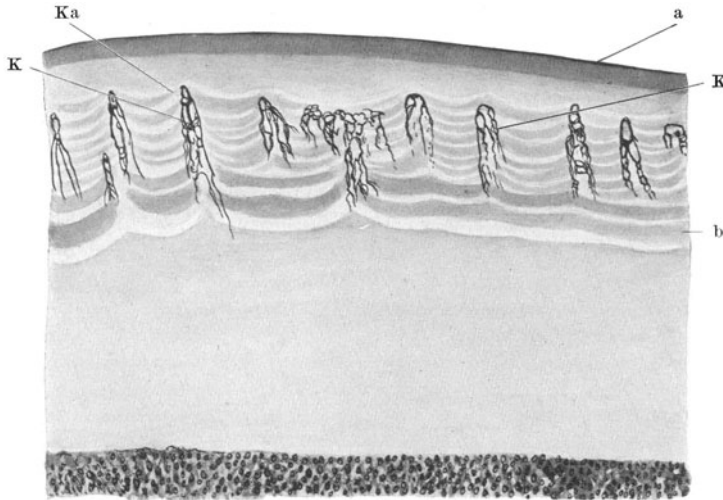


Abb. 17. Konvexe Dentinschicht aus der Zahnspitze des oberen Nagezahnes der Ratte X. Nach außen liegt nur ein ganz schmaler gut verkalkter Streifen alten Dentins a. Das übrige Dentin ist unter parathyreoprivem Regime gebildet. Ungefähr in der Mitte der Dentinbreite liegen mehrere wellenförmig gebogene Dentinschichten übereinander. Von jedem Wellenberge ragen nekrotische Gefäßschlingen K in die Einkerbungen der darüberliegenden kalkarmen Schicht Ka. Die innere Konturlinie Ko ist ohne Verbiegung.

(Aus HOHLBAUM: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 53. 1912.)

Verkalkung tritt verspätet und mangelhaft auf. Finden sich aber Schmelzdefekte („Schmelzhypoplasien“), so bezieht sie FLEISCHMANN (2) auf Tetanie der Kinder und er legt die Gründe dar, weshalb nicht auf deren Rachitis, wobei er sich auf Zeitmomente und zum Teil gerade auch auf Analogien mit den ERDHEIMSCHEN experimentellen Rattenbefunden stützt. SPIELER teilt dann einen Fall von Tetanie eines 10jährigen Kindes mit, bei dem die Zähne und nur die, welche erst seit Bestehen der Tetanie zur Entwicklung gekommen, Schmelzdefekte aufwiesen. Das Kind zeigte übrigens auch Linsentrübungen sowie schlechtes Haarwachstum. ERDHEIM (13) bestätigte dann FLEISCHMANN'S Untersuchungen an rachitischen Kindern und fand ganz dieselben Veränderungen der Nagezähne wie bei den parathyreopriven Tieren auch bei spontanrachitischen Ratten, wenn auch geringeren Grades, da ja die Epithelkörperchen hier nicht fehlen. Auch Backenzähne, deren Wachstum noch nicht abgeschlossen ist, verändern sich nach den Feststellungen FLEISCHMANN'S wie ERDHEIMS im gleichen Sinne bei spontanrachitischen sowie bei parathyreopriven Ratten.

Dieser von ERDHEIM entdeckte und von anderen Seiten bestätigte Zusammenhang der Zahndentinveränderungen mit dem Ausfall der Epithelkörperchenfunktion legte nun ERDHEIM (10) nahe, allgemeinere Schlüsse auf diese Beziehungen zwischen Epithelkörperchentätigkeit und Kalkstoffwechsel auch im Hinblick auf das Knochensystem zu ziehen und so Veränderungen desselben im Sinne der Rachitis bzw. Osteomalazie mit den Epithelkörperchen in Zusammenhang zu bringen. ERDHEIM (8) deutet derartige Gedankengänge schon in seiner ersten Mitteilung 1906 an. ISELIN (1, 3) fand ein Zurückbleiben des Körperwachstums junger Tiere nach Epithelkörperchenentfernung, und den Umbau an der Epiphyse unvollständig sowie im Mark Knorpelinseln erhalten. Er sieht darin eine Hemmungsschädigung auf toxischer Basis. Auch HARVIER (2) fand bei

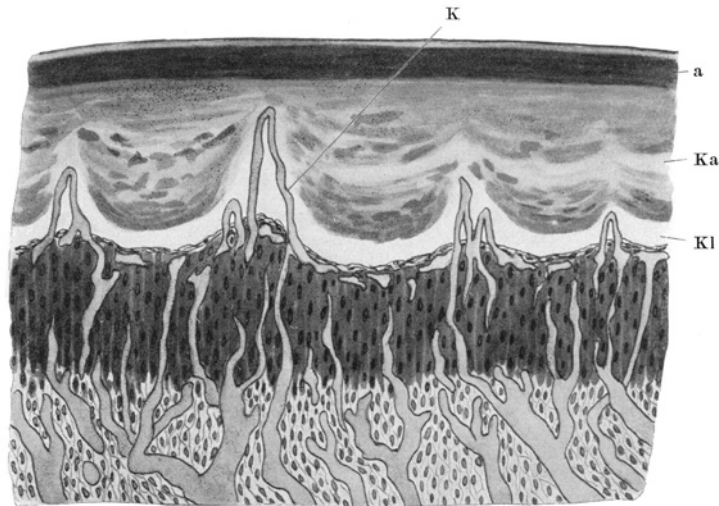


Abb. 18. Ein Stück der mittleren konvexen Dentinschicht: Außen ein schmaler verkalkter Streifen alten Dentins a. Die darunter liegende, unter parathyreoprivem Regime gebildete Dentinschicht ist nur zuinnerst ganz kalklos Kl. Dieser innerste kalklose Streifen ist tiefer in die darüber gelagerte kalkarme Schicht Ka eingestülpt, und überall ragen von den Einkerbungen des Dentins entsprechenden Ausstülpungen der Odontoblastenreihe Kapillarschlingen K in das kalkarme Dentin. (Aus HOHLBAUM: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 53. 1912.)

jungen Katzen eine Wachstumshemmung. ERDHEIM (10) verfolgte sodann die Frage genauer und glaubt den wesentlichsten Einfluß der Epithelkörperchenentfernung auf das wachsende Skelett im „Kalklosbleiben oder in einer verspäteten und unvollständigen Verkalkung des im Rahmen des physiologischen Knochenumbaus neu hinzukommenden Knochengewebes“ erblicken zu können. Es entspräche ganz dem, was POMMER als Wesen der Rachitis und Osteomalazie bezeichnet. Auf Grund der Kalkverarmung traten dann auch bei Ratten Spontanbrüche auf. JOVANE und VAGLIO (1, 3) konnten diese Skelettveränderungen nicht bestätigen und HOHLBAUM, der zwar auch ein Zurückbleiben junger Tiere im Körperwachstum gegenüber Kontrolltieren desselben Wurfes fand, wie auch BLUM, konnte auch bei einem lange überlebenden Tiere keine Abweichungen in der Kalkablagerung der Knochen, insbesondere keine rachitisähnlichen, feststellen. Gerade eben veröffentlicht dagegen OGAWA chemische Kalkanalysen des Knochens nach Epithelkörperchenentnahme; es fand sich, besonders wenn

Tetanie auftrat, schnelle Ca-Verminderung desselben, bei Fütterung mit Epithelkörperchenpräparaten umgekehrt Vermehrung des Knochenkalkes.

Besonders bemerkenswert sind nun noch hierher gehörige und besser begründete Untersuchungen über den Einfluß der Epithelkörperchenentfernung auf die Kallusbildung gebrochener Knochen. Diese Versuche sind ja an erwachsenen Tieren anstellbar, und solche sind leichter nach der Entfernung der Epithelkörperchen am Leben zu erhalten. CANAL, der aber seine Versuche nur bis zum 10. Tage nach dem Knochenbruch ausdehnte, fand bei vollständiger Epithelkörperchenentfernung Verspätung und geringe Entwicklung der Bruchheilung, bei einseitiger Entfernung nicht. Ähnliche Versuche stellte MOREL an und fand ebenfalls Verzögerung der Kallusbildung, vor allem längeres Bestehen des knorpeligen Kallus aber nur bei jüngeren Tieren. MOREL aber nahm zugleich mit den Epithelkörperchen auch die Schilddrüse heraus, der er, wohl unbegründet, jeden Einfluß abspricht. Auch hier stammen die am besten verfolgten und eindeutigsten Versuche von ERDHEIM (10). Er bestätigte nicht nur die Verzögerung der Kallusheilung auch für spätere Stadien, sondern stellte vor allem fest, daß sich ein auffallend kalziumarmer Kallus bildet, der dem bei Rachitis bzw. Osteomalazie des Menschen entspreche. Er schreibt: „in dem Nachweise, daß der seiner Epithelkörperchen beraubte Organismus im Tierexperimente auf eine Knochenfraktur in derselben Weise antwortet, wie das rachitische und osteomalazische Skelett des Menschen, erblicke ich das hauptsächlichste Ergebnis meiner Kallusstudien.“ Diese Ergebnisse werden neuerdings von BOEZ sowie OGAWA vollständig bestätigt. Kallusbildung und Kalkgehalt des Kallus ist, entsprechend dem Grad der Epithelkörperchenzerstörung, verlangsamt bzw. herabgesetzt. Umgekehrt ist Epithelkörperchenfütterung der Kallusbildung sehr förderlich. Nach OGAWA wirkt dagegen die Schilddrüse umgekehrt ein. Tritt aber nach ihrer Entnahme Verzögerung der Kallusbildung ein, so sei dies Folge der Mitentnahme (innerer) Epithelkörperchen, so bei erwachsenen Kaninchen (während bei jungen diese Wirkung durch Thymus-Hyperfunktion ausgeglichen werden soll).

So scheint, wie man sich auch zur Frage der Gleichstellung der Skelettveränderungen mit der Rachitis bzw. Osteomalazie des Menschen stellen will, auf jeden Fall ein Zusammenhang zwischen Epithelkörperchenausfall und Störung des Kalkstoffwechsels und seiner Äußerungen im wachsenden bzw. sich regenerierenden Knochensystem sowie in den Zähnen festgestellt, und so wurde dies — im Verein mit Beziehungen, die zwischen Tetanie und Kalkstoffwechsel schon aufgefallen waren — ein mächtiger Anstoß zur Verfolgung gerade der Epithelkörperchen auch bei Knochenkrankungen des Menschen, wovon später die Rede sein soll. Aber auch das Bild der Folgen der Epithelkörperchenentfernung im Tierversuch wurde so wesentlich bereichert und gewissermaßen über die Tetanie hinausgehoben. Bemerkenswert im Hinblick auf die Beziehungen der Epithelkörperchen zum Kalkstoffwechsel — s. auch im letzten Abschnitt — ist auch noch, daß LUCE bei dauernd kalkarmer Ernährung Vergrößerung der Epithelkörperchen — infolge funktioneller Überanspruchnahme derselben — erzielt haben will.

Noch erwähnt werden soll, daß nach Abtragung der Epithelkörperchen auch an inneren Organen Veränderungen beobachtet werden, die als toxisch gedeutet werden, so vor allem an der Niere. Allerdings wurde nicht stets scharf zwischen Entfernung der Epithelkörperchen und solcher der Schilddrüse unterschieden (z. B. BLUM früher, HOFMEISTER, DELITALA oder MANCA). Doch gibt VASSALE an, die Albuminurie, die hier zumeist auffiel und schon von PFEIFFER-MAYER, ALQUIER (2), BLUM u. a. betont wurde, nur nach Abtragung der Epithel-

körperchen, nicht nach solcher der Schilddrüse (was auch mit Angaben von LANGE und jetzt BLUM übereinstimmt) gefunden zu haben, ähnlich CARO nur wenn es zur Tetanie kam. HOFMEISTER (3) sah in der Niere vor allem eine — oft sehr starke — fettige Entartung der Hauptstücke [desgleichen GOZZI (2)] und ähnliches zusammen mit entzündlichen Veränderungen geben auch HARVIER sowie TANBERG und BLUM an. Auch BENSEN stellte Parenchymentartung der Niere fest. Meist werden die Nierenveränderungen als solche autotoxischer Natur nach Epithelkörperchenverlust [MASSAGLIA (2) usw.] ausgesprochen. Auf die Nierenveränderungen sind Reststickstoff erhöhungen zu beziehen, die HADEN, RUSSELL und ORR bei akuter Tetanie, BLUM bei chronischer Epithelkörperchen-Insuffizienz sahen. Hochgradige Verfettung der Leber fanden DELITALA (aber unregelmäßig), HARVIER sowie MOREL-RATHERY (1, 2), Veränderungen in Leber und Niere auch CAPOBIANCO und MAZZIOTTI sowie ZANFROGNI. Auch BLUM schildert Leberveränderungen. GOZZI (2) sah auch in der Leber schwere Veränderungen mit Untergang der Leberzellen, während Schilddrüsenentfernung nur langsamer verlaufende und geringere Leberveränderungen bewirken soll. Er glaubte sogar den schnellen Tod auf die Leberveränderung und den so gestörten Zwischen-Stoffwechsel beziehen zu sollen. Letzteres nehmen auch in Gestalt herabgesetzter ammoniakzerstörender Fähigkeit der Leber und so bewirkter Ammoniak erhöhungen im Blute CARLSON und JACOBSON (1) an. UNDERHILL und BLATHERWICK fanden nach Entfernung der Epithelkörperchen Schwund des Glykogens der Leber. Ferner stellten sie den Blutzucker gehalt als herabgesetzt fest, BLUM zuweilen umgekehrt erhöht. STOLAND fand bei parathyreopriver Tetanie die Gallenbildung und speziell die Gallensäuremenge vermindert. Auch das Pankreas soll herabgesetzte Sekretion aufweisen. An diesem Organ wie an der Milz fand BLUM zuweilen auch Veränderungen. Ferner wurden häufiger Blutungen im Darm (CARSON-JACOBSON), sowie in Leber, Milz, Niere (W. B. KOCH) gefunden (zitiert nach BIEDL). Von in Schilddrüse sowie Nervensystem gefundenen Veränderungen wird noch späterhin die Rede sein. Wir sehen, daß außer Tetanie als Folgen des Verlustes der Epithelkörperchen-tätigkeit Veränderungen verschiedener Organe, schwere trophische Störungen, Eingriffe in den Kalkstoffwechsel, evtl. psychische Störungen und Kachexie auftreten und nach kürzerer oder längerer Zeit zum Tode führen können. Sie verbinden sich unterschiedlich und auch abhängig von der Dauer des Zustandes und davon, ob alle oder nur ein Teil der Epithelkörperchen entfernt wurden. Zum Teil konnte BLUM in seinen Versuchen die Folgen durch seine Schutzkost (s. o.), d. h. durch Zufuhr von Epithelkörperchen-Hormonen in Milch oder Blut, wie er annimmt, hintanhalten. Dabei ergaben sich gewisse Stufungen der Folgen des Epithelkörperchenausfalles. Alle diese „Vergiftungsprozesse“ zeigen, daß die Epithelkörperchen „beim normalen Ablauf des Geschehens die Rolle eines entgiftenden Schutzorgans“ spielen, „allerdings von durchaus anderer Wirkungsart, als es bei der Schilddrüse zu vermuten ist“ (BLUM). Nach seiner Vorstellung soll das Epithelkörperchenhormon als eine Art Komplement abriegelnd an den „epithelkörperchen-affinen Zellen“ zwischen diese und ein Gift treten; fällt dies weg, so komme es zum Ringschluß zwischen Gift und Zelle, d. h. zur Vergiftung.

So soll das Epithelkörperchen-Hormon — als Hormogen in den Epithelkörperchen vorgebildet und nach Aktivierung im Blute kreisend — an verschiedenen Organen eine Schutzwirkung gegen ständig drohende Autointoxikation entfalten. Ob diese Vorstellung richtig ist oder nicht, auf jeden Fall betont aus den Ausfallserscheinungen ableitend BLUM mit Recht „die enorme Wichtigkeit dieses winzigen Organs für den ungestörten Ablauf außerordentlich vieler Lebensvorgänge“.

Die Erfahrungen an epithelkörperchenlosen Tieren wiesen nun den Weg zu gleichen bei Menschen, denen bei Kropfentfernung auch Epithelkörperchen mehr oder weniger vollständig mitentfernt oder sonstwie vernichtet worden waren. Zunächst wurden die ja auch hier beobachteten Tetanien mit dem Bilde der Cachexia strumipriva zusammen auf die Entfernung der Schilddrüse bezogen, die Ermittlungen der Tierversuche mußten dann aber die Aufmerksamkeit auf die Wichtigkeit der Epithelkörperchen und die Notwendigkeit ihrer Schonung bei Operationen lenken. Der erste, der eine derartige Schlußfolgerung zog, war wohl schon VASSALE. Er bezog bereits tödliche Tetanie nach Kropfoperationen auf Mitentfernung der Epithelkörperchen, vorübergehende oder chronische Tetanie auf ungenügende Erhaltung derselben. Den Zusammenhang zwischen Epithelkörperchenentfernung und postoperativer Tetanie konnte BENJAMINS schon sehr wahrscheinlich machen, ERDHEIM (6) mit Hilfe mühsamer histologischer Untersuchung von 3 Fällen, welche nach beiderseitiger teilweiser Kropfoperation bald unter Tetanieerscheinungen gestorben waren, schlüssig erweisen. Während in allen Fällen genügend Schilddrüsengewebe zurückgelassen gefunden wurde, fand sich ungenügend Epithelkörperchensubstanz: in einem Falle gar keine Epithelkörperchen, in einem zweiten nur ein nekrotisches, in einem dritten nur in der Thymusspitze ein kleines überzähliges.

So handelt es sich auch hier um Tetania parathyreopriva. PINELES hat die Fälle des Schrifttums von Tetanie nach Kropfoperation in dem Sinne gesichtet, daß nach teilweiser Kropfherausnahme gerade dann Tetanie auftrat, wenn die Schilddrüsentile entfernt wurden, denen die Epithelkörperchen anliegen, und er faßt auf Grund klinischer Symptomatologie die „Tetania parathyreopriva“ der Tiere und die „Tetania strumipriva“ des Menschen zusammen als „Tetanie nach Epithelkörperchenausfall“. Und STRADA schrieb schon wenige Jahre darauf (übersetzt aus dem Italienischen): „Der Zusammenhang der Tetanie ist für die sog. parathyreoprive Tetanie nach allem heute völlig sichergestellt sowohl für den Menschen wie für die Tiere.“ Daß man auch bei einseitiger Kropfentnahme auf die Epithelkörperchen achten muß, darauf hat ERDHEIM (6) hingewiesen, da sie auch einmal alle auf einer Seite liegen können, und ferner, da auch Epithelkörperchen bei Bestehen eines Kropfes atrophisch oder sonstwie verändert sein können. In dieser Hinsicht ist auf die Untersuchungen BENJAMINS hinzuweisen. Allerdings scheint die Atrophie der Epithelkörperchen weniger auf Druck (BENJAMIN, MELJNIKOW) als auf Überdehnung derselben durch Verwachsungen mit dem Kropf [ERDHEIM (6)] zu beruhen. IVERSEN (2) fand bei Strumösen in einem weit größeren Prozentsatz als sonst nicht alle Epithelkörperchen. Vielleicht waren sie nur schwerer zu finden, vielleicht auch durch die eben genannten Momente umwachsen oder atrophisch.

Auf die praktische Nutzenanwendung der Schonung der Epithelkörperchen haben dann vor allem BIEDL sowie ERDHEIM (6) mit Nachdruck hingewiesen. Mit der ungleichen Schonung der Epithelkörperchen bei verschiedenen Operationsverfahren ist das früher beobachtete sehr unterschiedliche Auftreten von Tetanie nach der Operation offenbar in erster Linie zu erklären. Es mag kurz erwähnt werden, daß v. EISELSBERG (4) neuestens angibt, in 20 Jahren unter 2588 Kropfoperationen 9 Tetanietodesfälle, sowie 6 weitere Fälle mit schwerer Tetanie erlebt zu haben. Daß allerdings keine vollständige Vergleichsmöglichkeit zwischen Operationsverfahren und Tetanie besteht, mag mit dem individuell zu sehr wechselnden Verhalten überzähliger Epithelkörperchen und überhaupt ihrer verschiedenen Lagerung, ferner im Vergleich mit den Tierversuchen aber auch mit Stoffwechsellmomenten und anderen Faktoren zusammenhängen, die für die Schwere und das In-die-Erscheinung-treten einer Tetanie maßgebend sein

können. So kann auch hier spätere Schwangerschaft die Anfälle auslösen (s. u.). Eine genaue Besichtigung aller einzelnen Epithelkörperchen während der Operation ist ja natürlich meist ausgeschlossen; es handelt sich mehr darum die Gegend des häufigsten Sitzes zu beachten, und dies geschieht heute allgemein. Über die chirurgische Seite des Problems siehe z. B. die Mitteilungen v. EISELSBERGS (1) zur Zeit des ersten Kampfes um die Bedeutung der Epithelkörperchen sowie neuerdings, oder die Abhandlung von DANIELSEN-LANDOIS usw. usw. Bemerkenswert erscheint, daß die Tetaniefälle nach Kropfoperationen sich in den letzten Jahren vermehrt haben sollen, was MELCHIOR mit schlechter, kalkarmer Ernährung erklären will.

Es lag nun natürlich nahe, die Tetania parathyreopriva der Tiere, dann auch die des Menschen durch eingepflanztes Epithelkörperchengewebe zu heilen oder wenigstens zu mildern. Hatte doch schon 1884 SCHIFF Einpflanzungen von Schilddrüsengewebe nach Entfernung des Organes zur Verhütung des „Myxoedème postopératoire“ vorgenommen. Derartige Versuche von Transplantation von Epithelkörperchen sind frühzeitig und in verschiedenster Weise angestellt worden und von einem gewissen Erfolg gekrönt gewesen. Ja es wird von verschiedenen Seiten angegeben, daß kein Organ so gut einheilt wie die Epithelkörperchen (DANIELSEN-LANDOIS, ERDHEIM). Auch CRISTIANI-FERRARI, ENDERLEN sowie PAYR fanden schon, daß bei Übertragungen das Gewebe der Epithelkörperchen besser erhalten bleibt als das der Schilddrüse und CRISTIANI zeigte, daß bei Vorbehandlung des Transplantates mit Kochsalzlösungen u. dgl. vor der Übertragung das Epithelkörperchengewebe noch gut einheilt, wenn dies mit Schilddrüsengewebe nicht mehr der Fall ist. Die ersten, welche derartige Versuche vornahmen, übertrugen noch Schilddrüsen- + Epithelkörperchensubstanz, so z. B. v. EISELSBERG, CRISTIANI-FERRARI, ENDERLEN. Sie fanden schon, daß sich dabei Epithelkörperchen- und Schilddrüsengewebe selbständig erhalten und nicht ineinander übergehen, was in jenen Tagen des Kampfes um die Unabhängigkeit der Epithelkörperchenfunktion wichtig war. Andere Transplantationsversuche wurden mitgeteilt von: VASSALE-GENERALI, LUSENA, WALBAUM, PAYR, CAMUS, CRISTIANI, BIEDL, PFEIFFER-MAYER, POOL, LEISCHNER (1), PEPERE, MINKIEWITSCH, MAC CALLUM, THOMPSON-LEIGHTON-SWARTS, HALSTED, MELJNIKOW, HERMAN-HARVEY, CIMORONI, ISELIN, CARRARO, DANIELSEN-LANDOIS, LEISCHNER-KÖHLER, SCHUMKOWA-TABINA, ERDHEIM, PASOW, FARNER-KLINGER, PATON-FINDLAY u. a. Als Versuchstier wurden vor allem Hund, Katze, Kaninchen, Ratte verwandt; als Einpflanzungsort das Ohr, das Unterhautgewebe, das Netz, die Schilddrüse, die Magenserosa, und vor allem nach dem Vorgang von PAYR die Milz, sowie die Bauchhöhle, Taschen des Rectus abdominis bzw. das subperitoneale Gewebe gewählt, in mehreren neueren Versuchen auch in Gefäße eingebracht (embolische Transplantation, LANDOIS (2), JOANNOVICZ]. Manchen Untersuchern gelangen nur Autotransplantationen, so HALSTED, POOL oder LANDOIS, anderen wie BIEDL (3), LEISCHNER, HERMAN-HARVEY, ERDHEIM, JOANNOVICZ auch Isotransplantationen, doch wird die außerordentlich viel kleinere Wahrscheinlichkeit des Erhaltenbleibens hierbei verglichen mit Autotransplantationen allgemein zugegeben. Gerade bei letzteren ist in den meisten Untersuchungen das gute Einheilen und Erhaltenbleiben des transplantierten Epithelkörperchengewebes festgestellt worden. Ging ein Teil (besonders im Zentrum) anfänglich nekrotisch zugrunde [CRISTIANI (6)], so wird er bald regeneriert. So konnte dieser Forscher die Transplantate bei Ratten bis zu 2 Jahren, bei Katzen bis zu 5 gut erhalten finden. Schon bei den ersten Übertragungsversuchen wurde festgestellt, daß, wenn alle Epithelkörperchen (damals noch mit der Schilddrüse) gleichzeitig transplantiert werden, die Tiere bald an Tetanie zugrunde gehen; die transplantierten

Epithelkörperchen können die Funktion noch nicht übernehmen. Wird dagegen nur ein Schilddrüsenlappen mit einem Teil der Epithelkörperchen transplantiert, so tritt höchstens vorübergehende Tetanie auf, und, wenn dann die zurückgebliebene Schilddrüsenhälfte mit ihren Epithelkörperchen entfernt wird, so bleiben die Tiere auch gesund, um aber, wenn das Transplantat entfernt wird, an Tetanie schnell zugrunde zu gehen (v. EISELSBERG, ENDERLEN). Hatten CRISTIANI-FERRARI schon teilweise und dann CAMUS die Epithelkörperchen allein übertragen, so geschah dies später höchstens mit geringen anhängenden Resten von Schilddrüsengewebe mehr allgemein, und so wurden die Ergebnisse noch eindeutiger. Transplantiert man mehrere Epithelkörperchen gleichzeitig — während aber doch ein Teil zurückbleibt — so stellt sich meist vorübergehende Tetanie ein; geht man aber hierbei zweizeitig vor, so kann sie ausbleiben. Sind nun die Transplantate eingehilt und funktions-tüchtig, so können die an Ort und Stelle mit der Schilddrüse zurückgelassenen Epithelkörperchen entfernt werden, zumeist ohne daß Tetanie auftritt. Bei einem Versuche BIEDLS (3), in dem doch tödliche Tetanie sich einstellte, erklärte er dies mit der noch bestehenden Insuffizienz der (in die Milz eingebrachten) Epithelkörperchen als Antwort auf die durch Entnahme der anderen Epithelkörperchen nun an die transplantierten gestellten erhöhten Anforderungen. Sehr einleuchtend ist ein Experiment PFEIFFER-MAYERS, in dem ein Hund nach Entfernung der stehen gelassenen Epithelkörperchen an Tetanie zugrunde ging, und sich dann das transplantierte Epithelkörperchengewebe als nekrotisch geworden erwies. Von manchen Seiten, besonders HALSTED, wird betont, daß die Transplantate nur dann sich funktionstüchtig erhalten, wenn ein Bedarf nach ihrer Tätigkeit besteht, d. h. eine Insuffizienz an zurückgelassenem Epithelkörperchengewebe vorliegt (HALSTED sagt mindestens die Hälfte der Epithelkörperchen muß fehlen), was den Erfahrungen über die Wichtigkeit der Funktion auch bei Transplantation anderer Gewebe entspricht. Hiermit stimmen auch Versuche von PEPERE und vor allem MINKIEWITSCH überein, in denen transplantierte Epithelkörperchen derselben Tierart (Ratten) auf Tiere übertragen, die ihre Epithelkörperchen unversehrt erhalten hatten, sehr schnell zugrunde gingen. Auch BIEDL (5) gibt dies zwar zu, betont aber andererseits, daß auch völliger Mangel an Epithelkörperchen die Wahrscheinlichkeit der Einheilung wieder verschlechtert. Nach einzeitiger Herausnahme des ganzen Epithelkörperchengewebes gelingt es nicht (s. auch oben), Tetanie durch Epithelkörperchentransplantation zu heilen, wobei sich BIEDL (5) auch auf LANDOIS (1) berufen kann [s. auch ISELIN (1)]. Für die Funktion der transplantierten Epithelkörperchen ist es nun am beweiskräftigsten, daß, wenn die Transplantate wieder entfernt werden, sich schwerste Tetanie einstellt, wie dies aus den meisten Versuchen von den ersten ab hervorgeht. Man spricht daher auch hier von einer „funktionellen Probe“ (s. o.), die wohl zuerst LEISCHNER (1) systematisch durchgeführt hat, dann HALSTED u. a. (s. Abb. 19). Von Interesse ist hier ein von HALSTED (6) beschriebener Hund, bei dem bei mehrzeitiger Operation nach der „funktionellen“ Probe Tetanie, wenn auch verspätet, eintrat und zum Tode führte (15 Monate nach der ersten Operation). Hier fand sich ein seinerzeit mit einem Schilddrüsenteilchen transplantiertes Epithelkörperchengewebe, welches mit bloßem Auge nicht erkennbar war (es maß im einen Durchmesser unter $\frac{1}{2}$ mm, im anderen $\frac{1}{4}$ mm), aber allein genügt hatte, nach der Ansicht HALSTEDS, die Tetanie hintanzuhalten. Allerdings auch die Erhaltung transplantierte Epithelkörperchen scheint keine wirklich dauernde zu sein, und so nehmen die meisten Forscher an, daß diese nur längere Zeit die Ausfallserscheinungen verhindern, und in-zwischen meist noch vorhandenes, gegebenenfalls überzähliges Epithelkörperchen-

gewebe hypertrophiert, oder zum mindesten sich der erhöhten Inanspruchnahme anpaßt. Nach LEISCHNER und LANDOIS sollen auch die Tiere trotz Einheilung autoplastisch eingepflanzter Epithelkörperchen allmählich an Kachexie (*Cachexia parathyreopriva*) zugrunde gehen.

Besonders bemerkenswert sind auch hier gewisse Befunde ERDHEIMS (12). Er nahm an Ratten Autotransplantationen (auch Isotransplantationen, die aber zumeist nicht gelangen) vor und fand, daß der Zeit der Epithelkörpercheninsuf-

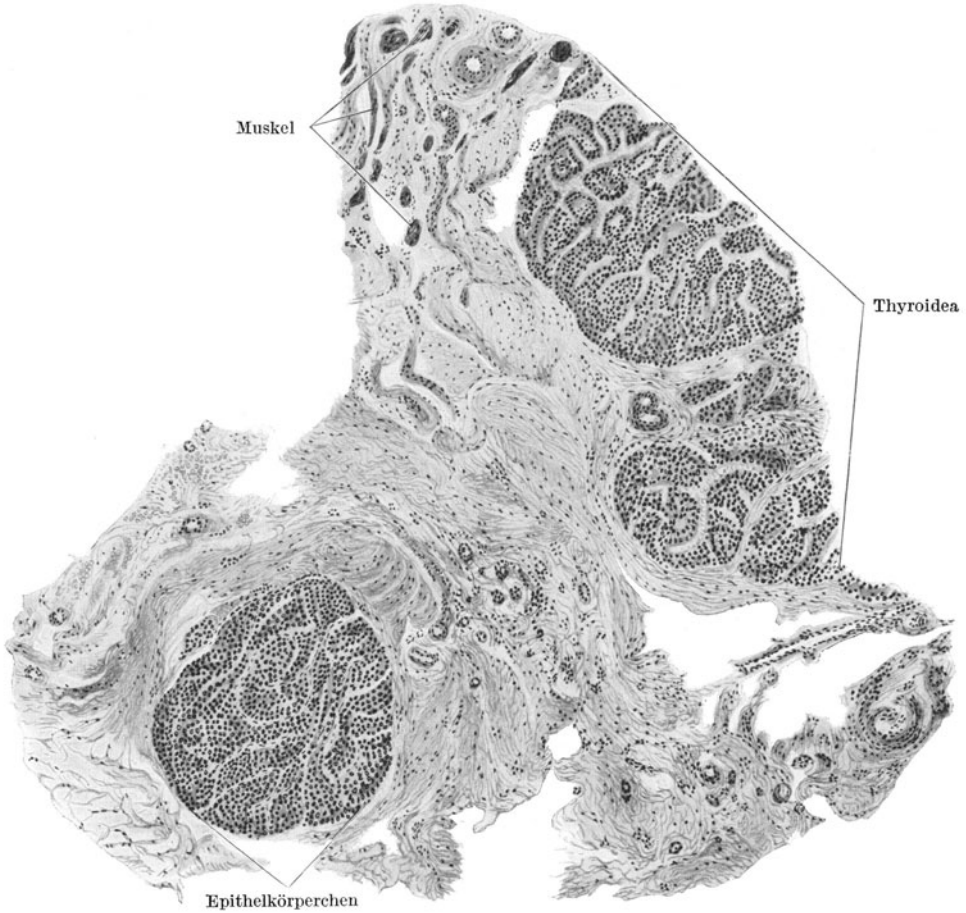


Abb. 19. Autotransplantation extirpiert (als „funktionelle Probe“) 4 Monate nach der Transplantation. Tod an parathyreopriver Tetanie nach der Exstirpation. (Aus HALSTED: Journ. of exp. med. Vol. 11. 1909.)

fizienz entsprechend im Dentin der Nagezähne ein kalkfreier Streifen auftritt, also eine Folge des der Operation unmittelbar folgenden gestörten Kalkstoffwechsels. Dieser kalkfreie Streifen („Transplantationsstreifen“) (s. Abb. 16d) bleibt zunächst bestehen, rückt mit dem Längenwachstum nach außen und vorne, und indem diese Zone wie das übrige Dentin an der Nagefläche allmählich abgenutzt wird, verschwindet er etwa 2 Monate nach der Transplantation völlig. „Die Ursache dieses Transplantationsstreifens ist die kurzdauernde, durch die Überpflanzung bedingte Sistierung der Epithelkörperchenfunktion; die Schild-

drüse spielt dabei keine Rolle.“ So bezeichnet ERDHEIM den Nagezahn der Ratte mit Recht als ein „ungemein feinfühliges Reagens“, das uns morphologisch einen Einblick in die feinsten Vorgänge des Kalkstoffwechsels im Organismus gestattet. Darin ist das Zahngewebe wegen seiner größeren Einfachheit im Aufbau dem Skelett überlegen. So haben die Transplantationsversuche einerseits den Schlußstein für die Beweisführung des Zusammenhanges zwischen Epithelkörperchenfunktion und Tetanie bzw. Kalkstoffwechsel gebildet, und lassen andererseits eine Mengenschätzung zu, wieviel Epithelkörperchengewebe zur Aufrechterhaltung ihrer Funktionen nötig ist bzw. eine zeitliche Schätzung, wie lange ihr Ausfall bestanden.

Es ist nun selbstverständlich, daß man die beim Tiere gelungenen Epithelkörperchenimplantationen auch dem Menschen, besonders bei Tetania strumipriva, nutzbar zu machen gesucht hat. Denn nicht immer ist es ja möglich, die Drüsen bei der Operation zu schonen. LEISCHNER (1) hat schon geraten, bei schwierigen Kropfoperationen sofort zu untersuchen, ob dem herausgenommenen Schilddrüsengewebe Epithelkörperchen anhaften, und solche gegebenenfalls sofort wieder einzupflanzen. Auch kann man bei anderen Menschen bei Kropfoperationen gewonnene Epithelkörperchen benutzen, um sie einem Tetaniekranken zu implantieren, wobei aber naturgemäß darauf zu achten ist, daß nie mehr als ein Epithelkörperchen dem Geber entnommen wird und auch dies nicht unter allen Umständen ungefährlich erscheint. Sah LAMÉRIS doch bei einer Kropfoperation schon nach leichter Verletzung eines einzigen Epithelkörperchens, wenn auch nur vorübergehende, Tetanie auftreten, und ähnlich BÖSE nach Mitentfernung von nur einem Körperchen. Auch ist an die Gefahren bei späterer Schwangerschaft zu denken, weswegen v. EISELSBERG widerrät, Epithelkörperchen von Frauen zu entnehmen. Man hat deshalb auch frischen Leichen entnommene Epithelkörperchen verwandt, so schon POOL (1) oder v. EISELSBERG (4); auch PERTHES rät dazu. Zuerst wohl führte beim Menschen POOL (1) Epithelkörperchentransplantation bei Tetanie nach Kropfoperation aus. Und fast ebenso frühzeitig schon v. EISELSBERG in einem Fall von Tetanie, die schon 26 Jahre bestand, zunächst mit gutem Erfolg, später allerdings mit Rezidiv. Neuerdings gibt er an, die Überpflanzung in 7 Fällen, darunter 3mal mit therapeutisch gutem Erfolg vorgenommen zu haben. Ähnliche Transplantationen wurden ferner mitgeteilt von: KOCHER, DANIELSEN, BÖSE-LORENZ, GROVES-JOLL, BROWN, GARRÉ-KRABEL, LEISCHNER-KÖHLER, v. BECK, POOL-TURNURE, NICOLAYSEN, W. A. MÜLLER, PASSOW, BORCHERS, COENEN, HAMMERSCHMIDT, THIERRY, KLEIN, FLÖRCKEN-FRITZSCHE und ganz neuerdings GREPPIN. PASSOW stellte fest, daß Novokain die Lebensfähigkeit des zu transplantierenden Epithelkörperchengewebes nicht beeinträchtigt, über ähnliches berichtet HAMMERSCHMIDT. Bemerkenswert ist die Mitteilung von BROWN, weil erst Epithelkörperchen von Hund, Ochse, Affe übertragen wurden mit schneller Resorption, dann erst menschliches Epithelkörperchengewebe, welches anhaltende Besserung brachte. HAMMERSCHMIDT stellte 1919 aus der chirurgischen Literatur 18 und aus der PERTHESschen Klinik 3 Fälle derartiger Epithelkörperchenüberpflanzung bei Tetania strumipriva bzw. operativer parathyreopriva zusammen, von denen 10 Fälle im Sinne des Aufhörens der Anfälle geheilt, 4 gebessert sein sollten. KLEIN stellte etwa dieselben Fälle zusammen, und v. EISELSBERG (4) nennt 1922 die Zahl 20. Auch nach BORCHERS, welcher besonders für die Überpflanzung eintrat, bleibt allerdings latente Tetanie zurück, die in einem seiner Fälle, und ähnlich in einem von v. BECK mitgeteilten, bei Schwangerschaft wieder manifest wurde. BORCHERS betont auch die Notwendigkeit, die Epithelkörperchen

mikroskopisch als solche festzustellen, um Organverwechslungen zu vermeiden, die wohl manche Mißerfolge erklären können. Die Beurteilung der Erfolge ist in der Tat sehr verschieden. Die im Tierversuch weit erfolgreichere Autotransplantation kommt ja beim Menschen außer bei sofortiger Wiedereinpflanzung nicht in Frage. Die hier einzig mögliche Homoiotransplantation ist aber auch im Tierversuche nur von vorübergehender Wirkung. So offenbar auch beim Menschen; d. h. die noch vorhandenen Epithelkörperchen übernehmen dann wieder die Funktion, wie dies auch die meisten chirurgischen Bearbeiter der Frage annehmen, z. B. POOL, v. EISELSBERG, LEISCHNER, KÜTTNER, JENCKEL, LANDOIS, KLEIN, EDEN, welche also noch erholungsfähiges, körpereigenes Epithelkörperchengewebe als Voraussetzung eines Erfolges ansehen. Aber wenn damit dann auch nur die Zeit der Gefahr, bis die eigenen Epithelkörperchen erhöhte Leistungen aufweisen, überbrückt wird, so kann damit doch, wie GULEKE (2) oder HAMMERSCHMIDT betonen, viel genutzt werden. Dies ist auch dann der Fall, wenn dauernd eine Unterfunktion zurückbleibt, die nur bei gewissen Anlässen wieder in die tatsächliche Erscheinung tritt. Nur gestreift sei, daß auch bei anderen Formen der Tetanie ein Versuch mit Epithelkörperchenimplantationen gemacht wurde. Meist ohne Erfolg, so von LANGE in 4 Fällen von Kindertetanie (das transplantierte Gewebe wurde in 3 anatomisch untersuchten Fällen später als zugrunde gegangen festgestellt), während z. B. ROTH von Implantation eines Epithelkörperchens bei einer Tetania gravidarum Erfolg gesehen haben will.

Endlich sei erwähnt, daß man naturgemäß auch Einverleibung von Epithelkörperchensubstanz oder -auszügen, auf dem Darmweg, unter die Haut oder in Venen gegeben, versucht hat. Schon MOUSSU (7) zog dies heran, und lange Zeit war am bekanntesten das sog. Parathyroidin von VASSALE. Solche Substanzen wurden zunächst im Tierexperiment (GLEY, LUSENA, VASSALE-GENERALI u. a.) erprobt, wobei sie, wenigstens bei vollständig thyreoopriven Tieren, z. B. MAC CALLUM nur in sehr großen Dosen und nur intravenös gegeben wirksam schienen, und auch nur in bezug auf die tetanischen Erscheinungen, während die Nervenübererregbarkeit unverändert blieb. Auch TANBERG sah Erfolge bei chronischer Tetanie der Katze, aber nur 10 Tage anhaltend. Andere Forscher (z. B. BLUM) hatten keine günstigen Ergebnisse. Sodann wurden die Substanzen auch beim Menschen bei Tetania parathyreopriva, dann aber auch bei allen möglichen anderen mit den Epithelkörperchen in Zusammenhang gebrachten Erkrankungen gegeben. Bei der Tetanie nach Kropfoperation berichten manche Berichterstatter über gute Erfolge, wie BRANHAM, OTT-SCOTT, VOGEL, SCHNEIDER, PAMPERL, HAAS, JENCKEL. Andere, wie PINELES oder JÄGER, hatten keine Erfolge. Im übrigen sei auf BIEDL (5) verwiesen, welcher selbst von den verschiedenen Präparaten nur das amerikanische von BEEBE, sowie das englische von BORROUGH, WELCOME und Co. wirksam fand. BEEBE stellte aus dem Epithelkörperchengewebe als das wirksame Moment ein Nukleoproteid dar, mit dem auch MAC CALLUM im Tierversuch längere Zeit anhaltendes Aufhören der tetanischen Anfälle herbeiführen konnte, und welches auch z. B. POOL (1) bei menschlicher Tetanie nach Kropfoperation rühmt.

III. Pathologische Anatomie der Epithelkörperchen.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, welche in den Epithelkörperchen gefunden wurden, bieten zunächst als solche keine große Mannigfaltigkeit dar. Von einer völligen Nichtanlage der Epithelkörperchen ist kein Fall bekannt. Einige Autoren meinen, daß eine derartige Mißbildung mit dem Leben nicht vereinbar sei. Auch von sonstigen eigentlichen Mißbildungen wissen wir

kaum etwas, wenn wir solche von den Abartungen, die noch an der Grenze der Variationen stehen, trennen wollen. Hierher gehören die Schwankungen an Zahl und Lage. Fehlen einzelner Epithelkörperchen kommt sicher vor, beruht aber noch häufiger infolge ungewöhnlicher Lage u. dgl. (s. oben) auf Nichtfinden. LIVINI (5) glaubte in einem Falle, in dem er nur 1 Epithelkörperchen links fand, während rechts Schilddrüsenlappen und Epithelkörperchen fehlten (was den sonstigen oben angeführten Befunden bei völliger oder einseitiger Thyreoaplasie widerspricht), daß es sich hier um eine Mißbildung auch der Zahl der Epithelkörperchen handelte (und daß das eine Epithelkörperchen genügt habe, das Leben bis zum 71. Jahre aufrechtzuerhalten). Weit häufiger, ja bei Mensch wie Tier sehr häufig und bei manchen Tieren geradezu die Regel, sind überzählige Epithelkörperchen und Epithelkörperchengewebe (s. auch oben). Daß auch beim Menschen keineswegs selten Epithelkörperchen in der Schilddrüse liegen, sei es, daß dafür eines oder mehrere an gewöhnlicher Stelle fehlen, sei es, daß es sich um versprengtes Epithelkörperchengewebe handelt, ist besprochen. Wollen wir überhaupt die Tatsache, daß öfters 2 Epithelkörperchen unmittelbar nebeneinander liegen, was auf Teilung einer Anlage in 2 oder auf Zusammenrücken zweier beruhen könnte, und dann die Versprengungen und das Auswachsen an anderen Stellen als die üblichen, meist in der Nachbarschaft, aber dann sekundär auch weiter entfernt (gar bis in den Nervus phrenicus in dem ASKANAZYSCHEN Falle) hierher rechnen, so wird das Epithelkörperchen an Häufigkeit solcher abgeirrter Keime von keinem anderen Organ übertroffen, nicht einmal von der Nebenniere. Da alles dies aber noch an der Grenze physiologischer Schwankungen liegt, ist schon oben unter „Anatomie“ ausführlich davon die Rede gewesen. Auch in bezug auf Größe bzw. Kleinheit einzelner Epithelkörperchen ist schwer eine Grenze gegenüber physiologischen Schwankungen zu ziehen. Dazu wechselt die „normale“ Größe schon zu stark, und es hängt dies auch von der Zahl der Epithelkörperchen und evtl. auch vorhandenen überzähligen ab. Einige Fälle mögen nun aber doch im Sinne einer Hypoplasie zu deuten sein. So ein von HABERFELD (2) mitgeteilter (mit Tetanie), in dem alle Epithelkörperchen nicht nur sehr klein waren, sondern auch zelluläre Abweichungen bestanden. Und ebenso vielleicht ein anderer, den PEPERE (11) als „raro vizio di sviluppo del sistema tiro-paratiroideo-timico“ beschrieb. Hier waren die Epithelkörperchen atrophisch und zystisch degeneriert, das Fettgewebe stark entwickelt, so daß das Drüsenparenchym auf wenige Zellgruppen reduziert war. Da gleichzeitig eine abnorme Entwicklung der Epithelkörperchen (nur aus der 4. Kiementasche) sowie auch sonstige Entwicklungsentgleisungen dieser Gegend bestanden, mag immerhin, wie PEPERE (11) es annimmt, eine Hypoplasie vorgelegen haben, die dann bei starker Inanspruchnahme zu tödlich endigender Erkrankung führte. Auch ein von v. VEREBÉLY genauer beschriebener Fall wäre hier zu nennen. Es fanden sich in den oberen Epithelkörperchen neben gewöhnlichem Gewebe, aber davon getrennt und den größten Teil der Drüsen einnehmend, Balken von Zylinderepithelien in Pallisadenanordnung, vielfach Hohlräume umschließend. Auch hier fand sich noch eine postbranchiale Zyste, so daß v. VEREBÉLY an mangelhafte „Differenzierung der primären Anlage“ denkt, allerdings, da ein Teil der Hohlräume mit Blut gefüllt war, erscheinen mir Folgezustände von Blutungen wahrscheinlicher. Die von MC CARRISON mitgeteilten Tierversuche, in denen nach Intoxikation oder Infektion der Muttertiere bei den Jungen teils Kretinismus, teils — neben Schilddrüsenveränderungen — „congenital diseases“ der Epithelkörperchen entstanden sein sollen, haben wohl kaum irgendwelche Bestätigung gefunden.

Zysten finden sich, wie schon oben erwähnt, in den Epithelkörperchen sehr häufig. PETERSEN fand sie unter 100 Fällen 6mal, v. VEREBÉLY in 12% seiner

Fälle, ähnliches geben MÖLLER, ERDHEIM (4) und viele an, so auch jüngst DANISCH (2 Fälle); auch ich fand sie öfters. Schon KOHN (2) wies auf sie hin. Es ist aber schwer zu sagen, ob hier Anlagefehler oder spätere Veränderungen vorliegen. Auf jeden Fall weist der häufigere Befund bei älteren Individuen darauf hin, daß sie erst im Laufe des Lebens wachsen und dann erst durch Druck selbst einen größeren Teil des Drüsenparenchyms zur Atrophie bringen. Vielleicht liegen hier die Verhältnisse ähnlich wie bei der Niere, daß die Zysten zwar infolge feinsten Entwicklungsanomalien angelegt sind, sich aber zu größeren Zysten erst später ausbilden. Die Zysten sind mit hellem, wenig färbbarem Inhalt, dem abgestoßene verfettete Epithelien oder einzelne Kolloidschollen beigemischt sind, oder auch mit einem im ganzen mehr kolloiden Inhalt angefüllt (s. Abb. 20). Ihre Größe erreichen sie auf jeden Fall durch Sekretstauung (Retentionszysten). Sie mögen besonders auch aus Follikeln hervorgehen. Derartige Zysten können nun so groß werden, daß sie fast das ganze Drüschchen einnehmen, oder es können eine größere Reihe von ihnen fast das ganze Organ ersetzen. Man hat in solchen Fällen von zystischer Degeneration gesprochen. Wie in der Niere kann man hier eine Linie von kleinen unbedeutenden Einzelzysten bis zu einem solchen „Zystenepithelkörperchen“ ziehen. Eine fast völlige Umwandlung der Drüsen in Zysten sah schon SCHAPER beim Schafe, LITTY beim Pferd, ROSSI beim Rind, AGLAGNA

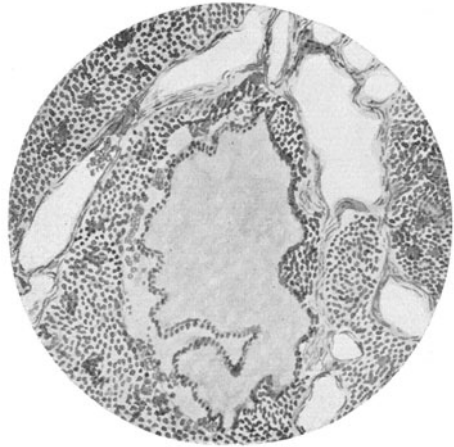


Abb. 20. Epithelkörperchen mit einer Zyste mit abgeflachtem (links abgehobenem) Epithel.

beim Hund, PETERSEN oder PEPERE fanden eine solche beim Menschen, HARVIER (1) spricht von einer „Transformation vésiculaire“, ERDHEIM (4) von Kystom wohl bei denselben Bildungen. THOMPSON und HARRIS unterscheiden Retentionszysten, polyzystische Degeneration und branchiogene Zysten. Es kommen nun auch Zysten vor, welche von Flimmerepithel umgeben sind, wie solche schon EDMUNDS, KOHN (2), NICOLAS u. a. bei der Katze, LUSENA (1) bei Hunden, DANISCH in einem seiner Fälle beim Menschen sahen, und gerade diese mögen auf entwicklungsgeschichtliche Anomalien hinweisen (s. auch bei LUSENA). Zu letzteren mit Sicherheit zu rechnen sind Zysten, die neben den Epithelkörperchen zu finden sind, aber auch in diese ganz oder teilweise eingebettet liegen können (ERDHEIM, v. VEREBÉLY), und die man als branchiale Zysten (Vesicole parabranhiali, CEVIDALLI-FUSARI) zusammengefaßt hat. Sie leiten sich aus Resten der 3. und 4. Kiementasche, oder des postbranchialen Körpers, oder vom Thymus, oder von der Schilddrüse ab [Einteilung von VERDUN (1)] und kommen besonders häufig bei stärkeren Entwicklungsfehlern der Gegend (Athyreosis), aber auch sonst vor, wurden schon oben gestreift und sollen auch hier als nicht zu den Epithelkörperchen selbst gehörig nur erwähnt werden.

Pigmentatrophie ist von MÖLLER sowie BENJAMINS ausdrücklich als vermißt bezeichnet worden. Wie ersterer so fand auch ich über sie keine Angaben in den diesbezüglichen Arbeiten. Nur HUECK deutet das wahrscheinliche Vorkommen von Pigment von „Lipofuszincharakter“ an, was LUBARSCH

in Zweifel zieht. Auf jeden Fall werden die Epithelkörperchen unter den gewöhnlichen Fundorten des Abnutzungspigmentes nicht mit angeführt. Ganz neuerdings richtete DANISCH sein besonderes Augenmerk auf dasselbe bei seinen Untersuchungen am Epithelkörperchen alter Leute. Er konnte aber Lipofuszin niemals finden. Ich glaube solches in den Hauptzellen alter Leute in zwei Fällen beobachtet zu haben, lasse es aber, da Spezialuntersuchungen nicht vorgenommen wurden, dahingestellt, ob wirklich Lipofuszin vorlag. Über Hämosiderin bei allgemeiner „Hämochromatose“ wird in je einem Fall von KOOPMAN und DANISCH berichtet. Das Pigment lag vor allem in den Hauptzellen.

Über die verschiedenen Degenerationsformen der Epithelkörperchen ist nicht viel zu berichten. Häufiger ist von parenchymatöser Schwellung bzw. hydropischer Degeneration der Epithelien die Rede, die BENJAMINS, PETERSEN, der sie in 25% seiner Fälle, ohne Beziehungen zu bestimmten Krankheiten ableiten zu können, fand, THOMPSON (2), KOOPMAN u. a. erwähnen. Doch ist MÖLLER zuzustimmen, daß eine derartige „Entartung“ in der Regel bei dem hellen Zustande der Zellen im fixierten Präparate schwer feststellbar ist. Besonders hochgradig und einwandfrei ist sie von HABERFELD (2) in einem Einzelfalle mit Amyloid beschrieben und abgebildet worden. Hier schlossen sich auch durch Gewebeeinschmelzung entstandene unregelmäßige Ausfallhöhlen an, und HABERFELD (2) fand die gleiche Veränderung, wenn auch weit geringer, auch in anderen Fällen von amyloider Degeneration.

Besonders im Anfang war häufig von „fettiger Degeneration“ die Rede, aber zu Unrecht. Wir müssen hier unterscheiden einmal zwischen dem interstitiellen Fettgewebe und dann dem Fettgehalt der Parenchymzellen. Ersteres ist bei alten Leuten und bei guter Ernährung ganz gewöhnlich sehr stark entwickelt, so daß es selbst über das Parenchym an Menge überwiegen kann. Von einer Rückbildung nach Art des Thymus, woran auch gedacht wurde, kann aber physiologisch keine Rede sein. Wenn nun in manchen Fällen das Fettgewebe und vor allem schon in der Jugend besonders reichlich entwickelt ist, so kann man gut von einer Lipomatose sprechen. Solche beobachtete PETERSEN schon bei einem 3 $\frac{1}{2}$ -jährigen Kinde, GETZOWA bei einem 16jährigen Menschen. Diese und andere Fälle sind schon oben angeführt. Wenn v. VEREBÉLY ein solches Vorkommnis in jüngeren Jahren als pathologisch anspricht, kann man dem beipflichten. Man könnte in gewisser Hinsicht die Veränderung mit der Adipositas cordis oder auch der Lipomatose des Pankreas [das auch LAIGNEL-LAVASTINE und DUHEM (2) zum Vergleiche heranziehen] vergleichen. Dabei können die Epithelkörperchen im ganzen vergrößert sein, was HARTWICH und DANISCH als Pseudohypertrophie bezeichnen. Daß bei schwerer Kachexie das Fettgewebe in der Drüse gering gefunden wird, ist schon erwähnt. Dabei sah v. VEREBÉLY auch körnige, sternförmige oder mehr abgerundete, gelblich pigmentierte Zellen als Kennzeichen atrophischer Fettzellen. Der intrazelluläre Fettgehalt der Epithelien, besonders Hauptzellen, andererseits ist abgesehen von der ersten Jugend stets so hochgradig, daß es schwer wäre, hier ein pathologisches Übermaß festzustellen. Von einer Verfettung oder einer fettigen Entartung, wie es noch SCHALL tut, darf man also meines Erachtens hier in der Regel nicht sprechen. HARVIER fand bei 4 Diphtheriefällen (sowie 2 Fällen von Urämie) einen solchen Fettgehalt [wohl vor allem interstitiellen, s. auch ARNDT (4)], daß er ihn als pathologisch ansieht. Ähnlich THOMPSON und HARRIS — die selbst die Schwierigkeit der Abgrenzung zum Physiologischen betonen — bei gewissen Infektionen, vor allem Pyelonephritis (besonders reichliches intrazelluläres und interstitielles Fett). Eher könnte ein abnorm geringer Gehalt der Zellen an Fett als pathologisch aufgefaßt werden.

Hiervon finde ich aber in der Literatur nichts erwähnt — und auch ich habe dergleichen nie gesehen — wenn ich von solchen Fällen absehe, in denen die Epithelkörperchen hauptsächlich aus oxyphilen Zellen, die stets fettärmer sind, bestanden, oder die fast fettfreien Wucherungsherde (s. unten) aufwiesen.

Ähnlich steht es mit dem Glykogengehalt. Derselbe wurde zwar von KÖNIGSTEIN (3), der ihn in 2 Fällen von Tetanie besonders reichlich fand, als auffällig betrachtet, aber bald gerade beim Kind als physiologisch erwiesen. YANASE fand sogar umgekehrt wie KÖNIGSTEIN bei einem Fall von manifester Tetanie beim Kind auffallend wenig Glykogen und überhaupt den Glykogengehalt bei kathodischer Übererregbarkeit am spärlichsten. Auch STRADA (1) sah in 2 Fällen von Tetanie wenig Glykogen, hebt aber die Unsicherheit seiner

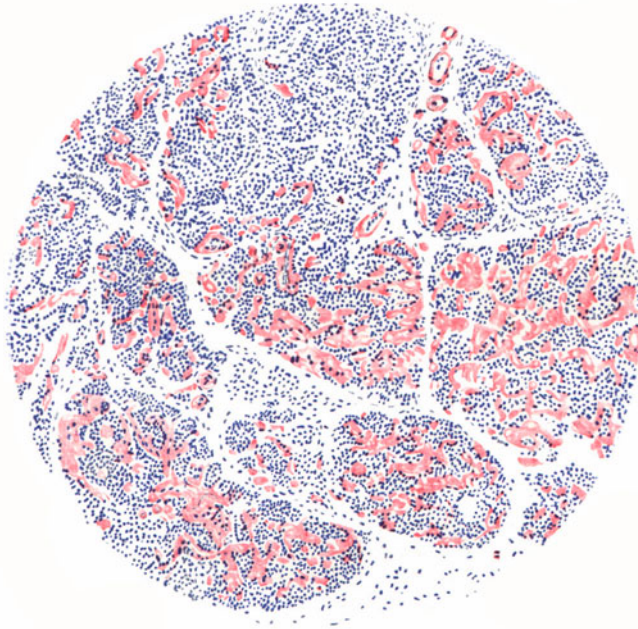


Abb. 21. Amyloid eines Epithelkörperchens. Die Kapillaren sind amyloid degeneriert. (Färbung mit Kongorot und Hämatoxylin).

Befunde infolge zu später Sektion selbst hervor. ПЕЧА fand bei kalkfreier Diät spasmophiler Kinder die Epithelkörperchen auffallend glykogenreich, ist aber mit Recht in der Deutung vorsichtig. Ich fand in einem Falle von Tetanie durchaus reichlichen Glykogengehalt. Daß dieser beim Kind fast regelmäßig sehr groß und das Glykogen gleichmäßig verteilt ist in den Epithelien, hat zuerst GUIZZETTI (1. 3) verfolgt (s. o.). Im übrigen fand er, wenn er auch selbst diese Beobachtungen nur mit Vorsicht wiedergibt, den Glykogengehalt besonders reichlich bei Diabetes, Pyämie, Septikämie, evtl. schweren Anämien und nach Chloroformnarkose. Hierbei soll das Glykogen teils in größerer Menge in den Zellen, teils besonders in den Lymphgefäßen liegen, so daß Einflüsse angenommen werden müßten, die nicht nur die glykogenbildende Tätigkeit der Zellen steigerten, sondern auch die Abfuhr auf dem Lymphwege anregten. Verringert fand das Glykogen GUIZZETTI bei Pneumonie, Nephritiden, akuter Leberatrophie, Leberzirrhose, Amyloidose und Marasmus. Ferner in zwei Fällen von Tetanus traumaticus, und er nimmt hier Glykogenabbau

infolge der dauernden Kontraktionen, ähnlich wie in den Muskeln, als Folgeerscheinung des Tetanus an. Demgegenüber betonte NOODT neuerdings, daß Krankheiten, insbesondere auch Infektionskrankheiten, keinen Einfluß auf die Glykogenmenge in den Epithelkörperchen ausüben.

Noch am häufigsten ist amyloide Degeneration festgestellt worden, so von PEPERE (4), YANASE, SCHMORL (1), SCHILDER (1), HABERFELD (1, 2), MÖLLER. SCHILDER (1), der diese Verhältnisse am genauesten verfolgte, fand unter 9 Fällen allgemeiner Amyloidosis die Epithelkörperchen 8mal betroffen, also in einem sehr hohen Hundertsatz. Die Erkrankung befällt zuerst die kleinen Arterien und Venen, dann die Kapillaren, und zwar auffallend herdförmig, wobei im allgemeinen der äußere Teil des Organes stärker als dessen Mitte befallen ist [SCHILDER (1)]. Bei hohen Graden der Veränderung ist auch das Bindegewebe amyloid entartet [SCHILDER (1), MÖLLER]. Hochgradiges Ergriffen-sein besonders des Kapillarnetzes führt durch Druck zu Atrophie und Degeneration der Epithelien. Im allgemeinen scheinen durch das Amyloid Ausfallserscheinungen von seiten der Epithelkörperchen nicht verursacht zu werden, nur HABERFELD beobachtete Amyloid (zusammen mit der schon geschilderten hydropischen Degeneration und entzündlichen Herden) in einem Falle von Tetanie des Erwachsenen. Auch ich habe in einem Falle allgemeiner Amyloidentartung, die aber sonst nicht sehr hochgradig war, Amyloid der Epithelkörperchen gefunden, und zwar waren in zwei Epithelkörperchen nur die großen Gefäße, in den zwei anderen aber zudem, wenn auch nicht ganz gleichmäßig, fast alle Kapillaren ergriffen. Die Wandungen der Kapillaren traten dabei besonders deutlich hervor (s. Abb. 21).

Atrophie der Epithelkörperchen ist vor allem als Folge von Kröpfen, so schon von BENJAMINS oder MELJNIKOW, mitgeteilt worden. Auch HABERFELD (1) spricht von Atrophien, v. VEREBÉLY beschreibt zwei Fälle von „Parathyreoiditis chronica fibrosa“ mit Ausgang in Sklerose. Ähnlich BLISS (1) oder LAIGNEL-LAVASTINE und DUHEM (2). THOMPSON (2) fand in 12 Fällen von Pädatrophy der Epithelkörperchen auf durchschnittlich die Hälfte verkleinert und daher schwer zu finden. Die Epithelien sollen degeneriert und hochgradig verändert gewesen sein, und zumeist Bindegewebsvermehrung, besonders um die Gefäße, bestanden haben, so daß auch hier von chronisch fibröser Parathyreoiditis gesprochen wird. MARINESCO glaubt in zwei Fällen von Pellagra Atrophie des Parenchyms mit Bindegewebsvermehrung mit der Erkrankung in Verbindung bringen zu können. Doch handelt es sich vor allem um Fettdurchwachsung (s. a. KOOPMANN), die durchaus nicht kennzeichnend ist. PEPERE gibt an, besonders bei Kreislaufstörungen „fibröse Degeneration“ in Gestalt zirrhotischer Prozesse gefunden zu haben. Endlich sei erwähnt, daß THOMPSON, LEIGHTON und SWARTS durch Unterbindung der ernährenden Gefäße eine Fibrose der Epithelkörperchen erzeugten, wobei sie auch von „Parathyreoiditis“ sprechen. Von Bindegewebsvermehrung, die RITTER bei Rachitis fand, was aber HARTWICH und NOODT in Abrede stellen, oder die zusammen mit Osteomalazie gefunden wurde [Fälle von MOOSER, STRAUCH und ARNDT (3), letzterer beim Affen], muß noch unten die Rede sein. Ein Teil der angeführten Befunde hat offenbar mit einer eigentlichen Entzündung wenig zu tun. Sklerosen der Epithelkörperchen, d. h. Bindegewebsvermehrung ohne Zeichen bestehender oder mit Sicherheit vorangegangener Entzündung, finden sich besonders bei alten Leuten öfters, doch dürfen wir hiervon nur sprechen, wenn, worauf auch THOMPSON und HARRIS hinweisen, die individuell schwankende Menge und die gewöhnliche Bindegewebszunahme im Alter, die auch DANISCH häufig und um Gefäße fast stets fand, weit überboten wird. So sah ich auch bei einem alten Individuum, ebenso aber auch einmal bei einem 18jährigen Tuberkulösen,

besonders am Rande der Organe ausgeprägt, eine beträchtliche Zunahme des Bindegewebes, die besonders von den Gitterfasern auszugehen schien, ohne jedes Zeichen von Entzündung, in diesen Gebieten aber auch die Epithelien sehr klein und in kleinen Inseln zusammengelegen (s. Abb. 22). ERDHEIM (8) fand Bindegewebsvermehrung bei einem Status epilepticus. KUROKAWA gibt das gleiche für Fälle chronischer Tuberkulose sowie Status lymphaticus an.

Gewisse Formen von „Sklerose“ der Epithelkörperchen sind nun noch erwähnenswert, weil sie gleichzeitig mit Sklerose anderer endokriner Drüsen gefunden und mit mehr oder weniger Recht im Sinne einer multiplen „Blutdrüsensklerose“ gedeutet wurden. Vielleicht gehört ein Fall von GOUGEROT und GY von „Insuffisance pluriglandulaire“ hierher, bei dem auch das eine als Epithelkörperchen

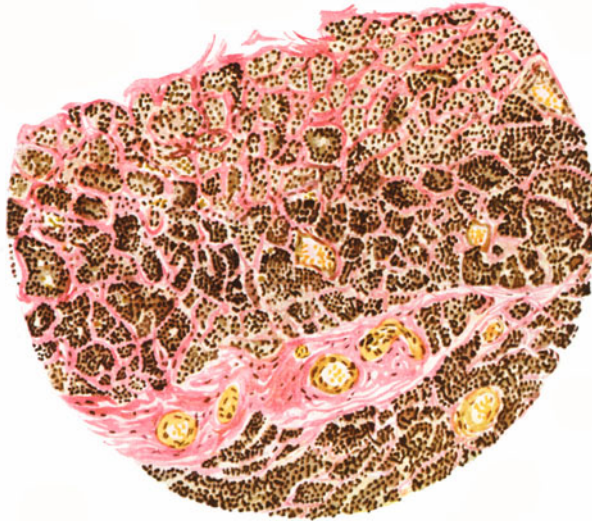


Abb. 22. Sklerose am Rande eines Epithelkörperchens.

gedeutete Gebilde (neben Schilddrüse, Hoden usw.) sklerotisch war. Zu nennen wäre dann hier ein von Mooser mitgeteilter Fall von Fettsucht und Osteoporose, in dem neben Bindegewebsvermehrung des Pankreas, des Hodens, der Schilddrüse hochgradige Epithelkörperchensklerose bestand. Erwähnenswert ist endlich noch die Mitteilung von LINDEMANN. Hier handelt es sich allerdings nicht um Sklerose, sondern um (syphilitische) Atrophie der Epithelkörperchen. Es wurden deren 3 gefunden, davon 2 kaum über stecknadelkopfgroß. Die Zellen waren stark atrophisch, das zellarme Bindegewebe nicht vermehrt. Zugleich bestand einfache Atrophie der Nebennieren, des Pankreas, der Hypophyse, Schilddrüse und Geschlechtsorgane. Es lag also eine multiple Atrophie der Blutdrüsen ohne Sklerosierung aber auch mit „polyglandulärer Insuffizienz“ vor. Bei diesen bisher in ihrer gegenseitigen Abhängigkeit ja überhaupt noch nicht scharf umrissenen bzw. geklärten Fällen von multipler Blutdrüsensklerose oder -Atrophie spielen die Fälle, in welchen die Epithelkörperchen wesentlich mitbeteiligt sind, zunächst noch eine sehr kleine Rolle. Hier angeschlossen werden sollen auch die Befunde von KRAUS (2) von Miterkrankung der meisten endokrinen Drüsen und darunter auch der Epithelkörperchen bei Diabetes, und zwar im Sinne der Atrophie, die von KRAUS als Folge des Krankheitsverlaufes, und zwar am ausgesprochensten bei junglichem Diabetes, aufgefaßt wird. Er fand die

Epithelkörperchen dabei auffallend klein, die Hauptzellen protoplasmaarm, wenig oxyphile Zellen, oft reichlich Fettgewebe und hier und da umschriebene Verdickung des Bindegewebes. Diese Befunde konnten aber von anderer Seite nicht als für Diabetes kennzeichnend anerkannt werden.

Sichere Entzündungen des Organs sind selten und vor allem von keiner selbständigen Bedeutung. ERDHEIM (4) fand in einem Falle von Pyämie nach Otitis in einem Epithelkörperchen Kokkenembolien, und desgleichen YANASE, aber ohne weitere Folgeerscheinungen. Bei Eiterungen der Umgebung können natürlich auch die Epithelkörperchen ergriffen werden. KOOPMAN fand in einem Falle von Sepsis um Gefäße gelegene Rundzellhaufen, in 14 anderen Fällen von Sepsis aber nicht. Rundzellenherde kommen auch sonst häufiger vor, aber ebenfalls ohne größere Bedeutung. Solche fand z. B. HABERFELD (2), (zudem Narben), oder YANASE (in allen 4 Epithelkörperchen in einem Falle von perniziöser Anämie), oder GROSSER und BETKE (2), die sie in manchen Fällen mit Blutungen in Zusammenhang brachten, oder GUIZZETTI in seinen schon erwähnten Fällen von Tetanus traumaticus, bei denen er an entzündliche Veränderungen mit fortschreitender Steigerung denkt. Rundzellenherde erwähnt auch z. B. WIRTH (zusammen mit Degenerationen und Atrophie der Organe bei gastrischer Tetanie) oder DANISCH bei einem 66jährigen Manne. KRAUS (3) fand eine chronisch interstitielle Parathyreoditis mit starker lympho- und plasmazellulärer Infiltration bei einem Falle von Sklerodermie, vielleicht sekundär nach dieser, auf jedem Fall nicht ihre Ursache. Neuerdings berichtet DIETERICH (1), daß er bei Hunden und Ratten Entzündungen der Epithelkörperchen erzeugt habe mit Auftreten tetanischer Krankheitszeichen im Gefolge. Auch bei der Tetania parathyreoopriva des Menschen spielt nach DIETERICH, besonders wenn ein Teil der Epithelkörperchen durch die Strumaoperation mitentfernt ist, eine akute Parathyreoditis eine wichtige Rolle.

Syphilitische Veränderungen der Epithelkörperchen werden von PEPERE (4) erwähnt; HABERFELD (2) fand bei 2 Fällen von angeborener Syphilis alle Epithelkörperchen außergewöhnlich klein, ähnlich HARTWICH. Ganz neuerdings beschreibt KRAUS (3) eine chronische interstitielle produktive Entzündung (Parenchym atrophisch, Stroma stark gewuchert und mit wenig Lymphozyten und etwas größeren mononukleären Zellen) bei einem syphilitischen Neugeborenen. Die von LINDEMANN beschriebene syphilitische Atrophie ist soeben gestreift worden. Häufiger sind Tuberkel in den Epithelkörperchen, aber fast stets nur bei allgemeiner, verbreiteter Tuberkulose, besonders bei akuter allgemeiner Miliartuberkulose. Solche fanden: BENJAMINS, CARNOT und DELION, KÖNIGSTEIN (1), v. VEREBÉLY (in 2 Fällen), ERDHEIM (9), PEPERE (4) (in 5 Fällen), SCHMORL (1), STUMME, YANASE, HABERFELD (2), EXNER, SCHALL, MÖLLER. Der letztgenannte Autor fand in 6 untersuchten Fällen von Miliartuberkulose (3 Kinder, 3 Erwachsene) die Epithelkörperchen auffallend groß und in 3 dieser Fälle, ohne daß Serien geschnitten wurden, bald in einem bald in 2 Epithelkörperchen Tuberkel. Während in einem Teil der Fälle von Folgen der Epithelkörperchentuberkulose nicht die Rede ist, bestanden in anderen Symptome, die mit einer Hypofunktion der Organe in Verbindung gebracht wurden. So in dem einen der MÖLLERSchen Fälle vom Kind, in dem in 2 Epithelkörperchen reichlich Tuberkel gefunden wurden, Tetanie. In dem Falle von CARNOT und DELION, in dem ein Epithelkörperchen ganz verkäst war, das andere untere zu fehlen schien und sich sonst nur noch in der Schilddrüse 2 sehr kleine und von Bindegewebe durchsetzte Epithelkörperchen fanden, hatten auch der Tetanie sehr ähnliche Krämpfe bestanden. In dem Falle STUMMES, in dem ein mit der Schilddrüse bei Basedowscher Krankheit entferntes Epithel-

körperchen Tuberkulose aufwies, war zu Lebzeiten das CHVOSTEKsche Phänomen aufgefallen. In einem Tetaniefall, bei dem KRABEL eine Transplantation vornahm und der dann später an Tuberkulose starb, lag der Tetanie vielleicht — aber sehr hypothetisch angenommen — Tuberkulose der Epithelkörperchen zugrunde. Darauf, daß Tuberkulose der Epithelkörperchen (abgesehen von akuter allgemeiner Miliartuberkulose) immerhin selten ist, weist auch die Bemerkung KOOPMANS hin, daß er unter 36 Leichen mit Tuberkulose, darunter auch öfters mit miliärer Aussaat, in den Epithelkörperchen nie Tuberkel gefunden habe. Ebenso ist es mir bei der Untersuchung der Epithelkörperchen von 20 Fällen, die an Lungenphthise gestorben waren, gegangen, auch wenn die benachbarten Lymphknoten Tuberkulose aufwiesen.

Von Gefäßveränderungen in den Epithelkörperchen sind atherosklerotische selten (s. z. B. KOOPMANN); neuerdings hat sie DANISCH genauer verfolgt. Er fand unter 47 Epithelkörperchen alter Leute in 8 hyperplastische Veränderungen der etwas größeren und mittleren Arterien, 2 mal daneben Arteriolen-sklerose, stets ohne Beeinflussung des Organes.

Von Kreislaufstörungen braucht die Anämie, als Teilerscheinung allgemeiner solcher oder auf Grund örtlicher Gefäßverhältnisse, vor allem Druck auf die Gefäße durch Kröpfe (BENJAMINS), nur erwähnt zu werden. Ebenso das Ödem, bei dem es, wie besonders THOMPSON und HARRIS betonten, auch zu degenerativen Veränderungen der Drüsenepithelien kommen kann, und vor allem die Hyperämie, besonders Stauung, welche sich ja in den Drüsen mit ihren sehr zahlreichen und sehr weiten und leicht dehnbaren Gefäßen stark geltend machen muß. Von größerer Bedeutung sind die Blutungen.

Während die bisher erwähnten Veränderungen, mit Ausnahme weniger Einzelfälle, ziemlich belanglos für Leben und Gesundheit erscheinen, kommen nunmehr bei den Blutungen und ihren Residuen einerseits, bei Vergrößerungen des Organs im Sinne der Hyperplasie bzw. Adenombildung andererseits Epithelkörperchenveränderungen in Betracht, welche zu schweren Erkrankungen des Allgemeinorganismus in Beziehung gebracht werden und daher große Bedeutung beanspruchen. Von ihnen, zunächst von den Blutungen, muß daher ausführlicher die Rede sein.

Wir müssen hier, da es sich um Ausfall von Epithelkörperchenfunktion handelt, an das oben besprochene anknüpfen. Besonders im Tierversuch hat Beeinträchtigung der Epithelkörperchen, vor allem völlige Entfernung aller, zu Tetanie geführt, und dasselbe ist bei dem unfreiwilligen Versuch bei Kropfoperationen des Menschen festgestellt. Es handelt sich um das oben dargelegte Bild der Tetania parathyreopriva. Und so mußte dies zu dem Gedanken überleiten, auch andere Formen der Tetanie mit den Epithelkörperchen in Zusammenhang zu bringen. Ohne naturgemäß auf die verschiedenen Formen der Tetanie irgendwie einzugehen, wollen wir erwähnen, daß man bei der sog. „idiopathischen“ Tetanie eine solche der Kinder (Spasmophilie), die am häufigsten ist und die zuerst (1815) CLARKE beschrieb, eine der Schwangeren, die schon STEINHEIM und DANCE 1830 und 1831 bekannt war, ferner eine Tetanie bestimmter Arbeiter, besonders der Schuster und Schneider, eine Tetania gastrica (bzw. von Magen-Darmstörungen abhängig), eine solche bei Infektionskrankheiten und endlich (wenn auch selten) bei Vergiftungen unterscheiden kann. Daß ein großer Teil der Tetanien der älteren Kinder und Erwachsenen auf eine spasmophile Diathese des Säuglingsalters zurückzuführen ist, hat PHLEPS erwiesen. Eine Reihe Forscher, unter denen JEANDELIZE, LUNDBORG und vor allem PINELES (3, 5, 7, 9), CHVOSTEK (1, 2), ESCHERICH (1, 4) genannt seien, sind nun auf Grund klinischer Erscheinungen

dafür eingetreten, daß es sich bei der Tetanie überhaupt im Grunde um eine Krankheitseinheit handle, deren eines gemeinsame Moment wenigstens verminderte Tätigkeit der Epithelkörperchen sei, und neuerdings weist GYÖRGY darauf hin, daß in dieser Hinsicht noch wichtiger die den verschiedenen Tetanieformen gemeinsamen biochemischen Daten sind. Erwähnt sei auch noch, daß BINSWANGER und dann SINGER bei Tetanie Abbau von Epithelkörperchen- (bzw. und Thymus-) Gewebe nach dem ÄBBERHALDENSCHEN Dialysierverfahren fanden. Im Hinblick auf die parathyreoopriven Tiere erscheint wichtig, daß auch bei Tetanie des Menschen, wie z. B. PINELES für deren einzelne Formen eingehend dargelegt hat, dieselben trophischen

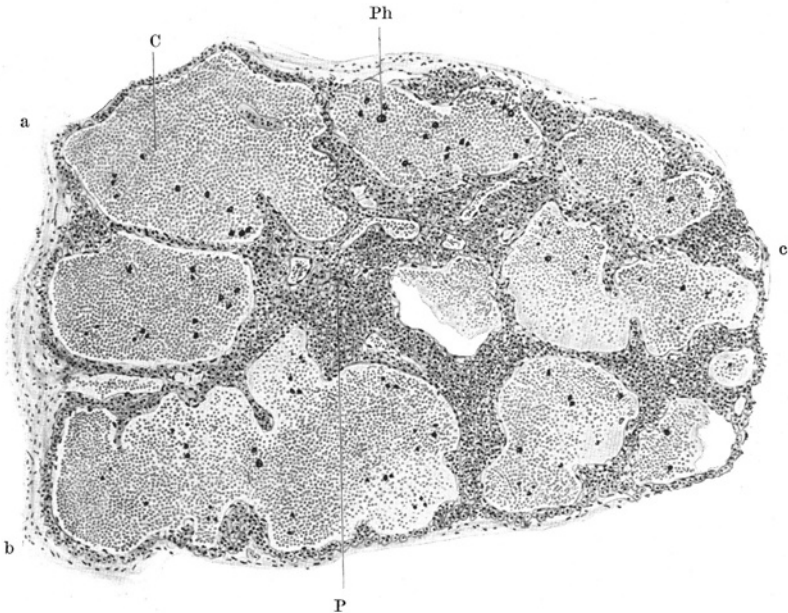


Abb. 23. Schnitt durch den peripheren Teil des Epithelkörperchens von einem 2 Monate alten Kind. (Vergr. 40). Zahlreiche sehr große Blutzysten (C) von unregelmäßiger Gestalt und scharfer Begrenzung. Bei a, b, c wölben sich die Blutzysten an der Oberfläche des Epithelkörperchens buchtig vor. Der Inhalt der Blutzysten besteht aus dicht gedrängten roten Blutkörperchen, zwischen die reichlich pigmentführende Phagozyten (Ph) eingestreut sind. Der im Zentrum des Epithelkörperchens liegende relativ verschont gebliebene Drüsenteil P ist in den durch die Mitte des Organes gehenden Schnitten größer.

(Aus JANASE: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 67.)

Störungen auftreten, so vor allem Schichtstar, Zahnfehler und Haar- (sowie Nägel-) Entartungen. Der teilweisen Epithelkörperchenentfernung beim Tiere vergleichbar soll nun auch beim Menschen infolge Tätigkeitsbeeinträchtigung der Epithelkörperchen latente Tetanie entstehen, und diese dann auf Grund äußerer Momente, wie Geburten, Darmerkrankungen, besondere Beschäftigung u. dgl. in die manifeste Erkrankung übergehen. „Die typische tetanische Reaktionsfähigkeit, das konstitutionelle Moment ist in einer Funktionsstörung der Glandulae parathyreoideae zu suchen“, sagt für die von ihm einheitlich erklärten verschiedenen Formen der Tetanie zusammenfassend CHVOSTEK (1). Die anatomischen Befunde widersprechen nun einander sehr. Am meisten erforscht ist die Tetanie der Kinder.

Einzelne Fälle, in denen sich bei Tetanie Entzündung, Amyloidentartung oder vor allem Tuberkulose der Epithelkörperchen fand, sind oben erwähnt. Es sind Einzelfälle geblieben. Eine um so größere Rolle spielen hier die Blutungen. Solche wurden hier zunächst unabhängig von der Tetaniefrage schon öfters wahrgenommen, so von KOHN (2), BENJAMINS oder PETERSEN, ebenso davon abstammendes eisenhaltiges Pigment. ERDHEIM (1, 4, 8) hat die Blutungen zuerst genau verfolgt. Er fand sie zunächst bei 7 Kindern und nur bei einem erwachsenen Manne. Darin, daß sie in der Tat bei Kindern weit häufiger sind, hat ihm die Folgezeit Recht gegeben. Auch z. B. CORDIER betonte dies noch neuer-

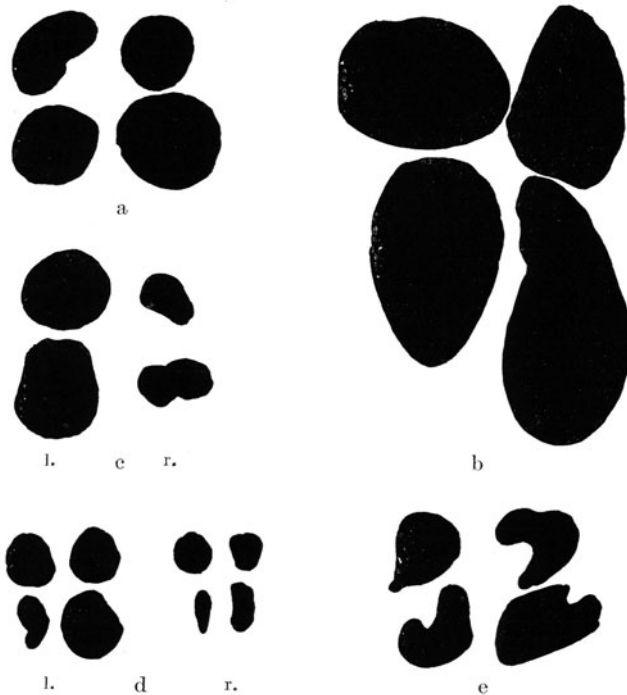


Abb. 24. Größere Querschnitte von Epithelkörperchen, etwa 8fach vergrößert. a) Durchschnittliche Größe von normalen Ek. von Kindern (bis 1 Jahr). b) Durchschnittliche Größe von normalen Ek. von Erwachsenen. c) Ek. von einem 5 Monate alten Kinde; die l. haben normale Größe; die r. sind bedeutend kleiner (als Folge von Blutungen). d) „Hypoplastische“ Ek. von Kindern mit Lues hereditaria (4 und 6 Wochen alt). e) „Hypoplastische“ Ek. eines 25jährigen Erwachsenen mit Tetanie (vgl. mit b). (Aus HABERFELD: Virchows Arch. Bd. 203.)

dings. Bis zu der Abhandlung HABERFELDS (2) (1911) sind nur 4 Fälle von Blutungen bei Erwachsenen [Fälle von ERDHEIM (4), PEPERE (4), v. VEREBÉLY] mitgeteilt worden, doch fand solche neuerdings z. B. auch KOOPMAN 3mal ohne besondere Krankheitszeichen, ich ebenso eine ganz frische bei einem 45jähr. Tuberkulösen. ERDHEIM (4, 8) verfolgte die Schicksale der Blutungsherde genau. Sie liegen zunächst — mit Vorliebe am Rande des Organs — um Gefäße, die roten Blutkörperchen zwischen die Parenchymzellen eingewühlt. Sie setzen sich dann als Pseudozysten ab, unmittelbar von Epithelien umgeben. Die Räume werden kleiner, kugelig, die umliegenden Epithelien oft hoch und palissadenförmig angeordnet. Es entsteht eisenhaltiges Pigment, das sich in Leukozyten

wie Epithelien eingeschlossen sowie im Bindegewebe findet. Die Räume werden kleiner, die roten Blutkörperchen zerfallen zwar nach Monaten noch nicht, werden aber zu Blutschatten ausgelaugt und nehmen an Zahl ab. Meist schwinden sie dann ganz. Desto mehr Pigment findet sich. Die ganzen Vorgänge hängen auch von der Ausdehnung der Blutung und dem allgemeinen Körperzustand ab. Öfters finden sich verschiedene Entwicklungszustände in einem oder mehreren befallenen Organen nebeneinander. Im Gegensatz zu diesem Ablauf der Blutungen bei den Kindern, bei denen die Blutungen infolge ihrer häufigen Randlage schon dem bloßen Auge auffallen können, bestand in dem einem Falle eines Erwachsenen um die Blutung starke Bindegewebsentwicklung. Daraus, daß der frischeste Fall einer Blutung bei einem an Erstickung gestorbenen Neugeborenen sich fand, schloß ERDHEIM, daß die Ursache bei Kindern überhaupt zumeist in Atmungsmangel bzw. Verletzung während des Geburtsaktes gelegen sein möchte. v. VEREBÉLY steht dem skeptischer gegenüber, doch wies YANASE später mit Recht darauf hin, daß er dabei ERDHEIM mehrfach mißverstanden. Hatte ERDHEIM zunächst die Blutungen nur als solche verfolgt, so fand er sie dann gerade in mehreren Fällen von Tetanie der Kinder und wies so den Weg eines Zusammenhanges. Unter seiner Leitung wurde diese Frage dann ausführlich von YANASE studiert. Hier gehen genaue galvanische Erregbarkeitsbestimmungen und histologische Untersuchungen Hand in Hand. Zunächst ergibt sich aus der großen hier verarbeiteten Zahl der Fälle die große Häufigkeit der Epithelkörperchenblutungen bei Kindern überhaupt. Fand YANASE doch unter 89 Fällen in 33 solche, und zwar bei Kindern von 3 Tagen bis zu 5 Jahren, dann nur noch bei einem 12jährigen Kinde. Er kommt in Verfolgung des Werdeganges der Blutungsherde zu fast ganz denselben Schlüssen wie ERDHEIM. Zeichen frischer Blutung sah er bei Kindern bis zu 15 Tagen, dann waren die Bluträume schärfer getrennt, Pigment in den Bluträumen trat zuerst bei einem 12tägigen Kinde, im Bindegewebe — zunächst äußerst spärlich — bei einem 15tägigen auf. In den „Blutzysten“ halten sich die Blutkörperchen monatelang ziemlich unversehrt, nur an Zahl abnehmend. Zum Schlusse ergibt sich eine kleine Höhle ohne solche, dagegen mit einigen pigmenthaltigen Phagozyten als Wegweisern. Das jetzt im Bindegewebe liegende allmählich wieder abnehmende Pigment findet sich vom 12. Monat bis zum 5. Jahr, und verschwindet dann, so daß jetzt eine Entscheidung, ob eine Blutung stattgefunden oder nicht, nicht mehr möglich ist. Auch hier ergeben sich also die Beziehungen der Blutungen zum Beginn des postfötalen Lebens besonders deutlich. Das Bemerkenswerteste der Untersuchungen YANASES ist nun aber, daß, während in 13 Fällen mit normaler elektrischer Erregbarkeit trotz Serienschnitten in keinem Epithelkörperchen Blutungen oder deren Reste gefunden wurden, sich bei 9 anodisch übererregbaren Kindern des ersten Lebensjahres die Blutungen oder deren Reste ausnahmslos, unter 13 ebensolchen Kindern, die über 1 Jahr alt waren, nur in 3 Fällen, und endlich unter 13 Fällen mit kathodischer Übererregbarkeit in 8 Fällen, die Versager auch hier wieder alle in einem Alter über 1 Jahr, fanden. In 2 Fällen mit ausgesprochenen Kramp fzuständen endlich bestanden auch die Blutungen. YANASE sieht auch in ihnen, da sie die Epithelkörperchen nie gänzlich zerstören, wie ERDHEIM eine Schädigung der Organe, welche Disposition zur Tetanie bedingt, die dann durch ungenügende Entgiftung eines unbekanntes Stoffwechselgiftes, das unter bestimmten Bedingungen vermehrt ist, in die Erscheinung tritt.

In 4 Fällen manifester Tetanie fand auch STRADA Blutungen oder deren Reste in den Epithelkörperchen. Unter den Vergleichsfällen fand sich nur in 1 von 10 Fällen bei Kindern unter einem Jahr, aber ohne genauere Vor-

geschichte, eine Blutung. STRADA (1) schließt sich ganz den ERDHEIM'Schen Vorstellungen an. HARVIER (1) betonte auch die Blutungen (sowie Bindegewebsvermehrung) der Epithelkörperchen bei Tetanie der Kinder. Er fand sie allerdings unter seinen Fällen mit latenter Erkrankung wie manifester Tetanie keineswegs regelmäßig und andererseits auch bei einer Zahl nicht tetanischer Kinder. Am wichtigsten ist die nächste große Arbeit von HABERFELD (2). Unter 7 Tetanien fanden sich 6mal die Blutungen, die er genau wie ERDHEIM verfolgt und deutet, während im letzten Fall einer leichten Tetanie die Epithelkörperchen auffallend klein und auch in ihrem Zellenbestand etwas abweichend waren. Ausdrücklich hebt HABERFELD gegenüber einer Bemerkung NÖGGERATHS, die Blutungen möchten erst kurz vor dem Tode aufgetreten, Folge der Krämpfe sein, hervor, daß sie älteren Ursprungs sind. Die auch schon von YANASE gesehenen Nachblutungen fand HABERFELD (2) in zwei Fällen und nimmt in diesen Begünstigung wiederholter Blutungen durch Venenklappenmangel an. Zur Erklärung der zeitlichen Unstimmigkeiten zwischen Blutung und Tetanie und ebenso des Mißverhältnisses zwischen letzterer und den oft nur so geringen Blutungen und deren Resten betont nun HABERFELD ganz besonders, daß die Blutungen auch nach ihrer Resorption dadurch fortwirken, daß sie das Wachstum der Epithelkörperchen beeinträchtigen. Das appositionelle Wachstum hört dadurch, daß die am Rand der Drüsen gelegenen Herde im Gebiete der Blutungsherde geschädigt sind, mehr oder weniger auf, es entsteht auffallende Kleinheit der Epithelkörperchen. HABERFELD gibt gute Vergleiche der Größenverhältnisse (s. S. 607). So soll eben die Unterwertigkeit der Epithelkörperchen, die später zur ausgesprochenen Tetanie führt, zustande kommen. Die Blutung an sich ist also nicht typisch — es kann auch Blutungen geben, die nicht zur Wachstumsstörung des Organes und somit nicht zur Tetaniebereitschaft führen — sondern nur eben die meist auf diese Weise bedingte „Hypoplasie“ des Organes mit relativer Insuffizienz. Auch v. BRANDENSTEIN in ihrer Arbeit aus dem Heidelberger pathologischen Institut fand in 6 von 7 Fällen von Tetanie bei Kindern Blutungen und Reste solcher in den Epithelkörperchen, unter 9 untersuchten Vergleichsfällen nicht (bis auf einen Fall von tuberkulöser Meningitis mit Krämpfen) und betont die ursächlichen Beziehungen. MÖLLER sah bei Tetanie eines zweimonatlichen Knaben in einem Epithelkörperchen vereinzelte frische Blutungen, in einem zweiten die Hälfte durch eine ausgedehnte Blutung zerstört. Und endlich seien PLAZOTTA sowie POLLINI (1, 2) genannt, die bei Tetanien Blutungen bzw. Blutpigment fanden. — Anfügen möchte ich, daß ich bei dem einzigen mir zur Verfügung stehenden sicheren Fall von ausgesprochener Tetanie eines 8monatlichen Kindes die Epithelkörperchen — es wurden nur 3 gefunden — in Serien schnitt, keine frische Blutung fand, dagegen Eisenreaktion lebhaft gebendes Pigment (s. Abb. 25). Dies Hämosiderin fand sich von den 3 Epithelkörperchen in einem nicht, in einem zweiten in mittleren, im dritten sogar in sehr großen Mengen. Etwas Ähnliches habe ich in den mir zur Verfügung

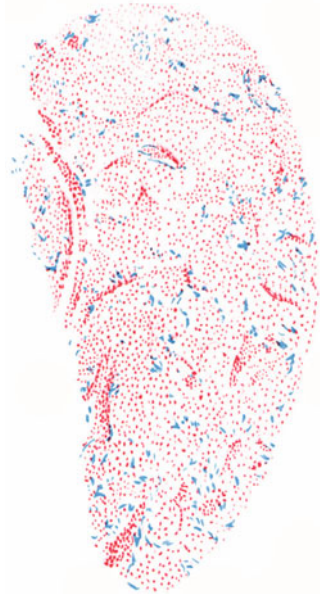


Abb. 25. Epithelkörperchen mit viel Hämosiderin, besonders in der Nähe von Gefäßen, bei Tetanie.

stehenden Untersuchungen von anderen Kindern nicht gefunden. Insbesondere war auch das Epithelkörperchen mit dem vielen Pigment wesentlich kleiner als die beiden anderen desselben Falles, offenbar im Wachstum zurückgeblieben. Histologisch in bezug auf den Zellenaufbau (in allen Epithelkörperchen fast nur helle Zellen) bestanden keine Besonderheiten.

Auf der anderen Seite aber wurden auch ganz anders lautende Erfahrungen gemacht. Der klinischen Annahme der obengenannten Forscher, die Tetanie beruhe auf Epithelkörperchenunterwertigkeit, standen von vorneherein andere Kliniker, wie HEUBNER oder FINKELSTEIN, zweifelnd gegenüber, oder lehnten sie ab, wie KASSOWITZ oder STÖLTZNER. Und auch auf Grund

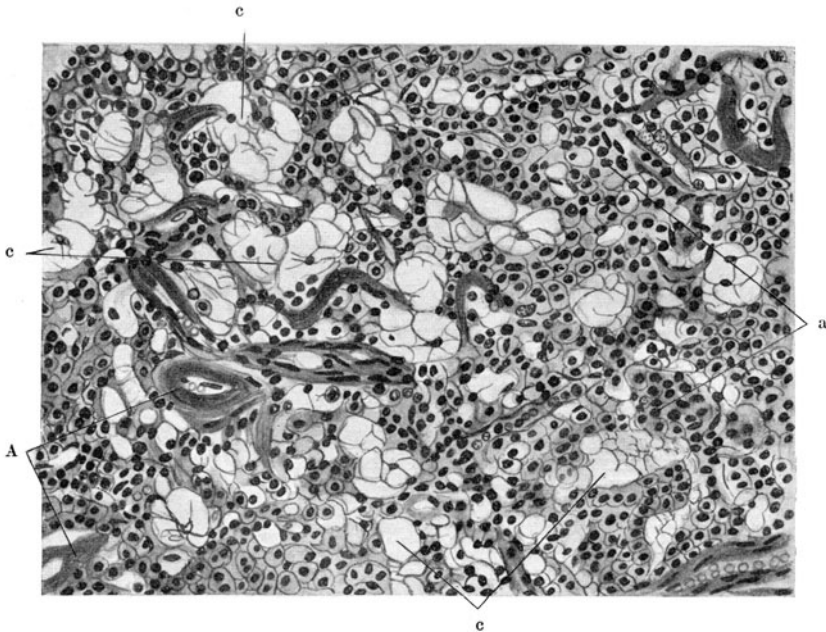


Abb. 26. 21-jähriges Individuum mit Tetanie bei Amyloidose der Bauchorgane. Die kleinen Gefäße des Epithelkörperchens sind amyloid entartet (A); die in ihrer Nähe gelegenen Zellen zeigen Zeichen einer „hydropischen Degeneration“, Kernschwund, starke Quellung des Protoplasmas, Schwund der Zellmembran (bei c), Höhlenbildung; a normal aussehende Epithelkörperchenzellen. (Aus HABERFELD: Virchows Arch. Bd. 203.)

anatomischer Untersuchungen kamen eine Reihe Forscher zu unsicheren oder verneinenden Schlüssen. Hier sei zunächst AUERBACH genannt; er fand zwar unter 10 Fällen mit manifester Tetanie in 8 Blutungen (in den 2 anderen Fällen wurden nicht alle Epithelkörperchen untersucht) und solche auch in einem großen Hundertsatz bei anodaler oder kathodaler Übererregbarkeit, aber auch unter 13 Kindern mit normaler Nervenerregbarkeit fanden sich 8mal Blutungen. Und vor allem hält er Nachblutungen für häufig und sieht daher in der Geburtsasphyxie nur für einen Teil der Fälle die Ursache der Blutungen, in anderen aber hält er Atmungserschwerungen verschiedener Art — besonders auch während der Anfälle auftretende — für das erst die Blutungen bedingende Moment [analog der schon erwähnten Auffassung NÖGGERATHS und derjenigen SCHMORLS (1) bei Eklampsie]. AUERBACH sieht daher einen anatomischen Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang der

Blutungen und der Tetanie als nicht erbracht an, an eine gestörte Tätigkeit der Epithelkörperchen sei zu denken, doch sei auch sie noch nicht erwiesen. JOVANE hält zwar eine Unterleistung der Epithelkörperchen bei Tetanie für maßgebend, steht aber auch den Blutungen zweifelnd gegenüber. Andere Untersucher kamen geradezu zu einer Verneinung eines Zusammenhanges. Allerdings die Untersuchungen THIEMICH'S, der in 3 Fällen unveränderte Epithelkörperchen fand und daraus Schlüsse zieht, wurden oft abgelehnt, klinisch, weil in den Fällen gar keine sichere Tetanie bestand [ESCHERICH, PINELES (7), ERDHEIM, STRADA, HABERFELD], anatomisch, weil nicht alle Epithelkörperchen untersucht und keine Serienschritte angelegt wurden. Aber auch andere Untersucher fanden teils in Tetaniefällen keine Blutungen, teils solche bei Kindern ohne Tetanie. So PEPERE (15) oder KÖNIGSTEIN (3). SCHIFFER, der eine Familien-Tetanie beobachtete, berichtet, daß bei der Leichenöffnung des einen Kindes [das aber schon $2\frac{1}{4}$ Jahre alt war, ein Alter, in dem nach HABERFELD (2)

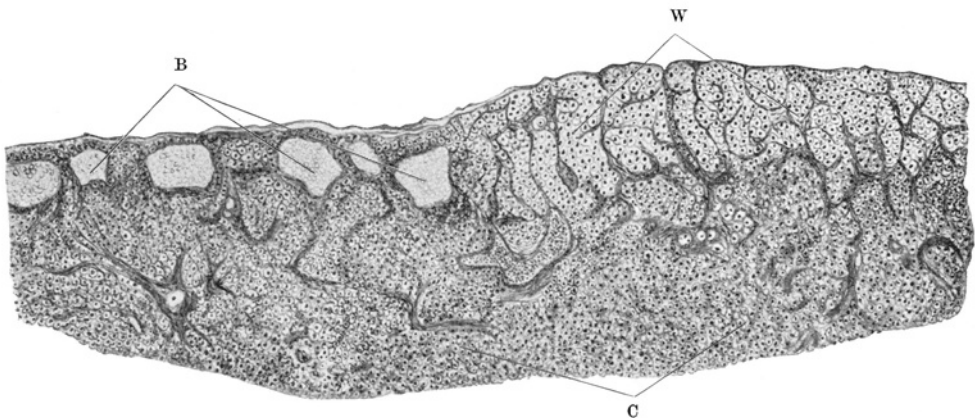


Abb. 27. Epithelkörperchen eines 5 Monate alten an Tetanie gestorbenen Kindes. C bedeutet den gegen das Zentrum gelegenen Teil, mit dunklen, kleinen Zellen; W die peripher gelegene Wachstumszone mit großen hellen Zellen, die entsprechend den Blutungen B nicht ausgebildet ist (Störung der Wachstumszone durch die Blutungen). Die Blutungen stellen sich in Form von Blutzysten dar (alte Blutung).
(Aus HABERFELD: Virchows Archiv Bd. 203.)

Blutungsreste nicht mehr zu finden sind], dessen in Serien geschnittene Epithelkörperchen (RHEINDORF) keine Blutungen oder sonstige Veränderungen erkennen ließen, abgesehen von einer Gruppe der sonst in diesem Alter meist fehlenden oxyphilen Zellen, deren Bedeutung aber SCHIFFER mit Recht fraglich erscheint. In der anschließenden Aussprache teilte ECKERT mit, daß er in einem gleichen Falle ebenfalls Veränderungen der Epithelkörperchen vermißt habe. Desgleichen in zwei Fällen BLISS (1), der solche dagegen bei 3 Kindern ohne Krämpfe fand (latente Tetanie konnte mit Sicherheit nicht ausgeschlossen werden). Ähnlich STUCKENBERG (chronische Tetanie), JÖRGENSEN, und auch TEDESCHI sowie RAVENNA zweifeln auf Grund ergebnisloser Befunde an einem Zusammenhang zwischen Blutungen und Tetanie. Darauf, daß in einem Teil dieser Fälle Serienschritte offenbar nicht angelegt wurden, die hier durchaus nötig sind, verweist HARTWICH mit Recht. OPPENHEIMER sah in einem Spasmodiefall auch keine Blutungen, dagegen Ödem bzw. zerrissene Lymphräume sowie Rundzellherde, verhält sich aber in der Deutung mit Recht sehr zurückhaltend.

Während nun diese Untersucher sich nur auf 1 oder 2 untersuchte Fälle stützen — welche die tatsächlichen Befunde anderer Fälle in ihrer Bedeutung kaum in Abrede zu stellen, sondern höchstens einzuschränken geeignet sind — sind andere Untersucher auch an der Hand eines größeren Materials zu ablehnenden Schlüssen gelangt. So zunächst GROSSER bzw. GROSSER und BETKE (2). Sie untersuchten 16 Kinder mit Tetanie und fanden in 12 Fällen keine Veränderungen und nur in 4 Fällen Blutungen, oft unbedeutende. Andererseits aber fanden sie unter 25 Vergleichskindern unter einem Jahr ohne Tetanie auch bei 10 Blutungen oder Blutpigment. Untersuchungen, ob normale Nervenerregbarkeit bestand, wurden in diesen letzteren Fällen allerdings nicht stets vorgenommen, wie GROSSER-BETKE (2) selbst angeben und auch FREUND (s. auch THOMAS) hervorhebt. Zur Erklärung der Blutungen ziehen GROSSER-BETKE (2) vor allem entzündliche Vorgänge heran. KOOPMAN fand unter 36 Kindern bei 5, ohne daß Tetanie bestand, (und ähnlich bei 3 Erwachsenen) Blutungen bzw. deren Reste in den Epithelkörperchen. Am wichtigsten erscheint hier die neue Arbeit von HARTWICH, einem Schüler EUGEN FRÄNKELS. Er untersuchte zunächst 12 Fälle von Kindertetanie bzw. galvanischer Übererregbarkeit. Mit Ausnahme von 2 Fällen waren alle Kinder älter als 1 Jahr. Unter diesen 12 Fällen war bei einem mit angeborener Lues ein Zurückbleiben besonders von 3 Epithelkörperchen an Wachstum [s. oben auch HABERFELD (2)] zusammen mit Resten von Blutungen oder Ödem festzustellen, in einem anderen Falle eine frischere Blutung, in einem dritten große Blutungen in 2 Epithelkörperchen, wobei dies aber gerade hier wenig mit dem klinischen Befunde ausgesprochener Besserung zusammengeht. In den übrigen 9 Fällen aber bestanden keine Blutungen, Reste solcher oder sonstige histologische Veränderungen. Und insbesondere konnte HARTWICH die von HABERFELD (2) angenommenen Randherde heller Zellen bzw. deren Bedeutung für das appositionelle Wachstum nicht bestätigen und fand auch kein Zurückbleiben der Epithelkörperchen an Größe im Gegensatz zu HABERFELD (2). Die Blutungen bezieht auch HARTWICH, wenn es auch schwer sei, wie es ERDHEIM (4) getan, das Alter länger bestehender Blutungen bestimmen zu wollen, zum Teil auf Vorgänge während oder kurz nach der Geburt, in anderen Fällen aber auch auf später wirksame Momente, wie heftige Hustenstöße bei Keuchhusten u. dgl. Entzündungszeichen (Rundzellenherde), wie dies GROSSER-BETKE (2) als Ursache der Blutungen vermutet, fand HARTWICH nicht. Weiterhin erhob er nun aber bei zahlreichen anderen Kindern ohne klinische Anhaltspunkte für Spasmophilie ebenfalls den Befund teils frischerer, teils älterer Blutungen bzw. deren Reste. Und so zieht HARTWICH aus seinen Untersuchungen den Schluß: „bei der Tetanie und Spasmophilie der Kinder lassen sich in den meisten Fällen keine mit den Krämpfen in Zusammenhang zu bringende histologische Veränderungen in den Epithelkörperchen nachweisen“. Erwähnt sei, daß PEPERE (14) auch sein parathyreoidealthymisches Organ (s. o.) zur Erklärung der Tetanie heranzieht.

Gehen so die Anschauungen über die Tetanie der Kinder schon weit auseinander, so sind die anatomischen Unterlagen für die Tetanieformen der Erwachsenen noch außerordentlich viel spärlicher und im ganzen versagend.

Bei der Tetania gravidarum weisen die oben angeführten Tierversuche darauf hin, gerade hier das disponierende oder grundlegende Moment in einer mangelhaften Tätigkeit der Epithelkörperchen, das auslösende in der Schwangerschaft zu sehen. Auch sind Fälle bekannt, in denen nach Kropfentfernung (offenbar infolge Verletzung oder gar Entfernung einzelner Epithelkörperchen) erst zur Zeit späterer Schwangerschaft Tetanie eintrat (z. B. DIENST, MEINERT oder v. BECK, in letzterem Falle trotz Epithelkörperchentransplantation mit aber nur vorüber-

gehendem Erfolg), Fälle also, die man als Tetania parathyreopriva gravidarum bezeichnen kann. Bemerkenswert ist hier der Bericht von BORCHERS über eine Tetanie nach Kropfoperation, die nach Transplantation „heilte“, während gegen Ende einer Schwangerschaft später wieder Tetanie auftrat, die nach Einleitung der Frühgeburt wiederum aufhörte. In einem Falle von W. A. MÜLLER von Tetanie nach Kropfoperation verschwand diese nach mehrfachen Epithelkörpercheneinpflanzungen, zur Zeit der Menses aber traten immer wieder ganz leichte Krämpfe auf. Verallgemeinernde Schlüsse für die Spontan-tetanie der Schwangeren bzw. für die „Maternitätstetanie“ (bei Schwangeren, nach der Geburt, während der Laktation, aber auch bei Menstruation) sind denn auch öfters gezogen worden. Anatomischer Untergrund aber liegt sehr wenig vor. HABERFELD (2) fand bei einem Falle von typischer Schwangerschaftstetanie in 2 Epithelkörperchen größere Narben mit Parenchymschwund in der Umgebung unter Bildung kleiner Zysten, im dritten Epithelkörperchen Rundzellenherde und im vierten ganz atrophische, zum Teil ganz zusammengefallene Läppchen, also in allen 4 Epithelkörperchen mehr oder weniger schwere Veränderungen, die eine Tätigkeitsherabsetzung der Organe wohl erklären könnten. KEHRER fand bei einer Tetania gravidarum nur 1 Epithelkörperchen und dies durch eine Blutung teilweise zerstört. Man kann sich hier gut die Blutung als sekundär vorstellen und so auch das Nichtauffinden der anderen Epithelkörperchen erklären. Auch bei den anderen Formen der Tetanie Erwachsener liegen nur ganz wenige anatomische Erfahrungen vor, am meisten noch bei der gastrischen Form bzw. der ähnlichen bei Darmstörungen. Auch hier hatte HABERFELD (2) tatsächliche Befunde. Bei einem 21jährigen Mann fand er außer Amyloid die schon erwähnte hydropische Degeneration der Hauptzellen mit Bildung kleiner Erweichungsherde, ferner entzündliche Herde um die Venen und auch sonst im Bindegewebe, darunter auch Plasmazellen, so daß alle 4 Epithelkörperchen verändert waren. Weiterhin fand er in einem Falle von Typhus mit Tetanie auffallend kleine Epithelkörperchen ohne sonstige Veränderungen, und ähnlich in einem Falle im Anschluß an Pyloruskarzinom, in dem mindestens die beiden oberen Epithelkörperchen sehr klein waren und die beiden unteren zudem kleine Narben aufwiesen. PRÖSCHER und DILLER fanden in einem ähnlichen Falle bei einem 26jährigen Alkoholiker schon ältere Blutungen in den Epithelkörperchen, die angeblich Atrophie und so Insuffizienz der Drüsen bewirkt hatten, CORDIER bei einem 51jährigen Manne, der an chronischer Diarrhöe mit Tetanie litt, eine Blutung zwischen Schilddrüse und Luftröhre, welche die rechten Epithelkörperchen zerstört hatte, während die linken ebenfalls kleine Blutungen aufwiesen. WIRTH will in 3 Fällen Narben, Rundzellenherde, Degenerationen und Atrophie gesehen haben. MAC CALLUM dagegen fand in seinem Falle die Epithelkörperchen sogar groß und mit reichlichen oxyphilen Zellen durchsetzt, ferner zahlreiche Mitosen, und er denkt an Hyperplasie, die er auf bei der Tetanie erhöhte Ansprüche und so verursachte vermehrte Sekretion bezieht. Auf der anderen Seite stehen völlig versagende Befunde von ERDHEIM (mehrere Fälle), KINNICUTT, KÖNIGSTEIN, HARTWICH.

Überschauen wir die Befunde bei Tetanie, besonders bei Kindertetanie, so sehen wir, wie verschieden diese und die aus ihnen gezogenen Schlüsse sind. Psychologisch erscheint es erwähnenswert, daß nach der Erkenntnis der Tetania parathyreopriva bei Tieren und Menschen das Auffinden von Veränderungen bei Untersuchung der Epithelkörperchen in anderen Tetanieformen gewissermaßen ein Motiv war, und ferner daß die Hauptarbeiten mit ergebnisreichen Befunden derselben Arbeitsstätte entstammen, denn auch die sehr schönen Untersuchungen von YANASE und HABERFELD entstanden unter ERDHEIMS Leitung. Aber es scheint alles zusammen-

genommen doch unzweifelhaft, daß bestimmte Hinweise auf Veränderungen der Epithelkörperchen gerade durch diese Arbeiten aufgedeckt sind. Daß auch Blutungen sonst vorkommen, und andererseits solche bei Tetanie (der Säuglinge) auch vermißt werden, spricht nicht unbedingt gegen einen Zusammenhang. Eine unmittelbare Gleichsetzung oder Bezugnahme auf die Epithelkörperchenveränderungen als einzige Ursache nehmen ja die Wiener Forscher auch keineswegs an. Wir müssen den ganzen Zusammenhang der Tätigkeit der endokrinen Drüsen und ihrer Beziehungen untereinander, zum Nervensystem und vor allem zu den feinsten Stoffwechselverhältnissen in Betracht ziehen. Nicht einfach sich stets gleichbleibende anatomische Veränderungen der Epithelkörperchen sind so wohl zu verstehen. Letztere sind nicht die Ursache, sondern nur eine und vor allem nur eine im disponierend-konstitutionellen Sinne. In dieser Einschränkung aber sind die Veränderungen der Epithelkörperchen und vor allem Blutungen, die zumeist mit dem Geburtsakt in Zusammenhang stehen (was ja an Befunde im Gehirn erinnert, die jetzt als häufig mit Geburtsverletzungen in Zusammenhang stehend angenommen werden), von größter Bedeutung. Mit ERDHEIM und seinen Nachfolgern sind also die Epithelkörperchenveränderungen im Sinne einer relativen Insuffizienz für die spasmophile Bereitschaft heranzuziehen; als direkt bewirkender Faktor, und oft augenfälliger, sind andere Momente maßgebend, die mit dem Gesamtstoffwechsel in Verbindung stehen und erhöhte Anforderungen an die Epithelkörperchen stellen, wie wir uns auch der letzteren — wohl entgiftende — Funktion vorstellen mögen. Auf solche Momente weist ja das Auftreten der Tetanie zur Zeit von Schwangerschaft und Laktation oder bei Magen-Darmstörungen usw. hin, ferner ihr Erscheinen bei Kindern unter bestimmten Ernährungsbedingungen (Kuhmilch) und in bestimmten Monaten (Höhepunkt oft im März), endlich örtliche Verschiedenheiten (am häufigsten in Wien und Heidelberg) u. dgl. m. Auf jeden Fall ist das nicht regelmäßige zeitliche und quantitative Zusammentreffen von Tetanie einerseits, Epithelkörperchenveränderungen andererseits kein Grund, in den Epithelkörperchen bzw. deren relativer Insuffizienz nicht doch einen und den grundlegenden Faktor zu sehen. Daß gerade bei der Kindertetanie die Blutungen meist auf die Zeit der Geburt zurückzugehen scheinen, die tetanischen Krankheitserscheinungen aber erst mindestens einige Monate später auftreten, führt ESCHERICH (4) darauf zurück, daß das Zentralnervensystem der Neugeborenen noch zu unempfindlich sei, wie dies THIEMICH, SOLTMANN, WESTPHAL, PANETH, PEXA feststellten. Dies mag nach manchen Auffassungen mit dessen zunächst hohem Kalziumgehalt zusammenhängen, denn nach QUEST (1) ist der Kalkgehalt des Zentralnervensystems beim Neugeborenen sehr hoch und nimmt dann gerade in den ersten Monaten beträchtlich (nach COHN in der letzten Fötalperiode und dann besonders im ersten halben Lebensjahr), dann langsamer ab, was auch NOVI bestätigte, und dementsprechend ist beim Neugeborenen die Erregbarkeit von der Hirnrinde aus sehr gering (s. auch im letzten Kapitel). IVERSEN (1) nimmt an, daß die Tätigkeit der Epithelkörperchen erst einige Monate nach der Geburt beginne, was THOMAS als unbewiesen bezeichnet. Wir müssen zugeben, daß wir über die Funktion der Epithelkörperchen in verschiedenen Lebensaltern noch gar nichts Tatsächliches wissen. Aber hinzuweisen ist auf die histologischen Unterschiede des Epithelkörperbaues beim Neugeborenen, dann beim Kinde und erst recht im späteren Leben. Dem mögen auch verschiedene Tätigkeitszustände oder deren Auswirkungen entsprechen. In diesem Sinne scheint es mir auch bemerkenswert, daß der Fettgehalt der Epithelkörperchenepithelien auch erst etwa mit dem 4. Lebensmonat beginnt, also zur Zeit, zu der die gewöhnliche Tetanie meist auch frühestens aufzutreten

pflegt, und dann allmählich stärker wird, worin man in der Tat einen Hinweis auf jetzt erst einsetzende oder wenigstens sich verstärkende Inanspruchnahme und Tätigkeit des Organes sehen könnte. Auffallend ist auch auf jeden Fall und bemerkenswert, daß die Tatsache, daß die Tetanie bzw. mehr allgemein Spasmophilie besonders beim Säugling auftritt, mit den Erfahrungen zusammentrifft, daß die Tetania parathyreopriva bei den meisten Tieren viel heftiger und regelmäßiger bei jungen als bei alten Tieren einsetzt.

Von der Tetanie ausgehend hat man nun auch andere Formen krampfhafter Zustände mit Epithelkörperchenausfall in Zusammenhang zu bringen versucht, doch entsprang dies mehr spekulativen Vorstellungen, und der tatsächliche anatomische Untergrund ist hier noch weit geringer als bei der Tetanie. Ja es spricht hier eigentlich alles gegen einen Zusammenhang. In erster Linie zu nennen wäre die Eklampsie, auf die schon VASSALE (7, 2, 3, 4) auf Grund seiner Erfahrungen bei trächtigen Tieren hinwies. Doch handelt es sich hiervielfach, ja wohl zumeist, um Verwechslung zwischen Eklampsie und Tetanie. VASSALE (7) glaubte auch beim Menschen in Fällen von Eklampsie Veränderungen der Epithelkörperchen und eine Minderzahl solcher festgestellt zu haben. Ihm folgten zunächst besonders einige italienische Forscher. So ALBERTONI oder PEPERE. Letzterer will in 3 Eklampsiefällen nur je 2 Epithelkörperchen, in einem 4. Falle eine zystische Degeneration gesehen haben und vor allem in 5 unter seinen 8 Fällen eine Verminderung der oxyphilen Zellen, verglichen mit sonstigen Schwangerschaften. ZANFROGNINI (3) glaubt auch in 2 Fällen nur 2, und zwar sehr kleine Epithelkörperchen und in einem auch sehr spärliche oxyphile Zellen gefunden zu haben. Auch SEITZ (1) gibt (außer regelmäßiger starker Stauung) eine Verringerung der oxyphilen Zellen und des Kolloids bei Eklampsie im Gegensatz zu Gesunden und besonders Schwangeren, bei denen er und andere beides ja reichlich fanden, an. Aber im Gegensatz zu den italienischen Autoren hält er seine Befunde für sekundäre nicht verursachende. Gerade umgekehrt fand ALLEGRI bei 4 Eklampsischen zahlreiche oxyphile Zellen und viel Kolloid. Alle diese Beobachtungen sagen nun sehr wenig aus und lassen vor allem keine Schlüsse ursächlicher Natur, wie sie einige italienische Autoren gezogen haben, zu. Das Nichtfinden eines Teiles der Epithelkörperchen bedeutet aus den öfters genannten Gründen wenig — in je einem Falle von Eklampsie fanden PEPERE (4) und SOLI deren sogar 5 —, die Zahl der oxyphilen Zellen und die Menge des Kolloids gar ist (bei Erwachsenen) viel zu schwankend, um darauf fußen zu können. Und so haben denn auch fast alle späteren Untersucher bei Eklampsie keinerlei Befunde erheben können. So ERDHEIM (8) in 4 Fällen (die Hyperämie hält auch er für die Folge der Anfälle); in einem Falle fand er sogar Hyperplasie mit starker Vermehrung der oxyphilen Zellen. Er weist auf die Unterschiede zwischen Tetanie und Eklampsie hin und lehnt jede Epithelkörperchentheorie für letztere ab. Ähnlich STRADA, MÖLLER, FOSSATI, PLAZOTTA, SOLI (der selbst 7 Fälle untersuchte und die bis dahin bekannten 30 Fälle von Eklampsie mit Epithelkörperchenuntersuchung übersichtlich tabellarisch zusammenstellt) und neuerdings HARTWICH. Hatte VASSALE (6) zur Begründung seiner Theorie auch die angeblich guten Erfolge seines Parathyreoidins bei Eklampsie herangezogen, was von seiten einer Reihe von Forschern Bestätigung fand [ZANFROGNINI (2), STRADIVARI, BRUN (1, 2), VICARELLI, MICHELAZZI u. a.] so berichten auch andere später hier über Mißerfolge, wie MANGIAGALLI, PESTALOZZA, PINZANI und RESINELLI und vor allem SEITZ (1). Nach alledem fehlt für die Beziehung der Eklampsie auf Epithelkörperchenveränderungen jeder anatomische oder sonstige Untergrund.

Weiterhin zu nennen wäre die Chorea minor. HABERFELD (2) hat 2 Fälle beschrieben. In einem fand er in einem Epithelkörperchen eine ganz frische Blutung, im zweiten hochgradige Stauung mit Druck auf die Zellen, durch den bestehenden Herzklappenfehler hinreichend erklärt. HABERFELD ist kritisch genug, die Chorea nicht von den Epithelkörperchenveränderungen abhängig zu denken; aber ob er auch so verfahren wäre, wenn statt dessen Tetanie bestanden hätte? SIMONINI fand in 3 Fällen von Chorea „volgare“ die Epithelkörperchen atrophisch oder verändert, ZIBORDI untersuchte einen Fall derselben Erkrankung und fand neben einem Kropf nur 2, und zwar an oxyphilen Zellen arme Epithelkörperchen. RUDINGER (2), der die Unterschiede zwischen Tetanie und Chorea betont, hebt hervor, daß letztere mit den Epithelkörperchen nichts zu tun hat. HARTWICH, welcher ebenfalls Gelegenheit hatte, 2 Fälle von Chorea minor zu untersuchen, fand in einem Falle Reste von Blutungen, in einem anderen alle 4 Epithelkörperchen auch histologisch ganz dem gewöhnlichen Bilde entsprechend. Auch er leugnet, daß Veränderungen der Epithelkörperchen der Chorea zugrunde lägen. Auch ich habe in einem Falle von Chorea keinerlei Veränderungen an den Epithelkörperchen gefunden. Hier sei noch kurz erwähnt, daß FUCHS (2, 3, 4) die mit der Epithelkörperchentätigkeit in Zusammenhang gebrachte Guanidinvergiftung (s. im letzten Abschnitt) auf Grund seiner Tierversuche im Sinne einer choreaartigen Erkrankung deutet.

Schon 1904 stellte LUNDBORG eine Epithelkörperchentheorie für eine ganze Reihe von Krankheiten, die als „motorische Neurosen“ zusammengefaßt werden, auf. Nach ihm sollen außer der Tetanie auch die Myotonia congenita (THOMSENSche Krankheit, die auch öfters mit der Tetanie zusammen auftritt), die Myoklonie und die Paralysis agitans auf Insuffizienz der Epithelkörperchen beruhen, und es soll sich besonders bei der letztgenannten Erkrankung um einen „chronischen progressiven Hypoparathyreoidismus“ handeln. Umgekehrt sollen dann die Myotonia periodica und die Myasthenia gravis pseudo-paralytica auf eine Dys- bzw. Hyperfunktion der Epithelkörperchen zu beziehen sein. Letztere seien ein die ungestörte Nerven-Muskeltätigkeit kontrollierendes Organ, dessen Störung in verschiedenen Richtungen sich in jenen Erkrankungen äußere. LUNDBORG stellt alles dies, d. h. Hypofunktion und Hyper- bzw. Dysfunktion für Schilddrüse einerseits, Epithelkörperchen andererseits, in einem anscheinend sehr einfachen Schema zusammen. Aber alles beruht nur auf Annahme, auf hypothetischen Verstellungen. Anatomische Unterlagen haben durch Untersuchung einschlägiger Fälle nicht gewonnen werden können.

Einige Fälle von Myasthenia gravis, bei der auch CHVOSTEK (3) klinisch eine ähnliche Annahme wie LUNDBORG machte, konnten untersucht werden. HABERFELD (2) fand in 2 Fällen makroskopisch und mikroskopisch die Epithelkörperchen völlig unverändert. Auch weist er darauf hin, daß man schon mehrfach Hyperplasien der Epithelkörperchen, aber ohne derartige Krankheitsbilder, gefunden habe. Und im gleichen Sinn betont auch BIEDL (5), daß nach Einpflanzung fremder Epithelkörperchen in die Milz, nach der eine Zeitlang wenigstens ein Zustand von Hyperparathyreosis bestände — was nach den Versuchen von PEPERE sowie MINKIEWITSCH allerdings sehr zweifelhaft erscheint — er bei Hunden und ebenso BING (2) bei den Rattenversuchen ISELINS (1) (wie er in der Aussprache zu diesen bemerkt) nie irgendwelche Spuren charakteristischer myasthenischer Reaktionen beobachtet haben.

Heftig umstritten dagegen war die Vorstellung LUNDBORGS eine Zeitlang für die Paralysis agitans, bei der auch, unabhängig von LUNDBORG, BERKELEY (1) die Vermutung, die Erkrankung möchte auf Insuffizienz der Epithelkörperchen beruhen, ausgesprochen hatte. BERKELEY (1—6) stützt sich dabei — außer

einem angeblich histologisch positiven Befund — in mehreren Arbeiten von 1905 bis 1916 besonders auch auf die günstigen Heilerfolge mit Epithelkörperchensubstanz bzw. dem Nukleoproteid (BEEBE) der Epithelkörperchen in zahlreichen Fällen von PARKINSONScher Krankheit, welche auch ALQUIER (4, 5) beobachtete, und von denen sich auch BIEDL (5) überzeugen konnte. Andere aber berichteten über keine solchen Erfolge, so QUADRI oder PARHON und GOLDSTEIN, und ROUSSY-CLUNET (2) sogar über ungünstige Beeinflussung. An die angeblich guten jüngsten Erfolge bei derselben Erkrankung, die mit Einpflanzung von Epithelkörperchen erzielt sein sollten und deren baldige Zurückweisung soll hier nur erinnert werden. Gerade Fälle von Paralysis agitans konnten nun aber auch anatomisch untersucht werden. CAMP fand in 2 Fällen starke Fettinfiltration und einmal Kolloid, was er nach WELSH als Degeneration deuten möchte; ALQUIER (4, 5) sah recht unterschiedliches Verhalten, im übrigen ist die kurze Beschreibung seiner Befunde nicht sehr klar. Größeres Aufsehen machte die Abhandlung von ROUSSY und CLUNET (2), welche sich auf 4 klinisch sichere Fälle stützen konnten. Sie fanden in allen Fällen große Epithelkörperchen (aber in einem Teil der Fälle war nur 1 Epithelkörperchen oder mehrere groß, andere klein) mit wenig Fettgewebe in den Drüsen, vor allem aber mit sehr vielen oxyphilen Zellen und viel Kolloid, einmal auch leichte Sklerose. Gestützt auf von ihnen bestätigte Tierversuche PEPERES [s. oben] wollen nun diese Forscher in ihren Befunden eine „Hyperplasie pathologique“ sehen, also gerade das Umgekehrte wie der Hypothese von LUNDBORG-BERKELEY entspräche, was sie auch betonen. „Bedeutende Vergrößerung“ im Sinne einer Hyperplasie nimmt auch GJESTLAND in seinem Falle von Paralysis agitans an; hier waren alle Epithelkörperchen vergrößert, das größte maß 4:1 cm. Mikroskopisch bestanden keine Veränderungen. Ob die Vergrößerung der Drüsen mit der Erkrankung im Zusammenhang stand, beurteilt GJESTLAND mit Recht als unsicher. Liest man nun aber die Beschreibungen von ROUSSY und CLUNET (2) und betrachtet vor allem ihre sehr guten Abbildungen, so entspricht alles völlig dem Normalen, wenn auch die oxyphilen Zellen in etwas größeren Mengen als gewöhnlich vorhanden waren; doch findet man dies ja auch häufiger sonst, besonders wenn man bedenkt, daß die Fälle der französischen Forscher in einem Alter zwischen 50 und 79 Jahren standen. Dies wurde auch bald eingewandt, und so kamen denn auch Nachuntersucher bei der Paralysis agitans zu keinen Ergebnissen. So ERDHEIM, der bei 2 alten Leuten, die mit der Krankheit behaftet waren, eben dem Alter entsprechend viele oxyphile Zellen und Kolloid fand, dagegen bei einem erst 30jährigen nur spärlich. Zu einem völlig negativen Ergebnis kamen auch R. L. THOMPSON (1, 2) (auf Grund von 9 untersuchten Fällen), PARHON und GOLDSTEIN, MARAÑON, BLÜWSTEIN und ebenso die neuesten Untersucher KOOPMANN (an der Hand von 6 Fällen) und HARTWICH (auf Grund von zwei). GREENWALD (5) betrachtet auch die von ihm bei Paralysis agitans-Erkrankten vermißte Erhöhung des säurelöslichen Phosphors im Serum (im Gegensatz zu Tetanie s. u.) als gegen einen Zusammenhang der Erkrankung mit den Epithelkörperchen sprechend.

Ich will hier eine eigene, mich anfänglich irreführende Beobachtung erwähnen. Als die Frage der Epithelkörperchenhyperplasie bei Paralysis agitans von ROUSSY-CLUNET (2) angeschnitten war, fand ich bei der Sektion einer solchen in der Gegend eines unteren Epithelkörperchens neben anderen normalen ein über haselnußgroßes der Kapsel der Schilddrüse außen, von ihr völlig getrennt, anliegendes Gebilde. Es wurde bei der Leichenöffnung für ein hyperplastisches Epithelkörperchen bzw. Adenom eines solchen gehalten. Die mikroskopische Untersuchung zeigte aber, daß ein verlagertes Schilddrüsenteil vorlag, und kein Epithelkörperchen, welche selbst Veränderungen nicht aufwiesen.

Überschaut man alle Untersuchungen und zieht man in Betracht, daß es sich zumeist bei der Erkrankung um alte Leute handelt, so sind wirkliche Veränderungen der Epithelkörperchen bei Paralysis agitans eigentlich niemals gefunden worden und jeder Zusammenhang ist anatomisch unbegründet.

Erwähnt sei, daß GUIZZETTI (2), wenn auch mit aller Vorsicht, auch daran dachte, den Tetanus traumaticus, bei dem er in den 3 oben schon erwähnten Fällen entzündliche Veränderungen in den Epithelkörperchen gesehen zu haben glaubt, hiermit in Zusammenhang zu bringen. Er selbst hatte dann in einem weiteren untersuchten Fall ein ebenso negatives Resultat, wie auch THOMPSON, ERDHEIM und MÖLLER. SCHALL fand unter 5 Fällen von Tetanus einmal stärkere, einmal geringe Blutungen in den Epithelkörperchen, die als Folgeerscheinung aufzufassen sind. Auch an Beziehungen der Epilepsie zu den Epithelkörperchen hat man gedacht (schon JEANDELIZE, dann VASSALE). CLAUDE und SCHMIERGELD fanden in einem Falle ein „Adenom“ eines Epithelkörperchens mit zahlreichen oxyphilen Zellen, aber bei einem 85jährigen Mann, ferner in manchen Fällen kleine Blutungen und einmal Thrombose mit völligem Absterben eines Epithelkörperchens (zitiert nach COTONI). Einen Zusammenhang von Epithelkörperchenveränderungen mit Epilepsie konnte aber ERDHEIM auf Grund anatomischer Untersuchungen zurückweisen.

Wir sehen, daß man von der Tetanie ausgehend aber ohne jeden anatomischen Untergrund die verschiedensten Krankheitsbilder zu Unrecht auf mangelhafte Tätigkeit oder Überleistung der Epithelkörperchen zu beziehen versucht hat.

Gingen die tatsächlichen Befunde bei der Tetanie hauptsächlich von Blutungen aus und ist hier Mangel an Epithelkörperchentätigkeit anzunehmen, so gibt es eine andere Gruppe von Krankheiten, und zwar des Knochen-systems, bei denen umgekehrt in auffällig großer Zahl hyperplastische Zustände der Epithelkörperchen gefunden wurden. Zunächst wurden aber eine Anzahl solcher Fälle bzw. von Adenomen der Epithelkörperchen, zumeist vor der Zeit des Bekanntwerdens derartiger Zusammenhänge, unabhängig von Erkrankungen des Skelettsystems festgestellt, und von ihnen soll zuerst die Rede sein.

Die erste Beobachtung einer Epithelkörperchengeschwulst stammt wohl von DE SANTI (1900). Er fand bei einer Operation neben der Schilddrüse eine trotz schnellen Wachstums als Adenom betrachtete große Geschwulst eines Epithelkörperchens, die sich histologisch als „unschuldig“ erwiesen haben soll. Doch besteht die Beschreibung nur in einem kurzen Satz, so daß sich mit diesem Falle nicht viel anfangen läßt. Ebenfalls um einen Operationsbefund handelt es sich bei dem von BENJAMINS beschriebenen kindskopfgroßen Tumor, der in der Schilddrüse saß und bindegewebig abgekapselt war; in dieser Kapsel fand sich noch völlig getrennt ein normales Epithelkörperchen. Die Geschwulstbestandteile, besonders der Randteile, glichen den Zellen der Epithelkörperchen, sie standen vielfach palisadenartig, auch fanden sich kleine Kolloidmassen zwischen den Zellen. BENJAMINS „neigt“ daher dazu, die Geschwulst von Epithelkörperchen abzuleiten. Sie rezidierte, machte aber histologisch keinen sehr bösartigen Eindruck. Wohl der erste völlig einwandfreie Fall wurde von ERDHEIM (2) mitgeteilt. Es war ein Zufälligkeitsbefund bei einem 18jährigen Mann. Das Gebilde maß 2,5:1,5:1,5 cm und bestand zum Teil aus typischem Epithelkörperchengewebe auch mit oxyphilen Zellen, sodann aus höheren, balkig, zum Teil palisadenförmig, angeordneten Zellen, welche weniger Fett enthielten, und in welche das erstgenannte Epithelkörperchengewebe unmittelbar überging. Die Geschwulst wird als Adenom angesprochen, doch ist nicht auszuschließen, da

sich die anderen Epithelkörperchen nicht fanden, daß es sich zunächst um Arbeitshypertrophie für diese handelte. Auch bestanden in diesem Falle Zeichen abgeheilter Rachitis, so daß ERDHEIM (9) später daran denkt, daß hier besser von Hyperplasie als von Adenom zu sprechen ist. Im Jahre 1905 wurden Epithelkörperchengeschwülste von FIORI, HULST, dessen Tumor im rechten Schilddrüsenlappen saß (und den ebenso wie den von BENJAMINS beschriebenen v. VEREBÉLY nicht als Epithelkörperchentumor bewiesen ansieht), sowie MAC CALLUM (3) beschrieben. Die Fälle von HULST und MAC CALLUM hatten etwa die Größenverhältnisse wie oben für den ERDHEIMschen angegeben. MAC CALLUM bezeichnet seinen Befund — hier lag die Geschwulst gesondert an Stelle eines Epithelkörperchens und war balkig aus den Hauptzellen entsprechenden Elementen mit einigen oxyphylen Zellen aufgebaut — als Adenom, betont aber auch, wie nahe er einer kompensatorischen oder regenerativen Hyperplasie steht. KEEN und FUNKE teilten eine durch Operation gewonnene Epithelkörperchengeschwulst mit, die sie als „Peritheliom“ bezeichnen, aber nicht weiter beschreiben, und die wohl eher dem Titel der Arbeit entsprechend von der Glandula carotica ausging. Weitere Fälle beschrieb wieder ERDHEIM (9). Während einige derselben Beziehungen zu Knochenerkrankungen hatten (s. u.), gehört ein Fall hierher, den auch WEICHSELBAUM auf dem Pathologentag 1906 vorstellte. Hier handelt es sich um ein Adenom — von 4,3 cm Längsdurchmesser — an Stelle des linken oberen Epithelkörperchens (während die 3 anderen normal gefunden wurden), welches auch wieder größtenteils aus den Hauptzellen gleichenden Elementen aber auch aus oxyphilen Zellen bestand und kleine Follikel aufwies. ERDHEIM (9) konnte weiterhin in 2 Fällen kleine Adenome feststellen, und die Unterscheidung von Hyperplasien soll hier eben wegen der noch kleinen Herde möglich gewesen sein. Es handelt sich um jugendliche, vom Hilus ausgehende, umschriebene Wucherungen (ERDHEIM spricht von fötalen Adenomen). Gerade in diesen Fällen fehlten alle Skelettveränderungen, im Gegensatz zu den anderen, hyperplastischen Wucherungen, von denen noch bei ihren Beziehungen zu Erkrankungen des Skelettsystems die Rede sein wird. Sehr genau beschrieben wurde eine teilweise aus Hauptzellen, zum großen Teil aber aus oxyphilen Zellen zusammengesetzte Epithelkörperchenvergrößerung von v. VEREBÉLY, die er als „Hyperplasia diffusa“ bezeichnet. In einem anderen Falle fand derselbe Untersucher in einem Epithelkörperchen einen Knoten mit besonderer Wachstumsenergie, den er Nodus hyperplasticus oder Hyperplasia nodularis nennt, und der offenbar den Wucherungsherden ERDHEIMs, von denen noch die Rede sein wird, entspricht. THOMPSON und HARRIS beschrieben einen 15:10:6 cm messenden, operativ entfernten, wohl vom Epithelkörperchen ausgehenden Tumor. GUSSIO fand eine mandarinengroße als Epithelkörperchentumor gedeutete Geschwulst am Hals bei einer Frau zwei Monate nach einer Geburt. In diesem Falle wie in dem v. VEREBÉLYs enthielten die Zellen zumeist viel Glykogen. Sodann beschrieb MÖLLER 3 Epithelkörperchentumoren. Im ersten Falle waren die beiden oberen, besonders das linke, geschwulstartig vergrößert, die beiden unteren wurden nicht gefunden. Auch im zweiten Falle bestanden auf beiden Seiten Geschwülste der beiden oberen Epithelkörperchen (beiderseits Längsdurchmesser 4,5 cm). Mikroskopisch fanden sich fast nur große „helle“ Zellen. Im dritten Falle wurde einem Epithelkörperchen anhängend, aber scharf abgesetzt, ein Knoten gefunden, der fast nur aus oxyphilen Zellen bestand, so daß ihn MÖLLER als WELSHsche Struma der Epithelkörperchen bezeichnet. Eine starke Vergrößerung aller Epithelkörperchen beschrieb GJESTLAND bei einem alten Mann. Ein Epithelkörperchen maß 4:1 cm, ein zweites war haselnußgroß, ein drittes hatte die Größe einer Bohne und ein viertes die einer Erbse. Sie bestanden nur aus

Hauptzellen, die stark vakuolisiert waren. Der Fall ist schwer unterbringbar. Um echte Tumoren handelt es sich wohl sicher nicht. COTONI berichtet in



Abb. 28. Zystisch degeneriertes parathyreoideales Hauptzellen-Adenom ohne malazische Knochenkrankung. (Aus MARESCH: Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie. Bd. 19. 1916.)

seinem Sammelreferat aus dem Jahre 1909 noch, daß auch PEPERE Adenome bis zur Größe eines Apfels beschrieben habe. Auch die Mitteilungen der letzten

Jahre, wenn wir zunächst von geschwulstartigen Vergrößerungen mit Skelettveränderungen absehen, sind nicht zahlreich. HARBITZ beschrieb 2 Fälle von „Adenom“. Die Maße waren im einen Falle rechts 4:1 cm sowie ein erbsengroßes, links 2:2,5 und 1,2:1,0 cm; im zweiten Falle, der wohl eher als Tumor anzusprechen ist, 11—12: 5—6 cm, sowie ein erbsengroßes Epithelkörperchen; hier fand sich in der Kapsel ein Rest von Epithelkörperchengewebe. MARESCH (3) beschrieb einen Epithelkörperchentumor bei einem 69jährigen Mann, der, völlig abgekapselt, zwischen der linken Schilddrüsenhälfte und dem Ösophagus saß und 7:4:1,5 cm maß. Beiderseits fanden sich 2 obere Doppelepithelkörperchen sowie ein rechtes unteres, während das linke untere makroskopisch nicht gefunden wurde. In der Kapsel des Tumors nun fand sich noch ein kleines normales Epithelkörperchen, und MARESCH (3), der hervorhebt, daß hier eben keine Hyperplasie oder Hypertrophie, sondern ein echter Epithelkörperchentumor vorliegt, bezeichnet diesen als „zystisch degeneriertes parathyreoideales Hauptzellenadenom“ (s. Abb. 28). MARESCH (3) unterzucht die bisher beschriebenen Fälle einer kritischen Zusammenstellung. In denen von DE SANTI, BENJAMINS, HULST, HARBITZ wie in seinem eigenen Falle lagen zweifelhafte Tumoren vor; in diesem Sinne spricht ja auch der Befund getrennt gelegener Epithelkörperchenreste in den Fällen von BENJAMINS, HARBITZ und seinem eigenen. In den Fällen von MAC CALLUM (3), ERDHEIM, v. VEREBÉLY, MÖLLER dagegen fanden sich histologisch Bilder, die ganz den (gleich zu besprechenden) Wucherungsherden bei osteomalazischen Knochenprozessen gleichen [im Falle ERDHEIMS (2, 13) (s. o.) kommt nach dessen eigener Angabe auch eine abgelaufene Rachitis in Frage]; in diesen Fällen fehlen aber sonst genauere Mitteilungen über das Knöchensystem. Im eigenen Falle MARESCHS (3) war das genau untersuchte Knöchensystem völlig unverändert, und dieser gehört eben zu der ersten Gruppe, zu den wirklichen Adenomen, ohne Skelettveränderungen (s. auch ERDHEIM). STRAUCH schließt sich neuestens ERDHEIM-MARESCH an und unterscheidet auch zwischen richtigen Adenomen, die er zu den „dysontogenetischen“ Geschwülsten rechnet und den mit Knochenkrankungen einhergehenden reaktiven Geschwülsten „hyperplaseogener“ Natur. Der Name „Hyperthyroidom“ für letztere wird allerdings hoffentlich wenige Anwender finden. Endlich sei ein von BERGSTRAND mitgeteilter Fall erwähnt. Hier sind die Gewichte der Epithelkörperchen angegeben, das linke obere wog 400 mg, das rechte obere 145 mg, die unteren 80 bzw. 40 mg. Die Zellen bildeten oft Follikel zum Teil mit Kolloid. Das Knöchensystem soll unverändert gewesen sein. Es handelte sich aber wohl um Hypertrophie, keinen Tumor.

Eine scharfe Abgrenzung echter Tumoren von geschwulstartigen Hyperplasien ist ja nun hier ebenso fast unmöglich wie sonst, und die Epithelkörperchen teilen diese Schwierigkeit gerade auch mit den anderen Drüsen mit innerer Sekretion (Schilddrüse, Nebenniere, Hypophyse). Man spricht von Adenom, Hypertrophie, bzw. Hyperplasie und Struma ohne scharfe Unterscheidung, oder bei dem einen Organ wendet man mehr gewohnheitsgemäß diese, bei dem anderen jene Bezeichnung an. Die Namen an sich, vor allem Hyperplasie oder Struma, sagen ja auch noch gar nichts über die Entstehung aus und sind zunächst (zum Teil absichtlich) unbestimmte Bezeichnungen ohne Vorwegnahme der noch umstrittenen Bildungsart. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Epithelkörperchen. Nur ein kleiner Teil der Vergrößerungen trägt wirklich neoplastischen Charakter, am deutlichsten wohl noch, wenn die Geschwulst scharf getrennt und ausgesprochen verschieden gebaut neben einem Epithelkörperchen sich findet, wie in einigen der obengenannten Fälle. Wir können hier gut von einem „Adenom“ sprechen. Erwähnt werden soll noch, daß TRAUTMANN (3) im rechten Schilddrüsenlappen eines Pferdes fünf hirsekorn- bis

haselnußgroße Gebilde fand, von denen vier aus Schilddrüsengewebe, das fünfte (kleinste) aber aus Epithelkörperchengewebe bestand. Er spricht von „thyreoparathyreogener Struma nodosa“. Von Karzinomen ist bisher nichts Sicheres bekannt geworden (s. auch unten). Dagegen wurde eine Gruppe bösartiger Geschwülste, die hier nur erwähnt werden soll und die sich in der Schilddrüse entfaltet, auch von Epithelkörperchengewebe abgeleitet. Sie sind zuerst von KOCHER und LANGHANS beschrieben, und von letzterem als „Parastrumen“ bezeichnet worden. Diese Geschwülste bestehen aus Zellen, welche den „wasserhellen“ Hauptzellen der Epithelkörperchen entsprechen sollen und stark glykogenhaltig sind, was JAEGER besonders als „pathognomonisch“ hervorhebt. Daß es aber auch Formen gibt, welche aus oxyphilen Zellen entsprechenden Elementen bestehen, hat ZEHBE gezeigt. Auch von an andere Stellen als in die Schilddrüse verlagertem Epithelkörperchengewebe sind derartige „Parastrumen“ abgeleitet worden [DE QUERVAIN, BÉRARD - ALAMARTINE (1)]. In diese Gruppe gehört vielleicht auch ein von PETIT beschriebener Fall von „Krebs der inneren Epithelkörperchen“ beim Hund mit Metastasen (s. TRAUTMANN).

Von den Adenomen der Epithelkörperchen nach Möglichkeit zu trennen sind nun aber die meisten Epithelkörperchenvergrößerungen, da diese keine selbständigen Geschwulstmerkmale tragen. Hier und da mag es sich hier um Ersatzwucherung für Mangel anderer Epithelkörperchen entsprechend den Tierversuchen handeln. Es wäre also eine Überbeanspruchung einer Minderzahl von Epithelkörperchen. Zu allermeist aber scheint eine Überbelastung anderer Art hier maßgebend, nämlich ein Zusammenhang mit Stoffwechsel- (speziell Kalkstoffwechsel-) Abartungen, deren Folge (nicht Ursache) dann die Epithelkörperchenhyperplasie ist. Zugunsten dieser Auffassung läßt sich auch anführen, daß, soweit sich dies morphologisch beurteilen läßt, hier zuweilen Zeichen besonderer Tätigkeit, die in den erstgenannten Adenomen fehlen, bestehen (mehr Kolloid, evtl. Mitosen u. dgl.). Ein Teil der oben aufgeführten „Tumoren“ gehört hierher, vor allem solche, die einer Zeit entstammen, als die besondere Aufmerksamkeit in solchen Fällen noch nicht auf das Skelettsystem gerichtet war. Und dadurch schränkt sich die Zahl der wirklichen Tumoren, d. h. Adenome, noch wesentlich ein. Sie sind offenbar sehr selten. Eine sichere Einteilung bzw. Abgrenzung wird erst möglich sein, wenn die pathologische Physiologie der Epithelkörperchen und damit die ursächlichen Gesichtspunkte weit klarer liegen.

Von dieser zweiten weit größeren Gruppe von Epithelkörperchenvergrößerungen bei Skelettveränderungen sei nunmehr die Rede. Eine gerade Linie von kleinsten, zuerst von ERDHEIM (9) beschriebenen, Wucherungsherden bis zu ansehnlichen Vergrößerungen der Epithelkörperchen läßt sich hier ziehen, und letztere kann man vielleicht am besten entsprechend denen der Schilddrüse und Nebenniere als „Struma parathyreoidea“ bezeichnen. Anfänglich waren sie Einzelbefunde zusammen mit Skelettanomalien, mit denen sie vermutungsweise in Zusammenhang gebracht wurden, wie in einer frühen Mitteilung von ASKANAZY (1) über einen solchen Befund bei einer Ostitis deformans (ohne osteoides Gewebe). Dann wurden umgekehrt bei den verschiedensten Formen osteomalazischer Prozesse, die ja jetzt vielfach nach v. RECKLINGHAUSEN in eine große Gruppe zusammengefaßt werden, gerade die Epithelkörperchen anatomisch untersucht und Vergrößerungen und Veränderungen an ihnen gefunden — oder auch nicht gefunden. Zuerst in Angriff genommen wurde die Rachitis. Waren doch schon von der Tetanie her Beziehungen zum Kalkstoffwechsel bekannt, und hatte doch besonders ERDHEIM (8, 10, 11, 12) zuerst bei Ratten Dentin- und dann auch Skelettveränderungen nach Epithelkörperchenentnahme nachgewiesen und so auf die Beziehungen der Epithel-

körperchen zum Kalkstoffwechsel und insbesondere Rachitis hingewiesen (alles Genauere s. oben). Auch das sehr häufige Zusammentreffen von Tetanie bzw. Spasmophilie mit Rachitis, auf das ELSÄSSER schon aufmerksam gemacht und das später von zahlreichen Klinikern betont wurde, unter denen nur KASSOWITZ, HECKER, SCHÜLLER, SAUER (1) (der unter 13 Fällen besonders von Spätrachitis 4mal manifeste, 6mal latente Tetanie fand) genannt seien, ferner die von FLEISCHMANN (2, 3) erhobenen Zahnbefunde bei Rachitis neben Tetanie mußten hier begleitend sein. Hier soll auch schon gestreift werden, daß auch Tetanie und Osteomalazie öfters zusammen auftreten [s. z. B. FRANK (1) und die große Statistik von JANUZEWSKA-BAJALUKA] und daß dasselbe auch für die sog. Hungerosteopathie gilt, wie dies SCHLESINGER (3) oder SAUER (2) angaben.

ERDHEIM (13) fand, wie erwähnt, mit Hilfe sehr genauer Messungen an der Hand von rekonstruierten Wachsmoellen bei der Rattenspontanrachitis die Epithelkörperchen (auch die überzähligen, die daher leichter zu finden waren) erheblich vergrößert und glaubte auch Einflüsse der Schwere und Dauer der Rachitis auf die Hyperplasien — die er von vornherein als Folge, nicht Ursache auffaßte — feststellen zu können. Auch die einzelnen Zellen der vergrößerten Epithelkörperchen waren hypertrophisch und wiesen zahlreichere Mitosen auf. Und sodann fand ERDHEIM (13) auch bei rachitischen Kindern die Epithelkörperchen verhältnismäßig groß und plump, wenn auch nicht so auffallend wie bei der Rattenschitis. SCHMORL (1, 2) fand bei Rachitis, auch tarda, die Epithelkörperchen unverändert. Auch die Untersuchungen der letzten Jahre ergaben wenig sichere Anhaltspunkte. RITTER, ein Schüler ASCHOFFS, beschrieb bei einem schwer rachitischen 2jährigen Kinde sämtliche Epithelkörperchen als wesentlich vergrößert (mindestens 3 auf etwa das Doppelte). Hiervon ausgehend untersuchte RITTER 10 weitere rachitische Kinder und 2 Erwachsene mit Zeichen von Rachitis, andererseits als Vergleich 15 Kinder und 8 Erwachsene ohne Rachitis. Nach den Untersuchungen RITTERS sollen die Epithelkörperchen der Kinder in der Regel vorwiegend aus den helleren Hauptzellen bestehen, bei Rachitis hingegen aus den dunklen Zellen; dazu komme starke Durchblutung, oft Ödem und evtl. Bindegewebsvermehrung (auf die auch schon ERDHEIM bei Rattenschitis hinwies). Bei schwerer und vor allem lange anhaltender Rachitis waren die Epithelkörperchen auch vergrößert, was mit beginnender Heilung zusammenzuhängen schien. Der Ernährungszustand war ohne Einfluß. KOOPMANN erwähnt nur kurz, daß er unter 6 untersuchten Fällen von Rachitis 3mal keine Veränderungen, 2mal feine Blutschatten, einmal vakuolisierte Zellen, also keine Veränderungen fand, die mit der Rachitis zusammenzuhängen schienen. Insbesondere tritt neuerdings HARTWICH den RITTERSchen Befunden auf Grund von 15 untersuchten rachitischen Kindern und 23 Vergleichsfällen entgegen. Bei genauem Messen fand auch er bei rachitischen höhere Zahlenwerte als bei sonstigen Kindern, wenn auch oft nur mit sehr geringem Unterschied, aber im Gegensatz zu RITTER sah er — und er stützt sich hier auf Serienschritte — die Zahl der dunklen und die der hellen Hauptzellen bei Kindern mit Rachitis ebenso wechselnd wie bei Kindern ohne Rachitis, und bei ersteren keineswegs ein Überwiegen der dunkleren Zellen. Auch war keine Bindegewebsvermehrung bei Rachitis vorhanden. In beiden Punkten kam NOODT zu denselben Ergebnissen.

Bei Rachitis liegen also anatomische Unterlagen für leichte Vergrößerung der Epithelkörperchen (s. auch Abb. 29), auf jeden Fall aber nicht für sonstige Veränderungen derselben vor. Ersteres ist vielleicht im Sinne einer Überbeanspruchung der Organe zu deuten, wovon noch bei der Osteomalazie die Rede sein wird, bei der die als Folge

aufzufassenden Epithelkörperchenhyperplasien, wie wir sehen werden, mehr hervortreten.

Bei einigen anderen Knochenerkrankungen der Kinder, die erst in einigen wenigen Fällen untersucht sind, zeigten die Epithelkörperchen keine anatomisch feststellbaren Veränderungen. Hierher gehört die MÖLLER-BARLOWSche Krankheit, bei der RITTER in 2 Fällen und ebenso HARTWICH in 2 sicheren Fällen keine pathologischen Befunde erheben konnten. Histologisch fanden sich die hellen Hauptzellen, und diese (auffallend großen) Zellen fand auch NOODT in den zwei von ihr untersuchten Fällen. Bei einem 7monatlichen Fötus mit Osteogenesis imperfecta fand RITTER die Epithelkörperchen relativ groß, histologisch aber wohl nicht verändert. Bei Chondrodystrophie dagegen erwiesen sich DIETRICH sowie seinem Schüler MARUM, ersterem bei einem

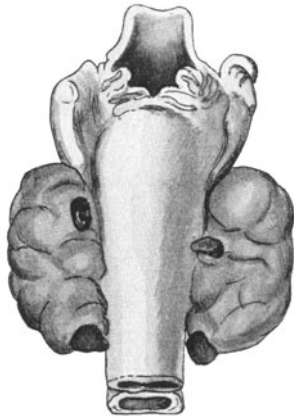


Abb. 29. Halsorgane bei schwerer Rachitis. Verhältnismäßig große Epithelkörperchen.

Neugeborenen, letzterem bei einer erwachsenen chondrodystrophischen Zwergin, die (in Minderzahl gefundenen) Epithelkörperchen als klein, unterentwickelt. Neuerdings beschreibt UKAI eine auf Hypoplasie des Gesamtorganismus bezogene Nanosomie, bei der das ganze endokrine System als Teilerscheinung des allgemeinen Zwergwuchses als unterentwickelt aufgefaßt wird, wobei auch die Epithelkörperchen sich in „etwas kindlichem Zustand“ befunden haben sollen (was aber nur aus Armut an oxyphilen Zellen und Kolloid bei dem erst 23jährigen Mann gefolgt wird).

Bei der Osteomalazie der Erwachsenen berichtete auch ERDHEIM (8, 9) zuerst über tatsächliche Befunde an den Epithelkörperchen. Zunächst fiel ihm in einem Falle bedeutende Vergrößerung dreier Epithelkörperchen auf und später berichtete er über eine größere Zahl untersuchter Fälle. Teilweise war wenn auch nur ein Epithelkörperchen außergewöhnlich groß, vor allem aber fanden sich in 5 von 6 Fällen allgemeine Hyperplasien oder hyperplastische Wucherungsherde, während nur ein verhältnismäßig kurzdauernder und mit Phosphor behandelter Fall solche nicht aufwies. Diese Wucherungsherde bestehen vor allem aus Hauptzellen, aber auch oxyphilen, und die die Herde zusammensetzenden Zellen zeichnen sich besonders dadurch aus, daß sie kaum Fettgranula enthalten (ERDHEIM betont die Notwendigkeit der Anwendung von Osmiumsäure). Später erhob ERDHEIM (9) die gleichen Befunde auch bei jugendlicher und bei ausgesprochener Altersosteomalazie. Von vorneherein betrachtete ERDHEIM diese hyperplastischen Vorgänge nicht etwa als die Ursache der Osteomalazie, sondern spricht sie als Folge gesteigerter Inanspruchnahme an und wies hiermit die wohl richtige Fährte. ERDHEIM denkt daran, daß hierbei vielleicht eine Substanz, welche den Knochenanbau hindert, in so reichlichem Maße gebildet wird, daß sie nicht von den Epithelkörperchen neutralisiert werden kann, und diese so daher hyperplasieren. Auf jeden Fall also wäre das Epithelkörperchenwachstum nicht Ursache, sondern Folge. Die ERDHEIMschen Befunde fanden Bestätigung. Zunächst fand SCHMORL (1) ein stark vergrößertes Epithelkörperchen in einem Falle von Osteomalazie, der, da er mit multiplen sog. melanotischen Geschwülsten vergesellschaftet war, noch unten erwähnt werden soll, während er in 3 anderen Fällen von einfacher Osteomalazie die Epithelkörperchen unverändert fand. STRADA (2) sah bei einer

Osteomalazie neben dem rechten unteren Epithelkörperchen (es fanden sich alle 4) ein stark vergrößertes (2,8:1,4:0,9 cm) Epithelkörperchen. Sein Bau wich wenig von dem der anderen Epithelkörperchen ab, auffallend war aber die große Armut an Fettkörnchen. BAUER (1) fand im rechten oberen Epithelkörperchen ein durch seine helle Farbe vom dunkleren Randgebiet sich abhebendes „Adenom“ von 0,5 cm Durchmesser. Es bestand aus atypisch aussehenden Hauptzellen, die fast kein Fett enthielten, und letzteres war auch mit Wucherungsherden im Sinne ERDHEIMS der Fall, die in den 3 anderen Epithelkörperchen bestanden. Weiterhin fand HOHLBAUM bei Osteomalazie eines der 4 Epithelkörperchen bedeutend vergrößert mit großen abgeschlossenen Haufen etwas größerer, auffallend fettarmer Zellen. Genaue Untersuchungen stammen von TODYO, einem Schüler SCHMORLS. Unter 7 Fällen von Osteomalazie zeigte nur einer, in dem nur 3 Epithelkörperchen untersucht werden konnten, keine Veränderungen, in einem weiteren Fall waren in 3 Epithelkörperchen und in den 5 übrigen in sämtlichen 4 Epithelkörperchen hyperplastische Vorgänge wahrzunehmen. Es fanden sich in ihnen Wucherungsherde, meist scharf abgesetzt, stets fest gefügt gebaut, deren Zellen kein oder wenig Fett enthielten. Sie schienen aus den Palissadenzellen bzw. Zellen mit Kernkomplexen (PETERSEN), Zellen, die TODYO wegen ihrer stärkeren Färbbarkeit chromatische Zellen nennt (s. o.), hervorzugehen, weshalb diese Zellen vielleicht als eine Art Ersatzzellen aufzufassen seien. Auch die oxyphilen Zellen können an den Wucherungsherden beteiligt sein. Nach ERDHEIM, STRADA und TODYO ist auch das Zwischenbindegewebe der jungen Wucherungsherde frei an Fett. TODYO erhob nun auch bei Alters-Osteoporose, bei der in 4 Fällen STRADA keine Veränderungen gefunden hatte, Befunde, und zwar zeigten unter 11 Fällen 3 hyperplastische Herde in allen gefundenen Epithelkörperchen, 1 Fall in 2 Epithelkörperchen und 4 in je nur einem solchen, während 3 Fälle frei von Wucherungsercheinungen waren. Zuweilen konnten auch bei knochengesunden Leuten ähnliche Wucherungsherde gesehen werden. Dies hatte zwar ERDHEIM (9) schon festgestellt, aber ihre geringere Größe und Zahl betont. TODYO, der solches unter 24 Kontrollfällen 4mal sah (auch MOLINEUS fand im SCHMORLSchen Institut dasselbe in 2 Fällen), fand aber hier die Wucherungsherde ebenso groß und ausgebildet wie bei Osteomalazie u. dgl. Im übrigen schließt er sich der ERDHEIMSchen Auffassung ganz an. BULL und HARBITZ fanden bei einer Osteomalazie einen gut walnußgroßen, gut abgekapselten Tumor des linken unteren Epithelkörperchens. SCHLAGENHAUEER (1) sah bei einer Osteomalazie, die teilweise mehr einer Ostitis fibrosa entsprach, ein pflaumengroßes Epithelkörperchen (4:3:1 cm) und in einem weiteren Falle von Osteomalazie ein solches (rechtes unteres) von 3:2:0,5 cm Größe. Mikroskopisch ergaben sich keine Besonderheiten. MARESCH (3) sah bei derselben Erkrankung das rechte obere Epithelkörperchen auch von besonderer Größe (3:2:0,9 cm), während das linke obere nicht, die unteren leicht vergrößert waren. Histologisch bestanden die von ERDHEIM gezeichneten Bilder, besonders die Fettarmut. Weiterhin erwähnt MARESCH (3), daß er in 8 Fällen an Alters-Osteomalazie und in 28 von Alters-Osteoporose die Epithelkörperchen makroskopisch wenigstens verhältnismäßig (im Vergleich zu dem Altersschwund der Organe) groß und mikroskopisch die ERDHEIMSchen Wucherungsherde gefunden habe, „die zumeist das Maß derartiger im Senium ja auch ohne Skelettaffektion vorkommender Veränderungen weit überschritten“. SCHICKELE fand ebenfalls bei Osteomalazie stark vergrößerte Epithelkörperchen und er stellte zusammen, daß unter 24 darauf untersuchten Fällen bei Osteomalazie 19mal die Epithelkörperchen als vergrößert beschrieben worden seien. Aus den letzten Jahren liegen noch mehrere genauere Arbeiten über diesen Gegenstand vor. RITTER fand in 3 Fällen von

Osteomalazie und einem von Alters-Osteoporose die Epithelkörperchen teils vergrößert teils vor allem mit Wucherungsherden, meist vom Hauptzellentyp, einmal auch aus oxyphilen Zellen bestehend, und deutet sie auch im Sinne ERDHEIMS. THOMAS fand unter 30 Osteomalaziefällen 6mal Vergrößerung der Epithelkörperchen, JOHANN sah bei der Erkrankung ein solches von 4,5 cm Länge. Weiterhin sei eine eingehend aus dem Braunschweiger pathologischen Institut von STRAUCH bei Osteomalazie beschriebene Geschwulst erwähnt, welche in der Form an eine Pflaume erinnerte und die Größe von 4,8:3,2:3,5 cm aufwies. Sie war abgekapselt, enthielt eine große, sowie kleinere Zysten und bestand aus Zellen, die zumeist den Hauptzellen entsprachen und zum Teil zu Bläschen mit Kolloid angeordnet waren, doch fanden sich auch oxyphile

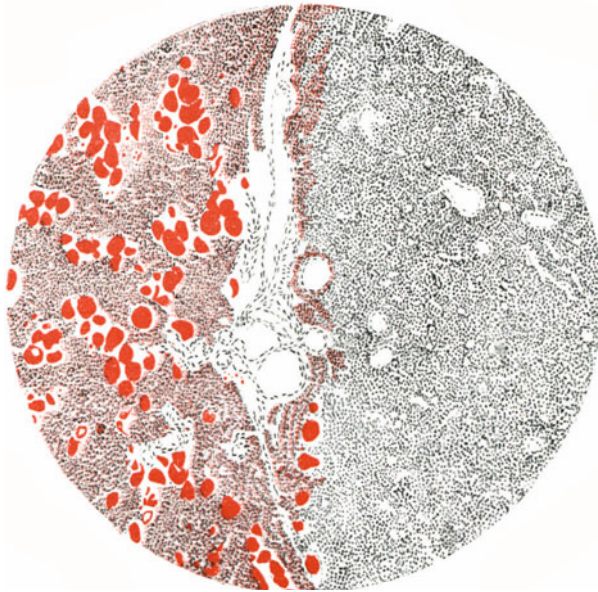


Abb. 30. Epithelkörperchen bei Osteomalazie. Links altes Epithelkörperchengewebe, rechts neugebildetes, frei von intrazellulärem Fett und Fettgewebe. (Scharlach R-Färbung.)

Zellen; auch war der größte Teil der Geschwulst sehr reich an Bindegewebe. Die anderen Epithelkörperchen konnten nicht gefunden werden. Und endlich hat gerade jüngst DANISCH (2) die Veränderungen der Epithelkörperchen besonders bei Altersosteoporose an einem größeren Vergleichsmaterial verfolgt. Er fand unter 47 senilen Personen bei 19 mit Osteoporose ausnahmslos — an Größe wechselnde — Wucherungsherde in einem oder mehreren Epithelkörperchen, auch stets Vergrößerung und Gewichtszunahme der Organe, 2 mal sogar richtige „Adenome“. Gelegentlich fand er die Wucherungsherde auch bei alten Leuten ohne nachweisbare Osteoporose. Die Herde bestehen aus Hauptzellwucherungen und sind arm an Lipoiden, enthalten solche aber doch (s. unten meine Beobachtung).

Ich hatte auch Gelegenheit, in einem schon länger bestehenden Fall von Osteomalazie einer Frau die Epithelkörperchen zu untersuchen. Ein Epithelkörperchen war etwas größer als gewöhnlich, die anderen nicht. Mikroskopisch nun zeigten zwei — besonders deutlich das makroskopisch schon als etwas

groß aufgefallene — ausgesprochene Wucherungsherde im Sinne ERDHEIMS. Ein etwa rundes, großes, scharf abgesetztes Zellgebiet fiel im Fettpräparat — Scharlach R-Färbung zeigt dies ganz deutlich — durch die völlige Fettfreiheit der Zellen (dunkle Hauptzellen) auf und war scharf gegen das übrige Gewebe abgesetzt. Im Hämatoxylin-Eosin oder van Gieson-Präparat fiel dies weit weniger auf; immerhin waren die Zellen größer, protoplasmareicher, auch die Kerne größer, und der ganze Bau fester gefügt als im übrigen Epithelkörperchen. Während nämlich das übrige Epithelkörperchen reichlich interstitielles Fettgewebe aufwies, fehlte solches in dem Wucherungsherd völlig (s. Abb. 30). Dadurch, war das Gefüge weit fester. Es stimmt dies ja auch vollständig mit der Auffassung dieser Herde als jugendliches Gewebe überein.

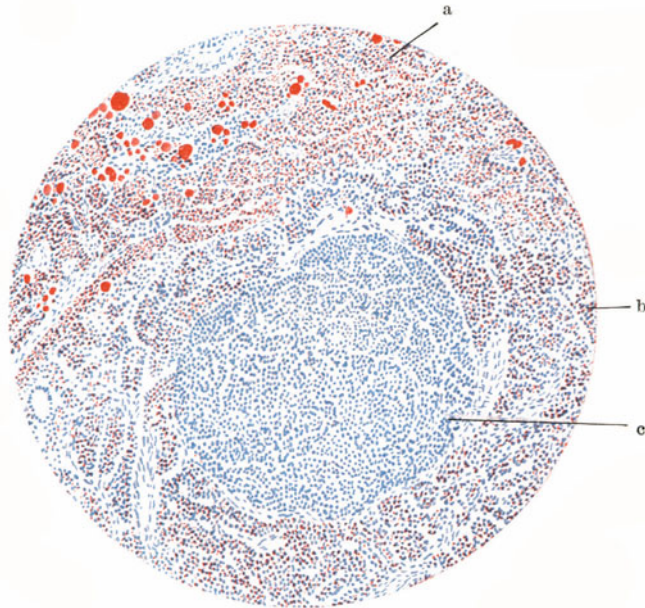


Abb. 31. Epithelkörperchen eines alten Menschen. Altes Epithelkörperchengewebe bei a. Neugebildeter Wucherungsherd bei b mit wenig intrazellulärem Fett, aber ohne interstitielles Fettgewebe; bei c ohne beides.

Unter zahlreichen Vergleichsuntersuchungen alter Leute — über 20 in einem Alter von über 70 Jahren — ohne wenigstens nachweisbare Skeletterkrankung fand ich nur in einem Falle, bei einer 73jährigen Person, auch einen ähnlichen Wucherungsherd, aber wesentlich kleiner als in dem obigen Falle. Hier ließ sich noch eine Zweiteilung dieses Herdes — der im ganzen wieder im Gegensatz zum übrigen Epithelkörperchen auch durch völligen Mangel an interstitiellem Fettgewebe auffiel — feststellen. Der äußere Teil nämlich enthielt zwar weit weniger Fett in den Epithelien als das umgebende Epithelkörperchengewebe, aber doch kleine Fettkörnchen in mittlerer Zahl; der innere Abschnitt aber, ein kleines rundes Gebiet, war völlig fettfrei und zeichnete sich wieder durch größere protoplasmareiche Zellen aus. Man hat durchaus den Eindruck, daß diese Neubildung von Zellen in 2 Schüben (die äußeren Zellen schon etwas älter) vor sich gegangen war (s. Abb. 31).

Neuerdings wurden auch bei der sog. Hungerosteopathie Vergrößerungen der Epithelkörperchen festgestellt. So fand diese hier SCHMORL (6)

bis kirschkernegroß (zwei Epithelkörperchen, ein drittes war erbsengroß), und auch in einem weiteren Falle eine bedeutende Vergrößerung. In anderen Fällen konnte SCHMORL (6) die ERDHEIMSchen fettfreien Wucherungsherde feststellen.

Als aus dem Rahmen der übrigen Fälle herausfallend wäre noch eine bemerkenswerte Mitteilung von MOOSER zu erwähnen. Er fand, wie bereits oben gestreift, in einem Falle von „endogener Fettsucht mit hochgradiger Osteoporose“ bei einem 27jährigen Manne Veränderungen des Pankreas, Hodens, Thymus, Bindegewebsvermehrung und Atrophie der Schilddrüse, auf die die Fettsucht bezogen wird, und besonders hochgradige bindegewebige Sklerose des einen (allein gefundenen) Epithelkörperchens. MOOSER hält diese Epithelkörperchenveränderung für die Ursache (nicht Folge) der hochgradigen Skelettveränderung.

Hervorzuheben wären die Epithelkörperchenbefunde bei Ostitis fibrosa bzw. deformans. Der erste noch mehr vermutungsweise mitgeteilte Fall ASKANAZYS (1) ist schon erwähnt. Auch TODYO fand in einem solchen Wucherungsherde vom Rande aus bis in die mittleren Anteile reichend. SCHMORL (5) zeigte auf der Pathologentagung 1913 eine deformierende Ostitis (mit multiplen braunen Herden) bei der das eine obere Epithelkörperchen vergrößert war und die ERDHEIMSchen hyperplastischen Vorgänge erkennen ließ. MARESCH (3) erhob in 5 Fällen ähnliche Epithelkörperchenbefunde wie bei der Alters-Osteomalazie und -Osteoporose. EUGEN FRÄNKEL demonstrierte einen Fall von Ostitis deformans mit pflaumengroßem Epithelkörperchen, der dann in der schon öfters erwähnten Abhandlung von HARTWICH genauer mitgeteilt wurde, wobei letzterer erwähnt, daß in einem anderen Falle von Ostitis fibrosa die Epithelkörperchen makroskopisch und mikroskopisch unverändert gefunden wurden. In der Aussprache zu dem FRÄNKELschen Vortrag erwähnt auch SIMMONDS den Befund eines über haselnußgroßen Epithelkörperchens bei Ostitis fibrosa. SIMMONDS wie zuvor schon SCHLAGENHAUFER (1) und MARESCH (2) und später in gewisser Hinsicht SAUER (1) regen bei der Schwere des Leidens chirurgische Inangriffnahme der Epithelkörperchen an. Dies dürfte, wenn die Theorie ERDHEIMS (1) zu Recht besteht, wenig Erfolg versprechen, wie auch im Anschluß an den SCHLAGENHAUFERSchen Vortrag BAUER (2) im Hinblick auf das häufige Zusammentreffen von Osteomalazie und Tetanie davor warnte. NÄGELSBACH und WESTHUIS beschrieben bei Ostitis fibrosa ein taubeneigroßes Epithelkörperchen, während die anderen normal waren. SAUER teilte einen SIMMONDSSchen Fall von Ostitis fibrosa genauer mit, in dem das linke untere Epithelkörperchen in einen bohnen großen, hauptsächlich zystischen Tumor verwandelt war.

Anzureihen sind die Epithelkörperchenbefunde bei der Ostitis fibrosa mit mehr oder weniger ausgesprochenen sog. „braunen Tumoren“. Sie lassen sich ja von den schon besprochenen Ostitis fibrosa-Fällen keineswegs trennen; ich führe sie hier nur deswegen gesondert an, weil gerade hier die Epithelkörperchenvergrößerungen besonders häufig gefunden wurden, vielleicht nur weil gerade in diesen Fällen besonders auf sie geachtet wurde. So gehören einige schon erwähnte Fälle hierher, so die von BULL und HARBITZ unter „Osteomalazie“ erwähnten, in denen auch Zystenbildungen und braune „Flecken“ bestanden und ebenso der von SCHMORL (1, 5) (s. o.), der, da „melanotische Tumoren“ bestanden, auch in dies Gebiet gehört. Eine weitere Mitteilung, die von SCHMORL (3) stammt, ist hier anzureihen. Hier fand sich an Stelle des linken oberen Epithelkörperchens (2 andere verhielten sich normal) ein bis auf gegen 3 cm im Längsdurchmesser vergrößertes solches, welches histologisch einen ähnlichen Bau wie sonst bei Kindern (48jähriger Mann) aufwies. Auch teilte SCHMORL einen Fall mit,

in dem 3 Epithelkörperchen vergrößert waren und zudem basophiles Adenom der Hypophyse bestand. Und dann beschrieb sein Schüler MOLINEUS 3 Fälle. Im ersten fanden sich links 2 normale Epithelkörperchen, rechts nur eines, aber von besonderer Größe. In ihm saßen am Rand gedrängte kleinere Zellen mit sehr spärlichen Fettkörnchen, in der Mitte fettkörnchenreiche offenbar dem gewöhnlichen Epithelkörperchengewebe entsprechende Zellen. Im zweiten Fall war das linke obere und das rechte untere Epithelkörperchen sehr groß, 2 andere normal. Mikroskopisch erinnerte das eine in einem ausgedehnten Teil wieder an Epithelkörperchengewebe von Neugeborenen und auch hier fiel die Fettarmut der Zellen auf, das andere Epithelkörperchen war zum großen Teil durch eine Blutung zerstört. Im dritten Fall waren die beiden unteren, besonders das linke, wesentlich vergrößert und auch wieder histologisch Epithelkörperchengewebe von Neugeborenen ähnlich. In den 3 Fällen hatten die vergrößerten Epithelkörperchen den ansehnlichen Längsdurchmesser von etwa 2,7 cm (im dritten Falle 2,3 cm) erreicht. MOLINEUS betont die so auffallenden hyperplastischen, adenomartigen Vorgänge mit Druckerscheinungen am umgebenden Gewebe der Epithelkörperchen und hebt hervor, daß sie in einem gewissen Gegensatz stehen zu den nicht sehr hochgradigen Knochenveränderungen, besonders in seinem dritten Fall. In der pathologischen Abteilung der Naturforscherversammlung in Wien 1913 demonstrierte PALTAUF (2) einen Fall von fibröser Ostitis mit Tumoren und Zysten, in dem (neben 3 normalen Epithelkörperchen) eine „Geschwulst“ des rechten unteren bestand. Mikroskopisch im ganzen von gewöhnlichem Epithelkörperchenbau fanden sich in der Mitte Unregelmäßigkeiten der Zellanordnung, welche an beginnende atypische Zellwucherung denken ließen. In der Aussprache zeigte WEICHSELBAUM einen ähnlichen Fall mit einem ziemlich ansehnlichen Tumor eines Epithelkörperchens und wiesen auch SCHMORL (4) und ASKANAZY (3) auf ihre Fälle hin. Etwa dieselben Größenverhältnisse wie in den Fällen von MOLINEUS erreichte das rechte untere Epithelkörperchen, während auch die anderen sehr groß waren, in einem Falle von Ostitis fibrosa mit braunen Geschwülsten und Zystenbildungen, welchen wiederum MARESC (3) beschrieb. Histologisch wieder alle Zeichen von Hyperplasie und Hypertrophie und auffallende Fettarmut. Bemerkenswert ist auch eine im Anschluß daran erfolgte Mitteilung MARESCHS (3), daß er in einem anderen Falle ein ebenso großes Epithelkörperchen mit denselben mikroskopischen Vorgängen fand und nun erst, dadurch darauf hingelenkt, nachträglich in beiden Tibien, im linken Femur und in einer Rippe große Zysten aufdecken konnte. In einer ausführlichen Arbeit über Ostitis fibrosa mit den braunen Tumoren beschreibt auch O. MEYER ein neben 4 normalen Epithelkörperchen gefundenes von 4:3 cm Größenverhältnissen (s. Abb. 32). Mikroskopisch bestand es aus den Hauptzellen entsprechenden Elementen und dazwischen verhältnismäßig zahlreichen oxyphilen Zellen (erst 36 Jahre alter Mann). Daß sich hier in der Kapsel noch Reste ursprünglichen Epithelkörperchengewebes fanden, entspricht dem sonst oben für die „Adenome“ dargelegten, bei welchen sich in den anderen Fällen Skelettveränderungen nicht fanden. Auch SAUER (1) sei genannt, der in einem hierher gehörigen Falle ein sehr großes linkes unteres Epithelkörperchen aufdeckte sowie GÜNTHER, der in einer ausführlichen Arbeit aus dem Frankfurter pathologischen Institut einen Fall von Ostitis deformans mit sehr verbreiteten typischen braunen Riesenzellentumoren bespricht, in dem er eine Vergrößerung des einen rechten Epithelkörperchens (die anderen konnten am Präparat nicht mehr gefunden werden) auf 3,7 cm Längsdurchmesser fand. Mikroskopisch verhielt es sich ähnlich wie in den anderen Fällen; GÜNTHER nimmt an, daß es sich vielleicht doch nicht um eine „reine Hyperplasie“, sondern um eine Art Geschwulstbildung handele. Im Gegensatz zu ERDHEIMS Auffassung

hält er es für einfacher und ungezwungener, die Wucherungen der Epithelkörperchen, sei es daß Tätigkeitsabartung, sei es daß Tätigkeitsverlust in Frage komme, ursächlich für die Skeletterkrankung anzuschuldigen. Störung der normalen Epithelkörperchenfunktion geringeren Grades solle zu den rachitisch-malazischen Krankheitsbildern, stärkste Veränderungen der Epithelkörperchen zu den Fällen mit den „braunen Tumoren“ führen, und GÜNTHER sieht hierin auch einen Hinweis darauf, daß letztere keine echten Blastome, sondern chronisch-entzündliche oder richtiger regenerative bzw. Ausfallwucherungen darstellen. Auch SCHMORL (4) sowie WEICHELBAUM hatten schon [im Anschluß an die PALTAUFSche (2) Demonstration] darauf hingewiesen, daß die Vergrößerungen der Epithelkörperchen in den Fällen mit „braunen Tumoren“ besonders ansehnliche zu sein scheinen. Neuerdings beschrieb GÖDEL

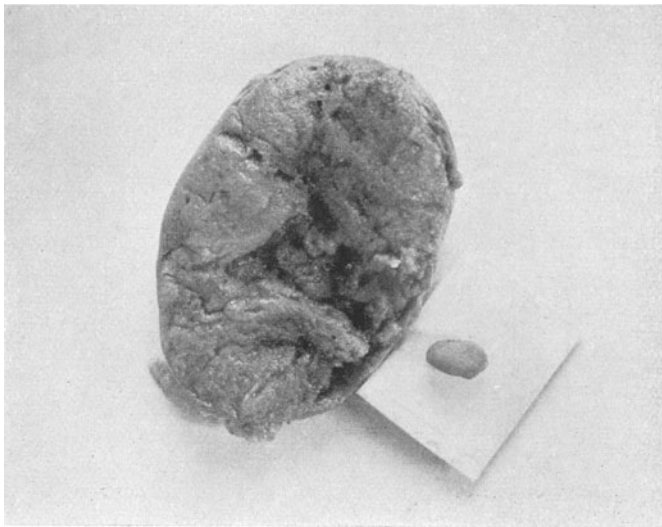


Abb. 32. Epithelkörperchentumor bei Ostitis fibrosa, mit normalem Epithelkörperchen daneben. (Aus OSKAR MEYER: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 20. 1917.)

einen Fall von Ostitis fibrosa mit mächtiger sog. Tumorbildung an der rechten Tibia, bei dem die beiden unteren Epithelkörperchen so stark diffus hyperplastisch waren, daß sie 10:2 cm maßen und bis in die Teilungsgegend der Trachea nach unten reichten. Bemerkenswert ist die neue große Behandlung der Ostitis fibrosa aus dem PICKSchen Institut von STENHOLM. Er fand unter 9 Fällen von Ostitis fibrosa, in denen er die Epithelkörperchen untersuchen konnte, nur in zwei diese verändert. Bei einer 24jährigen Frau fand sich ein rechtes unteres Epithelkörperchen (während die anderen unverändert waren) von 1,8:1,2:1,0 cm; im zweiten Falle bei einer 52jährigen Frau maß das rechte untere Epithelkörperchen — wieder waren die anderen normal — 3,3:1,9:1,1 cm. In beiden Fällen bestanden die hyperplastischen Epithelkörperchen aus Hauptzellen (besonders vom „rosaroten Typ“); im ersten Fall mit vereinzelt, im zweiten Fall ohne eosinophile Zellen.

Zuletzt wäre hier eine gerade erschienene zusammenfassende Arbeit von HOFFHEINZ aus dem LUBARSCHSchen Institute zu besprechen. HOFFHEINZ beschreibt hier ausführlich einen zuvor schon von ihm auf der norddeutschen

Pathologentagung 1924 vorgestellten Fall von ganz besonders hochgradiger Vergrößerung aller Epithelkörperchen, so daß wir auch die Abbildungen dieses besonders lehrreichen Falles wiedergeben wollen. Eine solche Hyperplasie aller Epithelkörperchen ist sonst nicht beschrieben. Sie fand sich in einem Fall von allgemeiner Otitis fibrosa mit einzelnen Zysten und braunen Herden im linken Oberschenkel. Rechts bestand etwas unterhalb der Schilddrüse beginnend eine Epithelkörperchenhyperplasie, so daß das parallel zur Luftröhre an deren Hinterseitenkante herabziehende, leicht bräunliche, von dunkleren herdförmigen Fleckungen und von Zysten durchsetzte geschwulstartige Gebilde

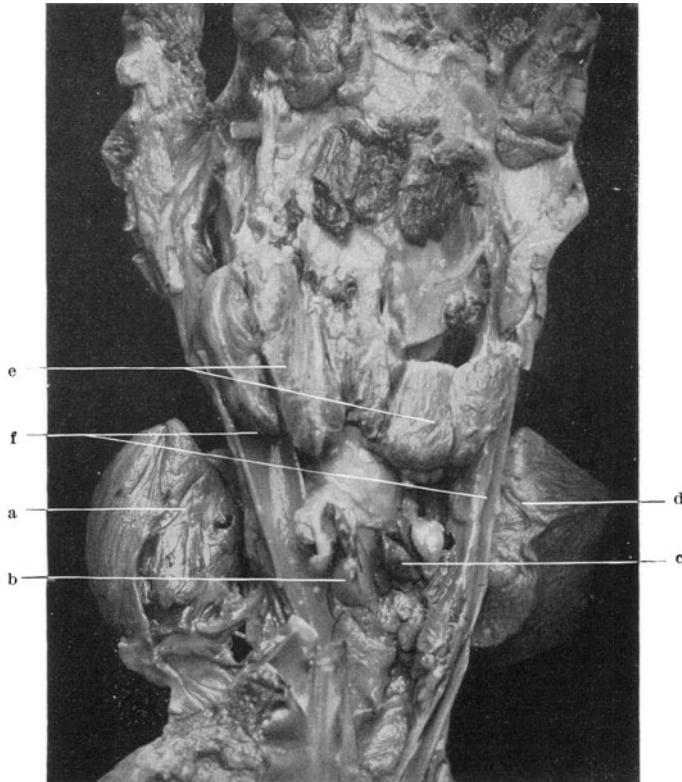


Abb. 33. Halsorgane von vorne. a rechtes laterales; b rechtes mediales; c linkes laterales; d linkes mediales Epithelkörperchen; e Schilddrüse; f A. carotis communis.
(Aus HOFFHEINZ: Virchows Arch. Bd. 256.)

5,5:3,4:1,4 cm maß. Ein zweites ähnliches Gebilde fand sich links von der Luftröhre von 4,5:2,1:1,2 cm Ausmaß. Weiter lagen der Luftröhre an ihrer Vorderfläche zwei kleinere ähnliche Gebilde auf, welche 2,0:0,5:0,3 cm bzw. 1,4:1,0:0,3 cm groß waren. Und endlich fand sich in der Schilddrüse ein inneres Epithelkörperchen von 0,5:0,4 cm Durchmesser. Alle diese Gebilde bestanden aus typischem Epithelkörperchengewebe. Es fanden sich zu allermeist Hauptzellen, in manchen Epithelkörperchen die sog. „wasserhellen“, in anderen die vom „rosaroten Typ“ vorherrschend. Besonders in den großen Gebilden fanden sich mit Kolloid gefüllte Follikel, abgestoßen in den Räumen vielfach starklipoidhaltige Zellen (s. Abb. 37). Auch größere Hohlräume sind mit Kolloid

gefüllt, am Rande der Epithelbelag zum Teil palisadenförmig angeordnet, teilweise auch fehlend, und an solchen Stellen finden sich vielkernige rundliche bis längliche, unregelmäßig gestaltete Riesenzellen (s. Abb. 36). Oxyphile Zellen waren im ganzen nur sehr spärlich vorhanden. Die Epithelkörperchenzellen enthalten im allgemeinen wenig Lipoid, stellenweise mehr; die schon makroskopisch aufgefallenen dunkleren Herde lassen in ihren Zellen — fast überall — Lipoid ganz vermissen, sie sind fester gefügt und gebaut und das auch sonst meist wenig Fettgewebzellen führende Bindegewebe, hier überhaupt sehr spärlich, läßt solche ganz vermissen. Im übrigen sind die großen Gebilde von

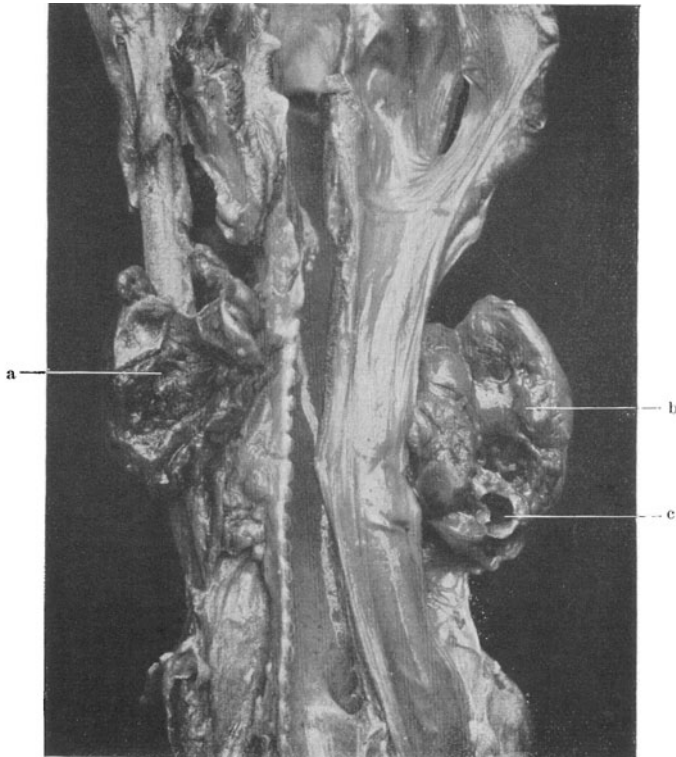


Abb. 34. Halsorgane von hinten; a linkes, b rechtes laterales Epithelkörperchen mit großer Zyste (c). (Aus HOFFHEINZ: Virchows Arch. Bd. 256.)

einer meist dicken bindegewebigen Kapsel umgeben, und Bindegewebe ist oft stellenweise auch im Innern der Gebilde in Gestalt dicker, breiter, zellarmer, zum Teil hyaliner Stränge vertreten; sie sind hier auch gefäßarm und von Kalkablagerungen durchsetzt. Noch sei erwähnt, daß in den Epithelkörperchenzellen auch reichlich Glykogen, unregelmäßig verteilt, nachgewiesen werden konnte.

HOFFHEINZ betont, daß sich der Aufbau nicht von dem entfernt, was wir auch sonst in Epithelkörperchen sehen, daß es sich um Hyperplasie, nicht um Tumorbildung handelt. Die dunklen Herde entsprechen den Wucherungsherden ERDHEIMS, und daß in einem solchen sich auch in den Zellen feine Lipoidtröpfchen fanden, erklärt er damit, daß er etwas älter war und sich so mehr

ausgereiftem Epithelkörperchengewebe näherte. Es entspricht dies völlig meinem oben wiedergegebenen und abgebildeten Befund bei einem solchen Wucherungsherd und dürfte durch diesen, in dem sich beides nebeneinander, die — offenbar älteren — lipoidführenden Zellen außen, fanden, gestützt sein. Die stellenweise starke Bindegewebsentwicklung erklärt HOFFHEINZ wohl mit Recht als Folge einer Ernährungsstörung in dem wachsenden Epithelkörperchen. Es ist dies auch sonst bei ähnlichen Hyperplasien öfters beobachtet und dürfte den gleichen Erscheinungen in Strumen entsprechen. HOFFHEINZ stellt im übrigen 45 Fälle von Epithelkörperchenvergrößerungen mit und ohne Knochen-

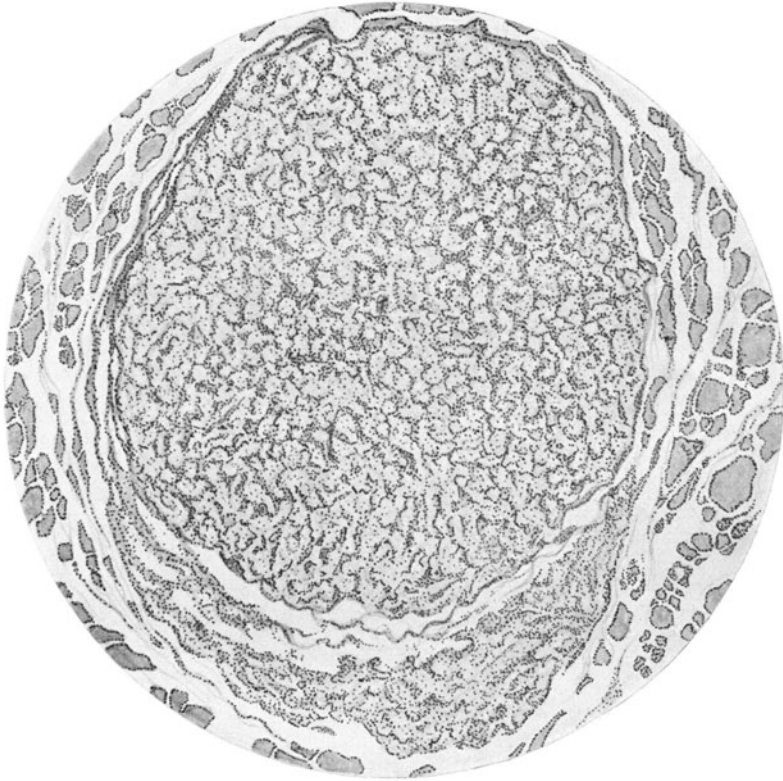


Abb. 35. Inneres Epithelkörperchen des Falles HOFFHEINZ. (Aus HOFFHEINZ: Virchows Arch. Bd. 256.)

erkrankung aus dem Schrifttum übersichtlich zusammen, darunter 17 mit Ostitis fibrosa, 8 mit Osteomalazie. Er betont, daß sie bei beiden Erkrankungen aber auch fehlen können. Die Größen der hyperplastischen Epithelkörperchen bewegten sich bei beiden Erkrankungen etwa in den gleichen Grenzen und im Gegensatz zu SCHMORL und GÜNTHER nimmt HOFFHEINZ an, daß sich die Vergrößerungen bei Ostitis fibrosa mit den braunen Tumoren und Zysten nicht in weiteren Grenzen bewegten, als bei der Ostitis fibrosa ohne solche.

Zu erwähnen wäre noch, daß SCHMORL (5) bei einer Ziege mit der Ostitis deformans (fibrosa) ja nahestehenden Schnüffelkrankheit wesentliche Vergrößerung eines Epithelkörperchens sah. Ferner beschreibt gerade jetzt ARNDT (3) den (zuvor schon von CHRISTELLER vorgestellten) Befund einer hochgradigen

Epithelkörperchensklerose bei einem Schimpansen mit allgemeiner Ostitis fibrosa (bei 4 anderen untersuchten Schimpansen war das Bindegewebe spär-

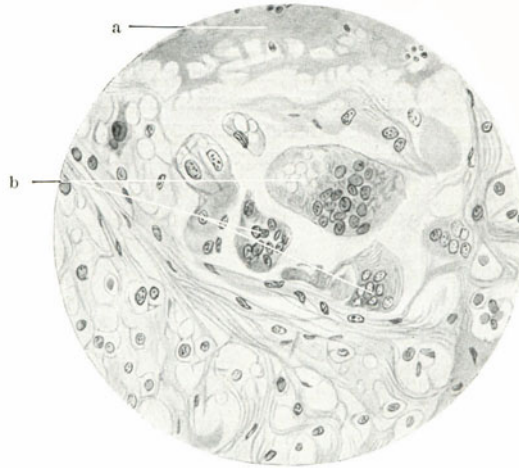


Abb. 36. a Kolloid, b Riesenzellen. (Aus HOFFHEINZ: Virchows Arch. Bd. 256.)

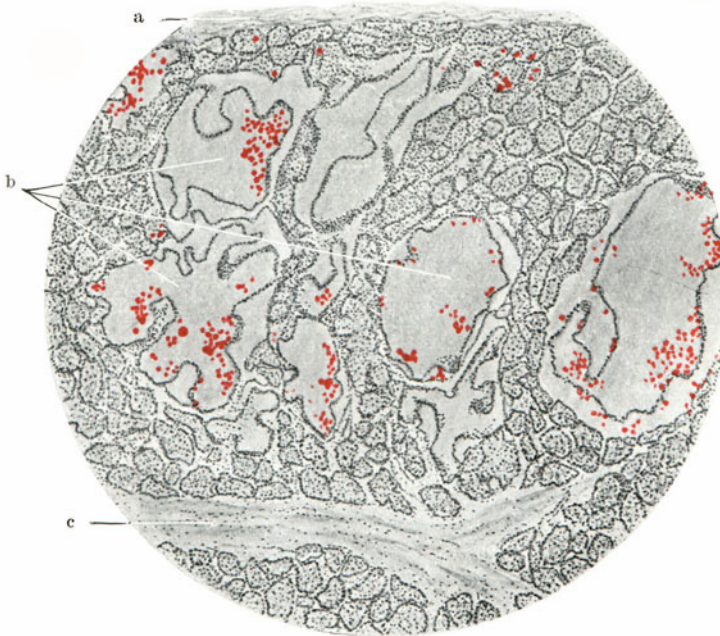


Abb. 37. a) Epithelkörperchenkapsel. b) Follikel mit stark lipoidhaltigen, abgestoßenen Zellen. c) Breiter Bindegewebsstrang.
(Aus HOFFHEINZ: Virchows Archiv Bd. 256.)

lich). ARNDT (3) denkt daran, daß vielleicht auch hier eine Epithelkörperchenhyperplasie vorangegangen, da die Ostitis fibrosa ein Endstadium (hyperostotisch-sklerotische Form CHRISTELLERS) darstelle.

Nach alledem sind die Epithelkörperchenvergrößerungen und Wucherungsherde gerade zumeist bei der Osteomalazie und Ostitis fibrosa sicher kein Zufall, sondern stehen in irgendwelchen inneren Beziehungen zu der Skeletterkrankung und somit zum Kalkstoffwechsel. Allerdings dürften ganz genaue Statistiken, wie oft derartige Wucherungsherde auch ohne Skelettveränderungen vorkommen und gegebenenfalls Größenabgrenzungen noch sehr erwünscht sein. Hier ist auch zu bedenken, daß diese sich dann meist nur bei alten Leuten zu finden scheinen, und bei diesen ja mit weniger auffallenden Abbauvorgängen im Knochen-system zusammenhängen könnten (s. auch DANISCH). Neuerdings kommt auch SILBERBERG in seiner Besprechung der Osteomalazie in den LUBARSCH-OSTERTAG-schen Ergebnissen zu dem Gesamtergebnis, daß im letzten Jahrzehnt die innersekretorische Natur der Osteomalazie immer mehr in den Vordergrund gerückt sei. Er nimmt auch sichere Störungen des Stoffwechsels und besonders Kalkstoffwechsels einerseits, Störungen im Stoffwechsel der endokrinen Drüsen andererseits an und meint, daß beide „koordiniert durch die Epithelkörperchen eng miteinander verbunden“ seien. Aber SILBERBERG setzt doch mit Recht vorsichtig hinzu, daß es sich unserer gegenwärtigen Kenntnis entzieht, ob und inwieweit ein gemeinsam übergeordnetes Prinzip (Störungen im Synergismus des inneren Sekretionsapparates) als ursächlich bedeutsamer Faktor in Frage kommt. Auch HOFFHEINZ weist darauf hin, daß die ERDHEIMSche Theorie die Epithelkörperchen-Hyperplasien mit Mehrleistung bei Überbeanspruchung zu erklären, allein nicht ausreicht und daß die Zusammenhänge doch viel verwickeltere sind. Auch er denkt an Insuffizienz im ganzen pluri-glandulären System, wofür auch Befunde (auch klinische) seines Falles wie einiger anderen sprechen dürften. Vielleicht sind die Epithelkörperchen-Veränderungen „nur der anatomisch am meisten in die Augen springende Teil von meist nur funktionell zum Ausdruck kommenden Störungen anderer innersekretorischer Organe.“ Im Sinne der ERDHEIMSchen Auffassung könnte auch das häufigere Zusammentreffen von Tetanie und Osteomalazie auffallen; STRADA (2) erklärt dies damit, daß, wenn die bei Osteomalazie überlasteten Epithelkörperchen zur Hyperplasie bzw. Überleistung unfähig seien, Tetanie mit der Osteomalazie in die Erscheinung trete. Besser vielleicht sind Stoffwechselgesichtspunkte (s. u.) zur Erklärung heranzuziehen.

Ein, wenn auch noch nicht restlos geklärt, Zusammenhang zwischen den Epithelkörperchenveränderungen und den Skeletterkrankungen besteht nach Übersicht des ganzen Gebietes wohl sicher. Wieweit Osteomalazien, wieweit Ostitis fibrosa dabei besonders — oder ob beide gleichmäßig — beteiligt sind, muß noch weiter erforscht werden. Auf einen solchen Zusammenhang weisen gerade auch die verhältnismäßig häufigen Befunde bei der Ostitis fibrosa mit den „braunen Geschwülsten“ hin; sie sind neuerdings im Verhältnis zu der ja an sich nicht häufigen Skeletterkrankung zahlreich beschrieben worden. Und bis zu einem gewissen Grade ist auch SCHMORL, GÜNTHER u. a. beizustimmen, daß gerade hier die allerstärksten Vergrößerungen der Epithelkörperchen regelmäßiger, bei den rein malazischen Formen oft nur kleinere Wucherungsherde gefunden wurden. Vollständig entsprechen sich Knochenerkrankung und Epithelkörperchenveränderung allerdings nicht. Es gibt, wie oben dargelegt, Epithelkörperchenhyperplasien und -wucherungen ohne jede Skelettveränderung, wie dies auch z. B. SCHMORL betont, sowie das Umgekehrte. Und auch im Einzelfalle entsprechen die Vergrößerungen der Epithelkörperchen und die Schwere der Skeletterkrankungen sich keineswegs (s. auch MOLINETS). Aber das gleiche finden wir auch sonst vielfach und besonders in der Pathologie der Drüsen mit innerer Sekretion.

Der anatomische Befund ist ja eben kein Mengenmaßstab für Tätigkeitsverhalten und noch weniger für dessen Auswertung im übrigen Körper, d. h. für die Folgen. Es spielen, wenn auch ein Zusammenhang der Epithelkörperchenhyperplasien mit den malazischen Erkrankungen des Skelettsystems als sichergestellt betrachtet werden muß — dazu ist das vorliegende Material groß genug —, auch hier wieder alle verwickelten Vorgänge des Ineinandergreifens der Funktionen verschiedener Drüsen mit innerer Sekretion und vor allem die Beziehungen zu vielgestaltigen Stoffwechselforgängen eine viel zu große Rolle, um einfach zu deutende anatomische Befunde erwarten zu dürfen. Aber alles weist auf besondere Beziehungen der Epithelkörperchen zum Kalkstoffwechsel hin. Allerdings scheint es mir richtiger, sich der vorsichtigen ERDHEIMSchen Annahme, daß die Epithelkörperchenveränderung nicht das Grundlegende — wenn dies auch einfacher erscheinen mag — sondern Folgeerscheinung ist, anzuschließen. Daß es sich dabei um eine Überbeanspruchung der Epithelkörperchen handelt, die infolgedessen hyperplastische Wucherungen eingehen, ist natürlich zunächst auch nur eine Vorstellung.

Den Zusammenhang der Epithelkörperchen mit dem Kalkstoffwechsel glaubte TOMASZEWSKI auch dadurch ergründen zu können, daß er die Epithelkörperchen bei Vorhandensein von abnormen Kalkablagerungen im Körper untersuchte. Als solche faßt er Fälle mit verkalkten Rippen oder Kehlkopfknorpeln, mit Atherosklerose, verkalkten tuberkulösen Herden u. dgl. zusammen, und an diesen kleinen Kalkherden soll Mehrleistung der Epithelkörperchen beteiligt sein. Sie „gleich die demineralisierende Wirkung der Tuberkulose aus und verursacht außerdem noch die Entstehung von Kalkablagerungen“. Allerdings setzt TOMASZEWSKI später hinzu, „diese Behauptung ist selbstverständlich nur insoweit möglich und richtig, als die histologische Untersuchung der Drüsen die Feststellung der Hyperfunktion der sekretorischen Insuffizienz zuläßt“. Und das ist bei den TOMASZEWSKISchen Untersuchungen wohl kaum der Fall. Er stützt sich auf das Vorhandensein von zahlreichen oxyphilen Zellen, Bläschen und Kolloid als Zeichen gesteigerter Tätigkeit, und in den Fällen, in denen dies trotzdem zu den Kalkablagerungen nicht stimmt — es sind mehrere — sieht er die Erklärung „vermutungsweise im Verhalten der Nebennieren, deren schmale Marksubstanz auf eine nur schwache antagonistische Tätigkeit dieser Drüse hinzuweisen scheint“. Also eine Zusammenfügung von Hypothesen. Ordnet man die Fälle nach dem Alter, welches TOMASZEWSKI nicht berücksichtigt, so findet man mit nur einigen Ausnahmen die Verhältnisse der Zahl der oxyphilen Zellen sowie des Kolloids wohl erklärt. Neuerdings beschrieb auch DANISCH (3) Hyperplasien der oxyphilen Zellen — in 2 Fällen selbst „adenomatöse“ — und bringt das Mengenverhältnis dieser Zellen, das nicht nur vom Alter abhängig sei, auch ähnlich wie TOMASZEWSKI, in Zusammenhang mit Verkalkungen, besonders Atherosklerose, und ferner mit senilem Diabetes (wie zuvor schon KRAUS). (Über seine Ansicht, die oxyphilen Zellen hingen mit einer Phase der Verkalkung zusammen, ist schon oben berichtet.)

Für einen freilich noch nicht genügend geklärten Zusammenhang zwischen Epithelkörperchen und Kalkstoffwechsel spricht auch ein vor einiger Zeit im pathologischen Institut Berlin sezierter Fall, der mir von Herrn Geheimrat LUBARSCHE zur Verfügung gestellt wurde, aber noch ausführlicher später veröffentlicht werden soll. S.-Nr. 905. 1925. 32jähriger Mann, auf die Nervenklinik eingeliefert am 10. 8. und bereits am 13. 8. gestorben. Seit Juli krank; mangelnde Eßlust, Magendruck, Leberschwellung, viel Kopfschmerzen;

ausgesprochene Apathie, „dösiges“ Benehmen. Am 9. 8. Irrereden, Sinnes-täuschungen. Bei der Aufnahme benommen, verlangsamt reagierend, aber örtlich noch orientiert, Paraphasie. Benommenheit nimmt zu. Am 13. 8. früh 4 Uhr tot im Bett gefunden.

Bei der Sektion fand sich eine abgelaufene Mitralendokarditis mit Verdickung der freien Klappenränder, Verkürzung und Verwachsung der Sehnen-fäden; hochgradige Mitralstenose mit Erweiterung des linken Vorhofs; zahl-reiche streifenförmige Kalkablagerungen besonders an der Aortenausflußbahn in der Herzmuskulatur; Stauungsblutüberfüllung von Larynx, Milz, Nieren; Stauungsfettleber; leichter allgemeiner Ikterus; starke Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule; schleimig-eitrige Bronchitis mit Bronchiektasien; Pleura-verwachsungen, Erweiterung und Hypertrophie der rechten Herzkammer, Thromben im Plexus prostaticus; zahlreiche Kalkherde in der Nierenrinde; Kniegelenksversteifung links.

Die mikroskopische Untersuchung ergab nun: im Herzen Verkalkung zahlreicher Herzmuskelfasern mit entzündlicher Reaktion im Zwischengewebe, Kalkablagerungen in der Wand großer und kleiner Arterienäste. In den Nieren starke Kalkablagerung in Glomeruluschlingen und -kapsel, Kapselepthelien und Epithelien gewundener und gerader Kanälchen, zahlreiche Kalkzylinder und Verkalkung des Stützgewebes im Mark, an verschiedenen Stellen auch mit entzündlichen Reaktionen in der Umgebung. In der Lunge Verkalkung von Kapillaren und Bläschenwand und in der Wand großer Arterien. In der Leber Verkalkung der Wand interlobulärer Arterien. In der Milz starke Verkalkung der Wand von Bälkchen und Lymphknötchenarterien, besonders der inneren elastischen Schicht. Im Gehirn Kalkdurchtränkung der Wand einzelner kleiner Arterien. Im Magen keine Verkalkungen. Am Knochensystem keine nennenswerten Veränderungen.

Da für die hochgradigen und ausgedehnten, ungewöhnlichen Verkalkungen keine genügende Erklärung vorhanden war, wurden an den aufgehobenen gehärteten Halsorganen die Epithelkörperchen noch präpariert. Es wurden noch drei gefunden, von denen das linke untere etwa kirschgroß und von mehr grauweißer Farbe, das rechte obere und untere dagegen von normalem Aussehen waren. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt das untere das Bild eines typischen Adenoms, das andere nur geringe Veränderungen: auffallend un-regelmäßig eingestreute mit Kolloid gefüllte Bläschen.

Von anderen Erkrankungen, mit denen hier und da auch die Epithelkörperchen in Zusammenhang gebracht wurden, muß noch die Basedowsche Krankheit erwähnt werden. MOUSSU dachte hier schon an Epithelkörpercheninsuffizienz, EDMUNDS an einen „teilweisen Epithelkörperchenmangel“, HUMPHRY hielt in 3 Fällen von ihm gefundenes Fettgewebe in den Drüsen für vielleicht pathologisch und fand in einem vierten die Epithelkörperchen atrophisch, ist aber in der Deutung seiner Befunde immerhin zurückhaltend. GLEY (18) möchte für die Erkrankung die Schilddrüse und Epithelkörperchen, besonders aber gerade letztere, verantwortlich machen. Aber schon BENJAMINS (in 3 Fällen) und ERDHEIM (in einem Fall von Morbus Basedowii zusammen mit Epilepsie) fanden die Epithelkörperchen unverändert. MAC CALLUM (7) konnte in einer größeren Reihe von Fällen mit Basedow-Kröpfen entfernte Epithelkörperchen untersuchen. Er fand sie auch nur klein und atrophisch, was aber sicher die Folge der Kröpfe war. Bei Kretinen mit Strumen fanden SCHOLZ, GETZOWA und vor allem BIRCHER (1), der bei 9 Kretinen die Epithelkörperchen untersuchte, diese unverändert.

GROSSER-BETKE (1), welche in 3 Fällen plötzlich gestorbener kleiner Kinder ohne sonstige Todesursache die Epithelkörperchen zum größten Teil durch

Blutungen zerstört fanden, denken daran, diesen Befund in Beziehung zum plötzlichen Tode zu bringen und nehmen als letzte Unterlage eine angeborene Schwäche der Organe an. Die Blutungen waren zum Teil schon älter. Da die Kinder zwischen 9 Wochen und 3 Monate alt waren, hingen die Blutungen vielleicht mit dem Geburtsakt zusammen, wie dies ja häufig der Fall ist (s. o.).

Noch einige Worte über Epithelkörperchengeschwülste. Von den „Adenomen“ war oben ausführlich die Rede. Erwähnt werden soll noch, daß solche auch bei Tieren beobachtet wurden, so von ROSSI beim Rinde, von LETH bei drei alten Pferden. MÖLLER-SÖRENSEN fand ein „strumös entartetes“ überzähliges Epithelkörperchen zwischen Aortenbogen und linkem Herzohr beim Hund. Karzinome sind nicht bekannt geworden, es sei denn, daß eine Mitteilung von ROFFO und LANDIVAR hierher gehört. Denn der Titel der Arbeit „Carcinoma of the parathyroids“ macht dies wahrscheinlich, doch war es mir leider nicht möglich, die südamerikanische Zeitschrift, in der die Arbeit erschienen, zu erhalten und diese so selbst einzusehen. PEPERE berichtet über 2 Angiome, davon eines bei einem Kinde, zwei Fälle von Myom, am Rande der Epithelkörperchen entwickelt, und endlich über ein — vielleicht metastatisches — „Lymphom“. Denn natürlich können auch Metastasen in den Epithelkörperchen Platz greifen. Solche fanden ERDHEIM (4), THOMPSON (alle 4 Epithelkörperchen waren betroffen), PEPERE bei Mammakarzinomen, der letztgenannte Autor in einem anderen Fall bei Karzinom der Schilddrüse, KÖNIGSTEIN (1) bei einem Zylinderzellenkarzinom, KOOPMANN ebenfalls in 2 Karzinomfällen, DIETERICH (2) in 2 Fällen von Ösophaguskarzinom, DANISCH (3) in 3 Fällen (bei einem Karzinom des Ösophagus, einem solchen der Mamma und einem Magensarkom) und THOMPSON auch bei einem Lymphosarkom, in dem 3 Epithelkörperchen von den Metastasen befallen waren. ERDHEIM (4) beobachtete bei einer Leukämie auch leukämische Infiltration aller 4 Epithelkörperchen. In allen diesen Fällen bestanden keine klinischen Zeichen einer Epithelkörpercheninsuffizienz.

Über die Regenerationsfähigkeit der Epithelkörperchen gehen die Ansichten auseinander. VASSALE (6) leugnet sie für den Erwachsenen völlig, ähnlich FIORI und UGOLINI. Andererseits fanden NEGRI und GOZZI nach kurzen Gefäßunterbindungen bei erwachsenen Hunden in mittleren Parenchymgebieten Degenerationen und Nekrose, in den besser erhaltenen Randgebieten spärliche Mitosen und in Versuchen mit Einspritzung von Scharlach R-Lösungen Mitosen zum Teil in größerer Zahl, und schließen daraus auf, wenn auch nicht sehr ausgesprochene, Wucherungsfähigkeit des Epithelkörperchengewebes auch erwachsener Tiere. Ferner teilten besonders FULGI und GIANUZZI Beobachtungen mit, aus welchen sie sogar hochgradige, schnelle Regenerationswucherungen nach Verletzungen der Drüsen folgerten. Ganz neuerdings stellte auch SACCHETTO Versuche über die Regenerationsfähigkeit der Epithelkörperchen (an Hunden, Katzen, Ratten) an. Als Schädigung verwandte er Gefrieren der Randteile. Es trat hauptsächlich eine Bindegewebsvermehrung ein, die Epithelien der Drüsen zeigten nur am Rande des nekrotisch gewordenen Gewebes einige Mitosen (am verhältnismäßig meisten bei Ratten) und Zeichen direkter Kernteilung, also eine gewisse, aber sehr beschränkte, Regenerationsfähigkeit. Das Ergebnis blieb das gleiche, auch wenn ein Teil der anderen Epithelkörperchen entfernt wurde. Von der Ersatzvergrößerung der Epithelkörperchen für entfernte andere Epithelkörperchen war oben schon die Rede. TANBERG (2) stellte dabei auch Vergrößerungen der Zellen und ihrer Kerne fest. SACCHETTO vermißte Mitosen in zurückgebliebenen Epithelkörperchen nach Entfernung anderer und schließt, daß eine funktionelle Kompensation nicht auf dem Wege einer Zahlvermehrung der Epithelien stattfindet.

SCHIRMER regte seinerzeit an, auch die Wirksamkeit der Röntgenstrahlen auf Epithelkörperchen zu ergründen und sie im Tierversuch zu ihrer Zerstörung heranzuziehen. Er meinte die histologische Beschaffenheit spräche vom Hause aus für eine Empfindlichkeit gegenüber den Strahlen. BIEDL berichtet nun über solche Versuche; es gelang ihm aber nicht, mit Röntgenstrahlen oder Radiumemanation bei der Katze Epithelkörperchen anzugreifen.

Überschauen wir die pathologische Anatomie der Epithelkörperchen, so finden wir, wie eingangs erwähnt, wenig Besonderheiten im Hinblick auf die anatomischen Veränderungen. Nichts für das Organ irgendwie Kennzeichnendes, keinerlei besondere krankhafte Vorgänge. Einige Formen von Degenerationen, die in nichts von den entsprechenden anderer Organe abweichen, ebenso hier und da wenig ausgesprochene Zeichen von Entzündung, Mitbefallensein bei allgemeiner Tuberkulose, Blutungen, und endlich Hyperplasien, die man zum Teil auch als Adenome auffassen kann. Bemerkenswert und bedeutungsvoll wird ein Teil solcher Epithelkörperchenveränderungen erst durch Beziehungen zu allgemeinen Zuständen des Körpers, vor allem einerseits zur Tetanie und andererseits zu Veränderungen des Skelettsystems (osteomalazischen Erkrankungen). Hier aber zeigen sich die kleinen Drüsen von um so größerer Wichtigkeit, und hieraus ergibt sich auch ihre große physiologische Wertigkeit. Diese Erkrankungen, d. h. die Beziehungen der Epithelkörperchen zu ihnen, weisen aber über letztere hinaus auf allgemeine Fragen der Zusammenhänge der endokrinen Drüsen, zu denen ja die Epithelkörperchen gehören und unter denen sie eben auch eine wichtige Rolle spielen, untereinander und mit Stoffwechselfvorgängen, hier vor allem dem Verhalten des Kalkstoffwechsels, hin. So wäre eine pathologische Anatomie bzw. eine Pathologie der Epithelkörperchen, deren großes Interesse eben in dieser Richtung liegt, unvollständig ohne diese Zusammenhänge wenigstens kurz zu berühren, und so soll dies den Schluß bilden.

IV. Zusammenhänge der Epithelkörperchen mit anderen endokrinen Drüsen und Beziehungen ihrer Veränderungen zu Stoffwechselabartungen.

Unsere Kenntnisse über die gegenseitigen Beziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion untereinander sind gerade im Hinblick auf die Epithelkörperchen äußerst gering. Darauf, daß solche zu Schilddrüse, Thymus und Hypophyse bestehen, weisen Gemeinsamkeiten in Beeinflussung von Wachstums- bzw. Entwicklungsvorgängen hin. Nach Versuchen von GUNDERNATSCH und dann vielen anderen an niederen Tieren soll bekanntlich die Schilddrüse entwicklungsbeschleunigend aber wachstumshemmend, der Thymus umgekehrt wachstumsfördernd aber entwicklungs-hemmend wirken. ROMEIS fand nun bei Ernährung der Tiere mit Epithelkörperchenstoffen die Wirkung dieser sowohl wachstums- wie entwicklungsbeschleunigend. SCHULZE konnte bei Fütterung von Froschlarven mit Rinderepithelkörperchen keinen Einfluß auf Wachstum und Metamorphose erzielen (FREUND-REDLICHsche Nebenschilddrüsen-tabletten hatten den gleichen Einfluß wie Schilddrüsenverfütterung, so daß ihnen wahrscheinlich Schilddrüsen-substanz als wirksamer Bestandteil beigemischt sein soll). SCHULZE zieht den Schluß aus seinen Versuchen, daß zwischen der Einwirkung von Schilddrüse und Epithelkörperchen auf Wachstum und Metamorphose grundsätzliche Unterschiede bestehen. Bemerkenswert erscheint die Beobachtung MORELS (3), daß bei jungen (nicht bei alten)

Kaninchen bei Gaben von Parathyreoidin (ohne besonderen Kalziumreichtum der Nahrung) das Dickenwachstum der Femurkompakta sich fast um das Doppelte vermehren und daß nach Knochenbrüchen (auch nur bei jungen Tieren) beschleunigte Kallusheilung eintreten soll. Die Ergebnisse OGAVAS in dieser Richtung sind schon angeführt. Insbesondere funktionelle Zusammenhänge der Epithelkörperchen und der Schilddrüse wurden frühzeitig angenommen. Daß die örtliche Nachbarschaft allein hier nichts beweist, zeigt die Gegensätzlichkeit zwischen Schilddrüse und Thymus. Allerdings stehen entwicklungsgeschichtlich je zwei Epithelkörperchen (Epithelkörperchen IV = Parathyreoidea) der Schilddrüse weit näher als Schilddrüse und Thymus untereinander. Aber auf der anderen Seite die beiden anderen Epithelkörperchen (Epithelkörperchen III = Parathymus) dem Thymus, und demnach müßten ja, wenn man solche Gesichtspunkte anwenden wollte, die Funktionen der oberen und unteren (bzw. der äußeren und inneren) Epithelkörperchen untereinander verschieden sein, was nach allen Erfahrungen, auch des Tierversuchs, nicht der Fall ist. Daß die ursprüngliche einfache Annahme, die Epithelkörperchen seien nur embryonal gebliebenes Schilddrüsengewebe, das Ersatz für die Schilddrüse leisten könne, keineswegs zu Recht besteht, und auch gewisse histologische Ähnlichkeiten nur mehr äußerlicher Natur sind, ist oben ausführlich dargelegt. Die nach Entfernung der Schilddrüse oft festgestellte Vergrößerung der Epithelkörperchen, (die aber TRAUTMANN — bei der Ziege — in Abrede stellt), ist offenbar zum großen Teil auf Mitentfernung von Epithelkörperchen zu beziehen; dabei kann allerdings die Kolloidbildung vermehrt sein, aber dies kommt einerseits auch sonst vor, und andererseits können nach Angaben von BIEDL (5) und vielen anderen histologische Abweichungen dabei auch ganz fehlen.

Auf der anderen Seite war auch behauptet worden, daß nach Epithelkörperchenentfernung die Schilddrüse ihr Kolloid verliere [EDMUNDS (2), LUSENA (3), VASSALE] und hypertrophiere [EDMUNDS (2), VASSALE-GENERALI, HALPENNY-THOMPSON, NERI]. Aber TANBERG (2) konnte dies bei genauer Nachprüfung keineswegs bestätigen, und auch BIEDL (5) verhält sich gegenüber den hierbei angeblich auftretenden histologischen Veränderungen sehr zweifelnd. Geradezu eine umgekehrte Deutung läßt sogar eine eigenartige Beobachtung TANBERGS (2) zu: sehr starke Fleischnahrung bewirkt bei Ratten und Katzen Hypertrophie der Schilddrüse (keine der Epithelkörperchen); diese bleibt aber aus, wenn die Epithelkörperchen mitentfernt werden, ja geht bei nachträglicher Entnahme der Epithelkörperchen auch völlig zurück. Dabei braucht nur so viel Epithelkörperchengewebe entfernt zu werden, daß keine Tetanie entsteht. Dies kann nun wohl erklärt werden durch die neueren Befunde BLUMS (mikroskopisch von ASCHOFF auch festgestellt), welche, an einem größeren Material erhoben (es wurden Ratten verwandt, da sich bei ihnen die Epithelkörperchen leichter ohne stärkere Verletzung der Schilddrüse vernichten lassen), zeigen, daß sich auf gänzliche oder fast vollständige Zerstörung der Epithelkörperchen hin (bei nicht auf BLUMS „Schutzkost“, s. o., gesetzten Tieren schneller und auch bei Belassung etwas größerer Epithelkörperchenreste) die Schilddrüse ändert; und zwar verliert sie Kolloid bis fast zum völligen Schwund, auch können Epithelveränderungen dazutreten. Also die Kolloidverarmung, wie sie schon den oben genannten Forschern auffiel, scheint zu Recht zu bestehen, aber im Sinne einer Entartung der Schilddrüse. So bezeichnet BLUM die Epithelkörperchen als ein Schutzorgan für die Schilddrüse im gleichen Sinne wie für andere Organe, wie schon oben dargelegt.

Beziehungen zwischen Epithelkörperchen und Schilddrüse werden nun nicht nur in diesem mehr allgemeinen Sinne, sondern auch in mehr unmittel-

baren funktionellen Verknüpfungen angenommen, von den einen aber im Sinne eines synergetischen Verhaltens, von anderen im Sinne eines antagonistischen gedeutet. Die Auffassung eines Zusammenhanges vertraten vor allem VASSALI-GENERALI (4), LUSENA, GOZZI, VAN CALCAR u. a. auf Grund der Beobachtung, daß Epithelkörperchenentfernung allein viel sicherer zur Tetanie führe, als wenn die Schilddrüse mitentfernt würde, ja daß, wie LUSENA und VASSALE-GENERALI (4) nachgewiesen zu haben glaubten, parathyreoprive Tetanie bei nachträglicher Entfernung der Schilddrüse sogar sofort aufhöre. Die Erklärung von LUSENA war sehr verwickelt und setzte die engsten Zusammenhänge der Tätigkeit von Epithelkörperchen und Schilddrüse voraus, VASSALE und GENERALI erklärten die Erscheinung mit Herabsetzung des Stoffwechsels nach Schilddrüsenentfernung. Aber jene Erfahrungen, daß Schilddrüsenmitentfernung die Tetanie mildere, konnten dann von vielen Nachuntersuchern, wie MAC CALLUM, PEPERE, SEGALE, MOREL, LE PLAY, HALPENNY, WIENER, FARNER-KLINGLER sowie BIEDL und endlich BLUM überhaupt nicht bestätigt werden. Als Hinweis auf nahe synergetische Beziehungen wurde die in der Tat auffällige Erfahrung gedeutet, daß bei parathyreopriver Tetanie nicht nur Einnahme von Epithelkörperchenstoff, sondern auch solche von Schilddrüsenpräparaten gut einwirkt. Wenn solches auch zuweilen, so von PFEIFFER-MAYER (1) und zumeist von BLUM, vermißt wurde, so wurde dies doch von zahlreichen Untersuchern, zuweilen auch von BLUM, wahrgenommen und fand auch bei der menschlichen Tetania strumipriva Verwendung (z. B. KOCHER oder v. EISELSBERG). BIEDL (5), der die günstige Einwirkung der Schilddrüsenbehandlung auch bestätigt, setzt aber mit Recht hinzu, daß wir bisher nicht in der Lage sind, eine zutreffende Erklärung zu geben. In ähnlichem Sinne könnte auch die Beobachtung von MINEA und RADOVICI herangezogen werden, daß die durch Entfernung von Schilddrüse und Epithelkörperchen bewirkte Hemmung der Regeneration durchschnittener Nerven (MARINESCO-MINEA) nicht nur durch Einnahme von Schilddrüsenstoff, sondern auch durch solche von Epithelkörperchenpräparaten behoben wird. Und nach BECCARI sollen sich die Stoffe beider Drüsen auch insofern gleich verhalten, als beide gesteigerte Erregbarkeit der Herzvagusfasern und des Nervus depressor gegenüber elektrischer Reizung sowie erhöhte Erregbarkeit der Vasomotoren bewirken sollen. Alle derartigen Beobachtungen lassen aber bindende Schlüsse für Gleichheit der physiologischen Tätigkeit der beiden Organsysteme kaum zu.

In der Hypophyse von Schülern von VINCENT erhobene Befunde, die nach Entfernung der Epithelkörperchen ebenso auftreten sollen wie nach solcher der Schilddrüse, und die allgemeine Auffassung der Schule VINCENTS, die Epithelkörperchen, die Schilddrüse und die Pars intermedia der Hypophyse bildeten einen funktionell zusammengehörenden Apparat, sind von anderen Forschern mindestens stark eingeengt worden, so von KOJIMA nach Versuchen an Ratten, von BIEDL (5) nach solchen an Hunden, Katzen und Kaninchen. HERRING fand, daß Entfernung von Schilddrüse und Epithelkörperchen keinen Einfluß auf den Pituitringehalt des Lobus posterior der Hypophyse ausübt. Auf eine synergetische Tätigkeit zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen würde die neuere von KENDALL aufgestellte Hypothese hinweisen, die Schilddrüse bringe einen Katalysator für die in Umwandlung von Ammonium carbonatum in Harnstoff bestehende Tätigkeit der Epithelkörperchen hervor, doch fehlt einer solchen Annahme jede Grundlage. BLUM nimmt an, daß in den Epithelkörperchen nicht das fertige Hormon gebildet werde, sondern eine Vorstufe, das Hormogen, welches aber dann im Blut — an das Serum gebunden — als Hormon kreist. Er wirft die zunächst unbeantwortbare Frage auf, ob das Epithelkörperchen-Hormogen etwa in der Schilddrüse aktiviert werde.

Auf der anderen Seite können WAHLBAUM und vor allem RUDINGER (1) als Vertreter der Auffassung genannt werden, die Funktionen von Schilddrüse und Epithelkörperchen seien entgegengesetzter Art. RUDINGER (1) stützt sich dabei auf eine Reihe von Gesichtspunkten, die kaum größere Beweiskraft haben, vor allem aber auf die von ihm in Gemeinschaft mit EPPINGER und FALTA vorgenommenen Versuche und die daraus gezogenen Schlüsse auf eine allgemeine Einordnung der Drüsen mit innerer Sekretion, von der sogleich noch die Rede sein wird. Wie schon im zweiten Abschnitt gestreift, betont OGAWA: „Das Hormon der Epithelkörperchen und das Hormon der Schilddrüse wirken für das Ansetzen von Kalk am Knochen ganz antagonistisch“. Gegen die antagonistische Theorie führen NOËL PATON und FINDLAY die Tatsache an, daß Entnahme der Epithelkörperchen die bezeichnende Übererregbarkeit auch herbeiführt wenn die Schilddrüse ganz mitentfernt ist. Erwähnt werden soll noch der Befund BERBLINGERS und ähnlich FAHRS von Hypertrophie der Epithelkörperchen bei atrophierender Thyreoiditis, wobei auch die Hypophyse gewisse Zellwucherungen aufweist. Eine eigenartige Vorstellung des Zusammenhanges zwischen Epithelkörperchen und Schilddrüse hat BELOFF gewonnen (s. bei MANDELSTAMM). Danach soll die Wirkung der Epithelkörperchen auf die Schilddrüse eine fördernde sein (ein + an Funktion der Epithelkörperchen bewirke auch ein + an Funktion der Schilddrüse, ein — ersterer auch ein — letzterer), umgekehrt die Einwirkung der Schilddrüse auf die Epithelkörperchen eine hemmende (hier bewirke ein + ein — und umgekehrt). BELOFF hat hierfür ein Schema aufgestellt.

Die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen sind nach allem zwar am ehesten wohl noch mit BIEDL (5) als irgendwie kompensatorische zu deuten; aber es ist diesem Forscher unbedingt Recht zu geben, wenn er hinzusetzt, daß alle Untersuchungen im Grunde über Art und Weise des Zusammenhanges bisher nichts aussagen.

Ebensowenig wissen wir über die Beziehungen zum Thymus. UHLENHUTH (1) glaubt auch nach Thymusfütterung (bei Amphibien) einen tetanieartigen Zustand beobachtet zu haben, den Epithelkörperchenauszüge wieder aufheben sollen, und schließt daraus auf eine gegensätzliche Wirksamkeit, derart daß der Thymus ein Gift bildet, welches die Epithelkörperchen entgiften. Doch sind diese Befunde von FULTON sowie HONEYMAN in Zweifel gezogen bzw. widerlegt worden. Letzterer zeigte, daß wenn Thymus und Epithelkörperchen herausgenommen werden (bei Meerschweinchen), Tetanie eintritt. Umgekehrt glaubt HORNOWSKI aus dem Auftreten der oxyphilen Zellen zur Zeit der Rückbildung des Thymus Schlüsse auf Ersatz-Eintreten zwischen Epithelkörperchen und Thymus ziehen zu können; aber bei einer solchen Beweisführung sind schon die Voraussetzungen unbewiesen. Versuche mit Thymusentfernung, bei der auch tetanieartige Zustände beobachtet sein sollen (BASCH und ähnlich KLOSE und VOGT), sind schon wegen der allzuhäufigen Mitentfernung von Epithelkörperchen nicht einwandfrei, was HONEYMAN mit Recht betont. HABERFELD und SCHILDER (1) fanden allerdings beim Hunde (dem von BASCH benutzten Tier) keine überzähligen Epithelkörperchen im Thymus. Andererseits konnten sie aber auch die BASCHSchen Befunde nicht bestätigen, denn sie fanden nach Thymusentnahme keine der Tetanie entsprechenden Krämpfe, TOYOFUKU auch keine elektrische Übererregbarkeit. So müssen wir zugeben, daß, wenn auch Zusammenhänge zwischen Epithelkörperchen, Schilddrüse, Thymus und Hypophyse wenigstens in der einen Richtung der Beeinflussung von Wachstumsvorgängen, anzunehmen sind, wir über irgendwelche Einzelheiten noch keinerlei Kenntnisse besitzen.

Was die Beziehungen der Epithelkörperchen zu den anderen endokrinen Drüsen betrifft, so erhoben EPPINGER-FALTA-RUDINGER (beim Hunde) bemerkenswerte Befunde, deren weitgehende von ihnen gezogene Schlußfolgerungen aber auch noch zweifelhaft sind. Die gewöhnlich auf Adrenalineinspritzung eintretende Glykosurie bleibt nach ihnen bei ihrer Schilddrüse beraubten Tieren aus, obwohl eine Adrenalinwirkung als solche nachweisbar ist (Befunde, die aber von BOË, BLUM-MARX und teilweise von UNDERHILL-HILDITCH bestritten wurden). Das Pankreas soll nach EPPINGER-FALTA-RUDINGER erhöht arbeiten. Werden aber auch die Epithelkörperchen entfernt, so tritt die Glykosurie auf (nach UNDERHILL-HILDITCH auch wenn 2 Epithelkörperchen zurückbleiben). Und ganz ebenso verhält es sich mit der blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalins. Schilddrüsensekret soll den Sympathikus erregen, die Epithelkörperchentätigkeit ihn hemmen, unter normalen Verhältnissen beide Tätigkeiten der entsprechenden Organe zweckmäßig so eingestellt sein, daß ein Schwanken um die Gleichgewichtslage nur in engen Grenzen möglich ist. Hier sehen wir den oben schon angedeuteten, von RUDINGER (1) angenommenen Antagonismus zwischen Epithelkörperchen- und Schilddrüsenfunktion. Und allgemein teilen die genannten Forscher die endokrinen Drüsen in 2 große Gruppen: 1. Chromaffines System, Schilddrüse, Hypophyse, 2. Pankreas, Epithelkörperchen. Die erste Gruppe wirkt erregend auf den Sympathikus und beschleunigend auf Stoffwechselforgänge, die zweite hemmend ein. Ähnliche Angaben machen auch CARO (2) sowie BÁLINT und MOLNÁR. Hier werden auch die Ovarien in gewisser Hinsicht der zweiten Gruppe zugefügt (Beziehungen zwischen ihnen und den Epithelkörperchen sind auch angenommen worden, man denke nur an die Osteomalazie, aber ohne irgendwelche Einzelheiten festlegen zu können). Im Sinne eines Antagonismus zwischen Epithelkörperchen und chromaffinem Apparat sowie Schilddrüse im Hinblick auf Einwirkung auf den Sympathikus hat sich auch GULEKE (1) ausgesprochen auf Grund der — in einem Versuche auch von GEORGOPULOS (1) bestätigten — eigenartigen Erscheinung, nach daß Entfernung von Epithelkörperchen (und Schilddrüse) eingetretene manifeste Tetanieerscheinungen durch Entnahme der Nebennieren aufgehoben werden können. Dies gelingt aber nur, wenn Epithelkörperchen + Schilddrüse entfernt werden, nicht erstere allein, woraus GULEKE auf einen antagonistischen Einfluß der Epithelkörperchen auf den Sympathikus sowohl in bezug auf die Nebennieren wie auch die Schilddrüse schließt. Ähnlich auch BIRCHER (3). Nach FALTA-RUDINGER löst bei Menschen mit latenter Tetanie Adrenalin die tetanischen Anfälle aus. GEORGOPULOS (1) glaubt auch, einen Antagonismus zwischen Epithelkörperchen und chromaffinem Apparat bzw. auch Schilddrüse in der Hemmung der bekannten giftigen Wirksamkeit des Adrenalins auf Gefäße gezeigt zu haben. Die Aortenveränderungen nämlich sollen nach Schilddrüsenentfernung bei Adrenalinalgaben fast ausbleiben, dagegen eintreten, wenn die Epithelkörperchen mitentfernt werden, weil deren bei alleiniger Schilddrüsenentfernung in die Erscheinung tretender hemmender Einfluß dann wegfallt. Hier soll es sich um unmittelbare Sekretbeeinflussung unter Ausschaltung der Nervenvermittlung handeln. Beweiskraft kommt auch diesen Versuchen wohl kaum zu. Ebenso verhält es sich mit anderen, sehr geistreich ausgedachten, Versuchen desselben griechischen Autors (2), welche dartun sollen, daß eine Tätigkeit der Epithelkörperchen in gegensätzlicher Wirkung zur Schilddrüse durch Einwirkung auf Sekretionsstoffe des chromaffinen Apparates urämieerregende Stoffe bei Nephritis (experimenteller Urannephritis) hemmen soll, Versuche bei denen eine Reihe noch nicht bewiesener Voraussetzungen der Deutung zugrunde liegen. ALQUIER (3) glaubte nach

Entfernung von Schilddrüse und Epithelkörperchen eine Verminderung des Lipoidgehalts der Nebennierenrinde feststellen zu können. Doch konnten BABES und JONESCO dies nicht bestätigen. ARNDT (4) fand auch keine Abhängigkeiten der Menge oder Art der Lipoide der Epithelkörperchen, Schilddrüse und Hypophyse einerseits, der Nebennierenrinde andererseits. Öfters ist festgestellt worden, daß die Assimilationsgrenze für Zucker nach Herausnahme der Epithelkörperchen herabgesetzt ist [so z. B. EPPINGER-FALTA-RUDINGER, UNDERHILL-HILDITSCH, MARINE (2)]. Nach der Auffassung von EPPINGER-FALTA-RUDINGER haben die Epithelkörperchen die Tätigkeit des Pankreas im Hinblick auf den Kohlehydratstoffwechsel zu unterstützen. Auffallende Veränderungen des Pankreas nach Epithelkörperchenentfernung konnten nicht festgestellt werden (KOJIMA). Neuerdings spricht PERELMAN auf Grund von Tierversuchen von funktionellen Beziehungen der Epithelkörperchen zu den männlichen Keimdrüsen. Bei kastrierten Hunden und Katzen soll, wie auch schon SILVESTRI fand, eine parathyreoprive Tetanie nicht auftreten, ja schon bestehende solche durch Entfernung der Hoden zum Schwinden gebracht werden, und die Tiere am Leben bleiben (während Kastration weiblicher Tiere oder junger männlicher diesen Erfolg nicht haben soll). Kastrierte Tiere, die nach Entfernung des ganzen thyreo-parathyreopriven Apparates nicht tetanisch werden, sollen bald nach Implantation von Hodengewebe an parathyreoprive Tetanie erkranken. Erwähnt werden könnten in diesem Zusammenhang auch Beobachtungen und Versuche von MELCHIOR und NOTHMANN, welche nach Kastration bzw. Verlust von Hodensubstanz Überregbarkeit, wenn auch nicht Tetanie, fanden. OTT stellte bei Verwendung von kleinen Mengen von Epithelkörperchenextrakt bzw. der Nukleoproteide BEEBES eine senkende, dann steigernde Wirkung, bei größeren Dosen überhaupt eine senkende Wirkung auf den Blutdruck fest. Letzteres auch GUSSIO sowie SALVIOLI und CARRARO, nach welchem letzteren diese Wirkung auch gegenüber der blutdrucksteigernden des Adrenalins zur Geltung kommt. Nach den letztgenannten Autoren soll diese blutdrucksenkende Wirkung der Epithelkörperchen nicht auf Einwirkung auf die Gefäßwandungen (örtliche Anwendung von Epithelkörperchenauszügen bringt diese zur Verengerung), noch auf einem Angreifen an den Nervenzentren, sondern auf unmittelbarer Bewirkung am Herzen selbst beruhen. Andere Forscher stellten auch einsetzende Tachykardie fest. HERRING fand, daß Entfernung der Schilddrüse und Epithelkörperchen drucksteigernd auf den Kreislauf einwirke. BRUN (3) sah unter Einwirkung von Epithelkörperchenextrakt eine — aber nur kurz anhaltende — Steigerung des „alexinischen Vermögens“ des Blutes und der phagozytären Tätigkeit der Leukozyten gegenüber Eitererregern. Nach MEDVEDEVA dagegen soll nach Entfernung der Epithelkörperchen bei Tieren die phagozytäre Tätigkeit der Leukozyten erhöht sein.

Alle diese Versuche, an sich sicher bemerkenswert, weisen auf die zu erwartende eigenartige Stellung der Epithelkörperchen im endokrinen Gesamtsystem hin, aber die gegenseitigen Beziehungen sind sehr verwickelter Natur; irgendwelche Schlüsse können aus den verschiedensten Versuchen noch kaum gezogen werden. Sie sind bisher nur Ausgangspunkte oder Arbeitshypothesen.

Bekannt ist, daß ein großer Teil der Drüsen mit innerer Sekretion ihre Wirksamkeit gerade durch Beeinflussung der Stoffwechselforgänge ausübt, und hier sind wir über solche von seiten der Epithelkörperchen durch die vielfachen Forschungen des letzten Jahrzehntes etwas besser unterrichtet. Die Tetanierätsel wiesen frühzeitig in diese Richtung. Auf Grund der Tetanie waren eigentlich nur zwei Vorstellungen möglich: der von den Epithel-

körperchen gebildete Stoff — nennen wir ihn Sekret — wirkt unmittelbar ein, sein Ausfall im parathyreopriven Zustande also ist gleichbedeutend mit einem direkten Minus, oder jener hat physiologischerweise eine entgiftende oder Giftbildung verhütende Aufgabe, so daß sein Ausfall dies Gift in abnormer Weise einwirken und so die tetanischen Folgeerscheinungen auftreten läßt. Gegen ersteres sprach schon, daß starke Blutentziehung (BALDI, MAC CALLUM, BIEDL u. a.) die Krämpfe wenigstens vorübergehend beseitigt, und daß Einspritzung von Blut eines normalen Tieres, aber auch von physiologischer Kochsalzlösung oder Ringerlösung (nach teilweisem Entbluten), wie aus den Feststellungen von ALBERTONI-TIZZONI, FANO-ZANDA, LUSENA, und besonders MAC CALLUM, später auch PATON-FINDLAY oder LUCKHART-ROSENBLUM u. a. hervorgeht, denselben Erfolg, wenn auch vorübergehend, erzielt. Solche Erfahrungen konnten nicht im Sinne eines Minus an irgendeinem Sekret der Epithelkörperchen oder an sonst einem Stoffe als grundlegendem Faktor gedeutet werden, da ja sonst die tetanische Wirkung eher hätte verstärkt werden müssen, sondern sprachen für die Entfernung eines infolge der Epithelkörperchenherausnahme abnorm angesammelten Giftes. Und in späteren verwickelten Übertragungsversuchen, besonders wieder von MAC CALLUM, trat dies noch viel einwandfreier hervor. Viele Untersucher sprachen sich in diesem Sinne aus, und so wurde schon frühzeitig ein „Tetaniegift“ angenommen. Dies „Tetaniegift“ sollte nicht nur auf die motorischen Nerven, sondern auch auf die sensiblen [J. HOFFMANN, CHVOSTEK (2) u. a.] und auch auf den Sympathikus (vor allem FALTA und KAHN) übererregend einwirken. Letzteres betonen auch HOSKINS und WHEELON, welche bei parathyreopriven Hunden eine allgemeine Erhöhung der vasomotorischen Erregbarkeit feststellten. Der Angriffspunkt wurde nach verschiedenartigen Durchschneidungsversuchen von EPPINGER-FALTA-RUDINGER-KAHN im gesamten Neuron von den Vorderhornanglionzellen aus gesehen, BIEDL (5), MAC CALLUM u. a. betonen auch die peripheren Nerven selbst, aber auch das Gehirn, und BIEDL legt für die einzelnen Erscheinungen besonders auch die Rolle der motorischen Rückenmarkszentren, dann aber auch des Kleinhirns und Großhirns dar. Die Verhältnisse liegen nun aber überaus verwickelt und haben Beziehungen zur allgemeinen Frage des Tonus, zu den parasymphatischen Einflüssen [FRANK (2)] usw., worauf hier nicht eingegangen werden kann. Erwähnt werden soll nur, daß NOËL PATON mit seinen Mitarbeitern die starke Beteiligung der neuromuskulären Zwischensubstanz selbst erwies (s. auch FRANK sowie BEHRENDT und FREUDENBERG). Dies stimmt damit überein, daß HÖBER den Angriffspunkt der Calciumionen an die gleiche Stelle verlegt, worauf BEHRENDT und FREUDENBERG hinweisen, Calciumionenmangel aber das „führende Symptom“ der Tetanie ist (s. u.). NOËL PATON und seine Mitarbeiter betonen, daß dieser Angriffspunkt am „Neuromyon“ für die galvanische Übererregbarkeit verantwortlich zu machen ist, für die Symptome der Tetania parathyreopriva selbst aber Rückenmark und höheres Zentralnervensystem. Darum braucht beides auch nicht Hand in Hand zu gehen. Für manche Erscheinungen kommen subkortikale Zentren und endlich Rindfelder in Betracht, wie dies vor allem FRANK (2) dargelegt hat, der die einzelnen Symptome scharf abzugrenzen versucht und die Tetaniestellung und den Krampf auf eine Leistung des subkortikalen Bewegungsfeldes im Hauptteil des Mittelhirns bezieht. Das Kleinhirn endlich ist wohl für die Gleichgewichtsstörungen verantwortlich zu machen. Auch Veränderungen histologischer Art sind beschrieben worden. So von VASSALE und DONAGGIO solche im Rückenmark, und zwar Degenerationen von Nervenfasern in den Pyramidenbahnen und Hintersträngen schon 3 Tage nach Epithelkörperchenentfernung. MÖLLGAARD glaubt auch mit einer eigenen Gefriermethode in den Vorderhornanglionzellen

histologische Abartungen nachgewiesen zu haben. Ferner will CAPOBIANCO (1) im zentralen wie peripheren Nervensystem Veränderungen festgestellt haben, unterscheidet aber nicht zwischen Folgen der Schilddrüsen- und Epithelkörperchenherausnahme. Endlich haben über Veränderungen im Zentralnervensystem bei parathyreopriver Tetanie, vor allem solche regressiver Natur an den Ganglienzellen, MAC CALLUM, EDMUNDS, BLUM und MARX berichtet [zitiert nach BIEDL (5)] sowie ALZHEIMER. BLUM bildet die Ganglienzelldegenerationen „als anatomisches Äquivalent der Tetanie“ in seinem jüngst erschienenen Buche auch ab. Erwähnt sei noch, daß sich bei Tetanie im Gehirn auch ausgedehnte Gefäßverkalkungen finden sollen und daß (erwähnt bei MALY) MATERNA solche auch bei vollständigem Mangel der Epithelkörperchen festgestellt hat.

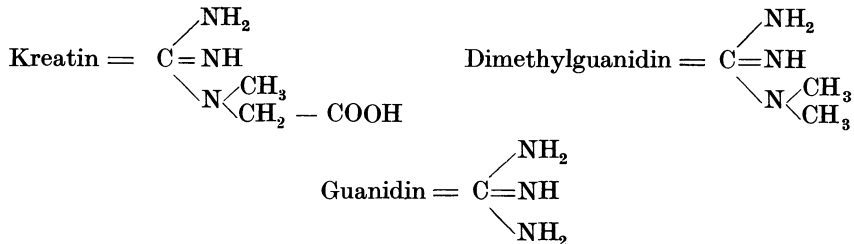
Worin das „Tetaniegift“ besteht, blieb lange unbekannt bzw. umstritten. Die Annahme, es werde von der Schilddrüse oder auch vom Thymus sezerniert, wurde bald unhaltbar, vor allem wurde dann an Stoffe des Zwischenstoffwechsels gedacht und auf alle möglichen solche gefahndet. Ammoniak, Karbaminsäure und viele andere, an die vorübergehend gedacht wurde, führten zu keinen einwandfreien Ergebnissen. Die vermehrte Ammoniakbildung ist offenbar nicht ursächlich mit der Tetanie verknüpft, sondern Folge der durch die Krämpfe erst bewirkten Azidose. Dagegen lenkte sich dann die Aufmerksamkeit auf bestimmte Stoffe des Eiweißabbaues. Hatte FUCHS das Ergotin betont und BIEDL darauf hingewiesen, daß dies außer dem Ergotoxin auch im Zwischenstoffwechsel des Körpers auftretende Eiweißabbaustoffe von pharmakodynamischer Wirksamkeit enthalte, so traten bald die Guanidine in den Vordergrund. Deren Wirkung auf das Nervensystem war schon in den 70er Jahren von GERGENS-BAUMANN, dann von PUTZEY-SVAN, ROTHBERGER und vor allem FÜHNER festgestellt und die Angriffspunkte genauer verfolgt worden. Es handelte sich vor allem um Versuche an Kaltblütern, aber auch bei Hunden, Katzen, Kaninchen wurden Zuckungen, Krämpfe u. dgl. festgestellt. Von besonderer Wichtigkeit wurde die von PEKELHARING erhärtete Abhängigkeit des Muskeltonus von dem den Guanidinen nahe verwandten Kreatin. Zuerst nun lenkte die Aufmerksamkeit auf diese Stoffe in unmittelbarer Beziehung zu der Tetanie W. F. KOCH. Daß sich Guanidine im normalen Urin vorfinden (KUTSCHER-LOHMANN, ENGELAND) und erhöht nach Fleischnahrung (ACHELIS) ist bekannt; KOCH fand nun aber bei Tieren nach Herausnahme ihrer Epithelkörperchen die Guanidine, ihre Basen und ihre Abkömmlinge — darunter auch Dimethylguanidin — im Harn gegenüber der Regel sehr stark vermehrt. Er vermutete schon, daß diese Stoffe infolge mangelnder Tätigkeit der Epithelkörperchen nicht oder nicht genügend in ungiftige Verbindungen verwandelt würden und daher jetzt wirksam seien. Die erhöhten Mengen der Guanidine im Harn parathyreopriver Hunde wurden bestätigt von PATON-FINDLAY sowie BURNS und SHARPE aus der Schule NOËL PATONS; sie fanden sie hier auch im Blut (in dem sie bei parathyreopriven Hunden REIDA und LIEGMANN vermißten), ferner auch im Harn, und SHARPE auch in den Fäzes, tetanischer Kinder, endlich FINDLAY-SHARPE sowie NATRAS-SHARPE auch bei Tetanie der Erwachsenen wesentlich vermehrt. Ähnlich MC KINN MARRIOT. Neuerdings fanden auch FRANK und KÜHNAU im Urin zweier Fälle von parathyreopriver Tetanie beim Menschen weit erhöhte Mengen von Methyl- und Dimethylguanidin. Andererseits ist (HENDERSON) im Muskel der Guanidinhalt (Gesamtguanidin und freies Guanidin) vermindert. Diese auffallenden Befunde fanden nun im Tierversuch mit Guanidinen weitere Erklärung. Solche in dieser Richtung nahm zuerst (an Katzen) FUCHS in Wien vor. Er faßte aber die bewirkten Krankheitserscheinungen im Sinne der Chorea auf

und stellte sie später insbesondere der Enzephalo-Meningo-Myelitis (*Encephalitis epidemica* v. *ECONOMOS*) gleich. Andere Forscher aber deuten die Guanidinvergiftung völlig im Sinne der Tetanie. Zu unterstreichen ist hier das Verdienst NOËL PATONs und seiner Schule. Alle Kennzeichen wie Starre, Krämpfe, Zittern, Atemnot, Gleichgewichtsstörung sind ganz die gleichen wie bei parathyreopriver Tetanie. Insbesondere verfolgten die englischen Forscher auch die Übererregbarkeit am Pantostaten und fanden sie im hohen Grade der Tetanie entsprechend. Zu den Versuchen wurden vor allem Katzen (ferner Kaninchen und Ratten) verwandt. Auch KLINGER, der seine Versuche an Katzen und Ratten anstellte, betont die große Ähnlichkeit des Guanidinvergiftungs-Krankheitsbildes mit der parathyreopriven Tetanie (über Verschiedenheiten s. u.). Dann haben FRANK, STERN und NOTHMANN die Guanidinvergiftung am geeignetsten Versuchstier, der Katze, genau verfolgt, und sind auf Grund der hervorgerufenen Krankheitszeichen wie der auch von ihnen genau verfolgten Erregbarkeitssteigerung ganz zu den gleichen Ergebnissen wie PATON-FINDLAY gelangt. FRANK (2) sagt, er und seine Mitarbeiter hätten mit Dimethylguanidin ein der Spasmophilie bzw. der parathyreopriven Tetanie so entsprechendes Bild bewirkt, daß sie hätten „die Schilderung, die ESCHERICH in seiner Monographie von dem allgemeinen Krankheitsbild (sc. der Spasmophilie) entwirft, fast wörtlich für den Ablauf des Geschehens bei der Dimethyl-Guanidin-Katze übernehmen“ können. Hatten PATON-FINDLAY bei der Prüfung der galvanischen Übererregbarkeit gewisse Schwankungen gefunden und diese etwas gezwungen mit wechselnder optimaler Konzentration erklärt, so glauben FRANK-STERN-NOTHMANN, daß an dieser Ungleichheit die von PATON-FINDLAY verwandte Narkose schuld war und so suchten sie diese zu vermeiden. Da ihnen dies bei Katzen nicht gelang, zogen sie Versuche an Kaninchen heran und stellten hier selbst bei Dimethylguanidgaben, die noch keine Krankheitszeichen bewirkten (längere Zeit anhaltend), die kennzeichnende Übererregbarkeit in Gestalt des Sturzes der Öffnungszuckungen fest. So ist die Auffassung, die besonders von NOËL-PATON und FINDLAY vertreten wurde, gut begründet und auch BIEDL (5) schließt sich ihr in der letzten Auflage seines bekannten Buches „Innere Sekretion“ an mit den Worten: „Die parathyreopriver Tetanie ist eine Guanidintoxikose.“

Aber diese Darstellung blieb auch nicht unbestritten. BLUM weist neuerdings auf einige Bedenken hin. KLINGLER und FUCHS führen die Unwirksamkeit der Ca-Gaben bei der Guanidinvergiftung im Gegensatz zur parathyreopriven Tetanie gegen die Gleichstellung beider an, und insbesondere stützt sich FUCHS, der schärfste Gegner derselben, auf histologische Untersuchungen. Er und POLLAK, der das Zentralnervensystem der Versuchskatzen FUCHS genau untersuchte, fanden hier Veränderungen, die sie als echte Entzündung auffassen, wie solche bei parathyreopriver Tetanie nicht zu finden sei, und FUCHS hält auch neuerdings daran fest, daß es sich hier um Veränderungen handle, die ganz der Enzephalo-Meningo-Myelitis im Sinne der *Encephalitis epidemica* entsprächen. Ich halte auf Grund eigener Versuche diese Einwände gegen die Tetanieauffassung der Guanidinvergiftung nicht für berechtigt.

Zunächst einige Worte über die Guanidine im allgemeinen und besonders das von FRANK-STERN-NOTHMANN und auch von uns verwandte Dimethylguanidin. Die Guanidine stehen dem an sich harmlosen Kreatin = Methylguanidinessigsäure oder Dimethylguanidin-Karboxyl sehr nahe, welches im endogenen Eiweißumsatz, anscheinend besonders in der Muskulatur, entsteht. Nach Versuchen von RIESSER, bestätigt durch SHANKS u. a., steigt das Kreatin nach Cholininjektion, und es wird hieraus wie aus Beobachtungen von SHARPE

gefolgert, daß das Kreatin aus Cholin (des Lezithins) entsteht. Von Bedeutung ist auch die neue Beobachtung von SHANKS, daß bei Tetania parathyreopriva Cholin wenigstens vorübergehend im Blute vermehrt ist. Wird das Kreatin so vom Cholin, (Lezithin) abgeleitet, so wird dasselbe für die Guanidine (Dimethylguanidin) angenommen, sei es, daß es vom Kreatin aus entsteht oder mehr direkt. Man denkt auch umgekehrt an eine Umwandlung von Dimethylguanidin in Kreatin (WISHART sowie THOMPSON fanden nach Guanidininjektion erhöhten Kreatingehalt des Muskels), was wichtig wäre, weil es den Weg anzeigen könnte, auf dem im normalen Stoffwechsel Guanidin entgiftet würde, bei dessen Versagen (Ausfall der Epithelkörperchentätigkeit) aber die giftigen Guanidine angesammelt und wirksam würden. Auch an die Ableitung von Kreatin und Guanidinen vom Arginin wird gedacht. Nach allem gehört die Guanidin-Gruppe zu den durch verhältnismäßig geringe chemische Veränderungen entstehenden sog. biogenen bzw. proteinogenen Aminen, und insbesondere das Dimethylguanidin, welches sich vom Kreatin nur durch eine CO_2 -Gruppe unterscheidet, könnte (durch Dekarboxylierung) aus diesem besonders leicht entstehen, oder umgekehrt in Kreatin übergehen. Völlig zureichende Kenntnisse besitzen wir hier noch nicht. Auch an umkehrbare Prozesse ist gedacht worden (NOËL PATON). Alles dies würde eine endogene Entstehung der Guanidine (Methylguanidine) bedeuten, und diese betont denn auch neuerdings wieder NOËL PATON besonders. Aber er läßt auch die Entstehung aus exogenen Stoffen als möglich zu; hier ist besonders an Fleischnahrung und seinen Kreatingehalt zu denken, wie dies auch BIEDL genauer darlegt.



Unter den Guanidinen ist nun das Dimethylguanidin von besonderer Wichtigkeit dadurch daß es weit giftiger ist als das Guanidin oder Methylguanidin — nach FRANK-STERN-NOTHMANN 8 mal, nach unseren Versuchen etwa 5 mal giftiger — und besonders ausgesprochene, der Tetanie gleichende Krankheitserscheinungen bewirkt. Diese erzielten wir stets mit entsprechenden Dosen, und wir können uns in ihrer Beurteilung als denen der Tetanie völlig entsprechend nur NOËL PATON-FINDLAY sowie FRANK-STERN-NOTHMANN ganz anschließen. Es gelang uns nun auch in unseren Versuchen bei mit Dimethylguanidin vergifteten Katzen ohne jede Narkose die galvanische Erregbarkeit fortlaufend zu prüfen und das ist wichtig, da ja die Katzen auch für das Krankheitsbild geeigneter sind, als die zur galvanischen Prüfung von FRANK und seinen Mitarbeitern vergleichsweise herangezogenen Kaninchen (da ihnen die fortlaufende Prüfung der galvanischen Erregbarkeit an Katzen ohne Narkose nicht gelang). Wir konnten nun bei den Katzen nach Guanidinvergiftung ohne Narkose besonders einleuchtend die (seit ERB) von der Tetanie bekannte und auch bei parathyreopriver Tetanie leicht verfolgbare kennzeichnende Übererregbarkeit in Gestalt plötzlichen Sturzes der Öffnungszuckungen und insbesondere der, als am bezeichnendsten anzusehenden, Kathodenöffnungszuckung als regelmäßige Erscheinung feststellen und verfolgen.

Ebenso kamen unsere Versuche zu dem Ergebnis, daß die erwähnten Einwände besonders von FUCHS gegen die Tetanieauffassung des durch das Guanidin bewirkten Krankheitsbildes nicht stichhaltig sind. Zunächst die Ca-Einwirkung. Im Gegensatz zu der parathyreopriven Tetanie versagte sie bei WATANABE (1) sowie KLINGER. Allerdings schienen sich die vergifteten Tiere in einigen Versuchen von WATANABE (1) und PATON-FINDLAY nach den Kalkeinspritzungen wohler zu fühlen. Wichtiger aber ist die von den letztgenannten Forschern (in 2 Versuchen) hierbei gefundene Wiederherabsetzung der elektrischen Erregbarkeit, insbesondere im Hinblick auf die Kathodenöffnungszuckung. Ich habe mehrere derartige Versuche vorgenommen und wir konnten feststellen, daß Kalkzufuhr bei schwervergifteten Tieren allerdings die Krankheitszeichen nicht sicher lindert oder den Tod verhindert, daß aber bei nicht tödlichen Guanidingaben die Tiere auf jede Kalkeinspritzung hin wieder herabgesetzte galvanische Erregbarkeit vor allem in Gestalt eines ausgesprochenen Wiederanstiegens der Kathodenöffnungszuckung aufwiesen, daß also grundsätzlich auch bei der Guanidinvergiftung der mildernde Einfluß des Ca feststellbar ist. Ähnliches fanden neuerdings auch KÜHNAU und NOTHMANN. Daß der Erfolg hier kein so eingreifender ist wie bei der parathyreopriven Tetanie ist leicht mit Mengenunterschieden zu erklären, denn solche Mengen der giftigen Stoffe, wie sie hier unmittelbar dem Tier eingeführt werden, treten ja nach Entnahme der Epithelkörperchen sicher nicht auf einmal in Wirksamkeit, und diese Auffassung scheint um so berechtigter als die bemerkenswerte Feststellung von BERKELEY und BEEBE, daß auch bei parathyreopriven Tieren die Ca-Zufuhr versagte, wenn die Tiere auf Fleischkost gesetzt werden (man denke an die Verwandtschaft des Kreatins zum Guanidin bzw. Dimethylguanidin), ganz in dieser Linie liegt. Ähnlich mit Mengenverschiedenheiten des einverleibten Guanidins gegenüber dem bei parathyreopriven Tetanie freiwerdenden erklärt auch WATANABE, daß die von ihm gefundene, von FRANK und von mir bestätigte, nach Guanidinvergiftung wie nach Epithelkörperchenentnahme auftretende Hypoglykämie (doch fand BLUM bei parathyreopriven Katzen zuweilen sogar Steigerung des Blutzuckers) bei der Guanidinvergiftung sich im Gegensatz zur parathyreopriven Tetanie (UNDERHILL und BLATHERWICK) durch Kalziumdarreichung nicht wieder ausgleicht. Andererseits fanden BURNS und WATSON, daß Kalk die lähmende Wirkung auf die Herzvagusenden bei Guanidinvergiftung ebenso aufhebt wie bei Tetania parathyreopriva.

Ebensowenig erscheinen mir die histologischen Gegen Gründe FUCHS beweisend. Der FUCHS-POLLAKschen Auffassung, daß es sich bei der chronischen Guanidinvergiftung um echte Enzephalitis handele, trat NOTHMANN entgegen, der die Veränderungen nur im Sinne von Degenerationen der Ganglienzellen und Neurophagozytose, also unkenzeichnender Giftschädigung deutet. Ähnlich drückt auch KIRSCHBAUM Zweifel an der entzündlichen Natur der Veränderungen aus. ROSENAL spricht zwar unter den Guanidinveränderungen in einem Falle auch von „toxischer Enzephalitis“, beschreibt aber auch keine eigentliche Entzündung, sondern in diesem Falle Abräumvorgänge, im übrigen aber vor allem auch degenerative Erscheinungen an den Ganglienzellen und Gliaveränderungen; er verfolgte vor allem die amöboiden Gliazellen. Ich habe eine Reihe von Tieren 8 und 11 Tage lang unter Guanidin gehalten und einige Tiere mit kleineren Gaben bis zu 7 Wochen chronisch vergiftet. Ich fand zunehmend schwere Entartungsveränderungen der Ganglienzellen, Neurophagozytose und Gliazellreaktionen, aber nichts im Sinne einer Entzündung, einer Enzephalitis, deutbares. Sollten sich zuweilen Rundzellenherde oder dergl. in späten Stadien finden, so ist dies wohl auch nur als Folgeerscheinung, nicht als unmittelbare Wirkung des Guanidins

aufzufassen. Nach unseren Untersuchungen bewirken die Guanidine im Zentralnervensystem also nur wenig typische degenerative Erscheinungen, wie diese auch, wenn auch nicht regelmäßig, bei parathyreopriver Tetanie festgestellt wurden (s. o.). Mengenunterschiede sind auch hier leicht zu erklären.

Wir kommen so nach Ausschaltung der erhobenen Einwände auch zu dem Ergebnis, die Guanidin-(Dimethylguanidin-)Vergiftung der (parathyreopriven) Tetanie gleichzusetzen. Die Guanidinwirkung im klinischen Bild der vergifteten Tiere, in elektrischer Übererregbarkeit, in Gemeinsamkeit der Angriffspunkte (NOËL-PATON-FINDLAY-WATSON) in ganz den gleichen biochemischen Abartungen [WATANABE, GYÖRGY], von denen z. T. noch die Rede sein soll, in der wenigstens grundsätzlichen Beeinflussbarkeit der Erregbarkeitssteigerung durch Kalziumgaben, in der Besserung der Krankheitszeichen durch Salzsäure (GYÖRGY-VOLLMER), in der gleichen Beeinflussung der Herzstätigkeit (BURNS-WATSON), der Speicheldrüsen- und Magen-Darmtätigkeit (KOMAROW), der Hypoglykämie [WATANABE (1), FRANK eigener Nachweis], des Glykogenschwundes der Leber (BAYER-FORM, FRANK, eigene Befunde), alles dies und manches andere entspricht fast vollständig den gleichen Erscheinungen bei parathyreopriver Tetanie und zumeist auch bei der menschlichen Tetanie, vor allem der Spasmophilie. So scheint in der Tat in der Guanidingruppe das so lange gesuchte „Tetaniegift“ gefunden zu sein, vielleicht, wie FRANK-STERN-NOTHMANN sagen, nicht allein, sondern aus einem Spektrum als vornehmlich wirksamer Körper herausgegriffen.

Die Angriffspunkte dieser giftigen Stoffe sind von NOËL-PATON-FINDLAY wie FRANK-STERN-NOTHMANN eingehend verfolgt worden. Wie dabei betont wird, bindet sich das Guanidin an sein Substrat mit langdauernder und evtl. erst allmählich hervortretender Wirkung und erklärt so sehr gut die „Diathese“, und ferner ist es ein Gift, welches weniger erregend als die Bedingungen der Zentrentätigkeit ändernd und so erregungssteigernd wirkt, so daß es zunächst enthemmend auf die Nervenzentren einwirkt, die dann auf irgendeinen auslösenden Reiz hin mit heftiger Tätigkeit antworten (FRANK-STERN-NOTHMANN).

Die Brücke der Guanidine zu den Epithelkörperchen aber ist insofern geschlagen, als es nach KOCH, PATON-FINDLAY, HAMMETT, WATANABE, FRANK-STERN-NOTHMANN, BAYER und meiner eigenen Auffassung die Epithelkörperchen sind, welche mit der Bildung der Guanidine im Körper und mit deren Wirksamkeit eng verknüpft sind. Das Guanidin spielt im Kreatin oder einer anderen Verbindung beim Aufrechterhalten des physiologischen Tonus der Muskulatur eine wesentliche Rolle. Dabei ist die Tätigkeit der Epithelkörperchen maßgebend; sie beherrschen „den Guanidinstoffwechsel des Körpers, indem sie die Bildung der Guanidine in ungehörigen Massen verhindern. So üben sie wahrscheinlich eine regelnde Wirkung auf den Tonus der Skelettmuskulatur aus“ (PATON-FINDLAY). Oder, wie FRANK-STERN-NOTHMANN sagen, sie greifen in die (Dimethyl-) Guanidin-Entstehung örtlich dämpfend ein und die von den Epithelkörperchen gebildeten Stoffe haben in den Kreislauf gelangte Guanidine wohl auch abzufangen und zu entgiften. Im wesentlichen handelt es sich aber nach dieser Auffassung nicht um eine direkte Entgiftung der giftigen Guanidine durch das Hormon der Epithelkörperchen, wie dies noch VINES annimmt, sondern um eine mehr indirekte Wirkung der Epithelkörperchen, die entweder eine übermäßige Bildung von Guanidinen hintanhaltend oder diese in ungiftige Stoffe weiter zu verwandeln haben. Dabei wird daran gedacht, daß letzteres in einer Umbildung zu Kreatin bestehen könnte (FRANK,

NOËL PATON s. auch oben). Es ist wieder an die besonders nahe Verwandtschaft gerade des Dimethylguanidins zum Kreatin zu erinnern. Ob im Körper ersteres aus dem letzteren entsteht, ob umgekehrt, ob beides möglich ist, ist noch nicht entschieden (s. oben).

Bei dieser Auffassung der nahen Beziehungen der Guanidine zu der Epithelkörperchentätigkeit, des Versagens letzterer zu der Tetanie im Sinne der Guanidinvergiftung, schien es von Bedeutung zu untersuchen, ob sich der Kausalnexus Epithelkörperchen-Guanidine nicht auch unmittelbarer erhärten ließe. Gaben von Epithelkörperchensubstanz zur Hintanhaltung der Guanidinvergiftung versagten (eigene Versuche), beeinflussten auch die durch letztere hervorgerufene galvanische Übererregbarkeit nicht. Es nimmt dies nicht wunder, denn auch bei parathyreopriven Tetanie versagt das Parathyreoidin meist auch in dieser Richtung (MAC CALLUM) und BLUM schließt aus ähnlichem, daß die Epithelkörperchen nur eine Vorstufe erzeugten, das aktivierte Hormon erst im Blute kreise (s. o.). Weiterhin konnte daran gedacht werden, ob die Epithelkörperchen bei chronischer Guanidinvergiftung funktionelle oder anatomische Abartungen zeigten. So schreibt auch BIEDL (5), daß die Untersuchung des morphologischen Verhaltens der Epithelkörperchen hierbei noch ausstehe, und daß eine gesteigerte Inanspruchnahme der Organe in Form hyperplastischer Zustände oder destruktiver Veränderungen zum Ausdruck kommen könne. BAYER-FORM nun und ebenso wir konnten bei chronischen Vergiftungen Vergrößerungen der Epithelkörperchen oder gewebliche Veränderungen nicht feststellen. Dementsprechend konnten BAYER-FORM auch durch langdauernde Guanidingaben eine Steigerung der entgiftenden Tätigkeit der Epithelkörperchen nicht erzielen. Auch fanden sie bei chronisch vergifteten Ratten — die aber wohl für die Guanidinversuche weniger geeignet sind — nicht die von der parathyreopriven Tetanie dieser Tiere her bekannten Kataraktbildungen oder Störungen der Nagezähne (s. o. Abschnitt II). Dagegen führte ein anderer Weg Zusammenhänge zwischen Epithelkörperchentätigkeit und Guanidinvergiftung zu erweisen zum Ziele und zu tatsächlichen Befunden, nämlich der, die Tiere durch Epithelkörperchenentfernung für die Vergiftung empfänglicher zu machen. KLINGER kam — bei Ratten — zu keinen ausgesprochenen, die individuellen Schwankungen sicher überragenden Ergebnissen. NOËL PATON-FINDLAY nahmen an zwei aller ihrer Epithelkörperchen beraubten Katzen Guanidinvergiftung vor und fanden diese Tiere für Vergiftung empfänglich schon bei Gaben, die bei normalen Vergleichstieren unwirksam waren. Ganz einwandfrei sind die Ergebnisse wohl nicht. Hier setzen unsere ausgedehnteren Versuche — an Katzen — ein und sie konnten in wohl eindeutiger Weise die erhöhte Empfänglichkeit der Tiere ohne Epithelkörperchen erweisen. Normaltiere starben nach einer Gabe von 0,07 ccm einer 10⁰/₀igen Dimethylguanidin-Chlorhydrat (0,05 g - Base) -Lösung nie, sondern erst auf 0,1 ccm (0,07 g-Base) hin. Katzen, welchen die vier Epithelkörperchen entfernt wurden, starben auf 0,04 ccm (0,028 g Base) oder 0,05 ccm (0,035 g-Base) stets schnell. Tiere, welchen nur ein Epithelkörperchen entfernt ist, verhalten sich wie Normaltiere. Tiere, denen zwei Epithelkörperchen herausgenommen sind, scheinen eine Mittellage einzunehmen, d. h. eine gewisse höhere Empfänglichkeit, aber lange nicht so stark als nach Entfernung aller vier, aufzuweisen (dies muß noch genauer verfolgt werden). Wir sehen hier fast ganz die gleichen Mengenabhängigkeiten, wie sie auch von der parathyreopriven Tetanie her bekannt sind. Bei unseren Versuchen handelt es sich um ganz akut einsetzende Guanidinwirkung, nicht etwa alleinige Folge der Epithelkörperchenentfernung. Daß diese aber das grundlegende Moment ist, nicht etwa Mitherausnahme der Schilddrüse, was nach allem im zweiten Abschnitte dargelegten schon ganz unwahrscheinlich war, konnte durch Vergleichsversuche sicher-

gestellt werden. Unsere Versuche zeigen auf jeden Fall, daß Katzen, denen alle Epithelkörperchen entfernt sind, für Guanidine über doppelt so empfänglich sind als Normaltiere. Zu ähnlichen Ergebnissen scheint auch DRAGSTEDT gekommen zu sein. Tiere also, denen keine Epithelkörperchenfunktion zur Verfügung steht, können auch mit geringeren Mengen von Guanidin, wenn ihnen solche unmittelbar einverleibt werden, nicht fertig werden und erliegen ihnen schnell. So scheint der Ring Epithelkörperchen-tätigkeit — Guanidinv Vergiftung — Tetanie weiterhin geschlossen.

Wir können nach alledem annehmen, daß, wenn infolge Versagens der Epithelkörperchenfunktion (bei Tetanie) zu viel Guanidin wirksam wird, wie es FRANK-STERN-NOTHMANN ausdrücken, die Bindung dieser Guanidine an ihr Substrat eine neue Konstellation der (zerebralen, spinalen, autonom-nervösen) Apparate schafft, so daß diese in einen Zustand der Übererregung geraten. Dabei scheint die Bedeutung des Guanidins an die lebende Substanz irgendetwas mit der Ca-Bindung und dessen Verdrängung aus den Plasmakolloiden zu tun zu haben oder überhaupt mit Stoffwechselveränderungen, die als für die Tetanie kennzeichnend erkannt und neuerdings genauer verfolgt sind, und von denen noch kurz die Rede sein muß.

Im Vordergrund steht hier der Kalkstoffwechsel. Seine Beziehungen zu den Epithelkörperchen sind auf Grund anatomischer Forschungen von ERDHEIM u. A. im Hinblick auf die Veränderungen des Skeletts und der Zähne nach Epithelkörperchenentfernung und auf die Beziehungen der Epithelkörperchen zu Rachitis und osteomalazischen Knochenerkrankungen, wie oben ausführlich dargelegt, scharf betont worden. Auf den Kalkstoffwechsel weist aber gerade auch das Tetanieproblem hin. Hier nahmen die Forschungen ihren Ausgangspunkt einerseits von der Feststellung JACQUES LOEB's, daß bestimmte Mengenbeziehungen der Ca-Ionen zu den Alkali-Ionen Voraussetzung für Muskeleerregbarkeit ist und daß Entziehung von Ca-Ionen Steigerung bis zu Krämpfen bewirkt (ähnlich J. B. MAC CALLUM, gemessen an der Darmperistaltik), andererseits von den Tierversuchsbefunden SABBATANIS, weiter verfolgt von seinen Schülern REGOLI sowie RONCORONI, daß im Gehirn für dessen Erregbarkeit eine gewisse Menge Kalk nötig ist und daß kalkentziehende Mittel, wie Natriumazetat oder -oxalat, auf die Hirnrinde erregungssteigernd bis zu epileptiformen Krämpfen und umgekehrt Kalziumchloridlösung die mechanische wie elektrische Erregbarkeit wesentlich herabsetzend wirken. So wurde im Tierversuch wie bei der menschlichen Tetanie der Kalkstoffwechsel eifrig verfolgt. Erhöhte Abgabe des Kalzium im Urin fanden nach Epithelkörperchenentfernung z. B. ODO und SARLES, FROUIN, KOJIMA oder KISHI; solche im Urin und in den Fäzes vor allem MAC CALLUM und VOEGTLIN; auch Magnesium soll vermehrt eliminiert werden [COOKE (1,2)]. Ähnliche erhöhte Kalziumabgabe glaubten v. CZYBULSKI sowie SCHWARZ und BASS bei an Tetanie leidenden Patienten beim Auftreten tetanischer Krämpfe festgestellt zu haben. Vor allem aber fanden QUEST (1), SILVESTRI (1), ASCHENHEIM bei spasmophilen Kindern, MAC CALLUM in Mitarbeit von VOEGTLIN sowie VOGEL, ASCHENHEIM, PEXA, WEIGERT bei parathyreopriven Tieren den Kalziumgehalt des Gehirnes herabgesetzt. Und ebenso fanden die Kalziummenge des Blutes bzw. Serums vermindert: MAC CALLUM und seine Mitarbeiter, HASTINGS-MURRAY, MEYSENBUG, PAPPENHEIMER, ZUCKER-MURRAY, NEURATH („aktiver Kalk“), KISHI, SALVESEN, BLUM (BINSWANGER) im Tierversuch, wobei SALVESEN und BLUM Abhängigkeiten von der Menge der entfernten Epithelkörperchen feststellten, letzterer aber betont, daß die Kalkverminderung dem Auftreten von Tetanie bei den Tieren nicht parallel gehe, NETTER, NEURATH, HOWLAND-MARRIOT (1), KATZENELLENBOGEN, CATTANEO, STHEEMAN, GYÖRGY, BROWN, LACHLAN-SIMPSON, KRAMER-HOWLAND,

KRAMER-TISDALL, WEISS, JACOBOWITZ (s. auch die Tabelle bei NELKEN) u. a., so neuerdings KNESCHKE, bei Spasmophilie, und (wenn auch in geringerem Grade) UNDERHILL-TILESTON-BOGERT sowie BARACH-MURRAY und DE WAARD bei Tetanie von Erwachsenen. Der Auffassung einer verminderten Kalkretention bei Tetanie stellte STÖLTZNER die umgekehrte entgegen, daß es sich bei der Tetanie um Kalkstauung handele, doch wurde diese Theorie von BOGEN, v. CZYBULSKI, QUEST, PINELES (7), NETTER, WEIGERT, v. PIRQUET u. a. abgelehnt. Dagegen sprach auch schon, daß intravenöse Kalkdarreichungen wenigstens im Tierversuch die Anfälle meist sofort aufheben, wie schon von MAC CALLUM-VOEGLIN, PARHON-URECHIE, FROUIN, BERKELEY-BEEBE, OTT, BIEDL, ARTHUS-SCHAFFERMANN, CARLSON-JACOBSON, FARNER-KLINGER, PATON-FINDLAY u. a. festgestellt; SALVESEN konnte so parathyreoprive Tiere sogar Jahre lang am Leben erhalten und behauptet, die gute Wirkung der Milch beruhe nur auf ihrem Ca-Gehalt, da er nach Entfernung des Kalks aus der Milch diese unwirksam fand (was BLUM auf ein Mitreißen der hormonalen Schutzstoffe (s. o.) bezieht). Ähnlich wirkt auch Magnesium (das aber Vergiftungserscheinungen macht), Strontium (z. B. BERKELEY-BEEBE oder VÖEGLIN-MAC CALLUM), Magnesium (z. B. FROUIN, CANESTRO, BLUM) oder auch Barium (z. B. BERKELEY-BEEBE). MARINE fand die Ca-Wirkung nur, wenn nicht alle Epithelkörperchen entfernt sind (und betrachtet so die Rettung der Tiere durch Kalkgaben direkt als eine „biologische Probe“ dafür, daß noch Epithelkörperchengewebe evtl. akzessorisches zurückgeblieben ist). Ähnlich wurden auch bei der menschlichen parathyreopriven und anderen Formen der Tetanie mit Kalkbehandlung zahlreiche, wenn auch nicht einheitliche, Besserungen erzielt (s. vor allem auch CURSCHMANN). Und der Gegengrund der Besserungen durch Kalkdarreichungen (gegen die Theorie STÖLTZNERS) bleibt auch bestehen, wenn nach jetziger Auffassung der Kalk nicht unmittelbar einwirkt, sondern einer Säurebehandlung (s. u.) gleichzusetzen ist, denn auch so ist die relative Verschiebung der Ca-Ionen bzw. die Erhöhung des Gesamtkalkes das Wesentliche (s. a. u.) [nach GYÖRGY (3), GAMBLE-ROSS-TISDALL, JANSEN, ADLERSBERG]. Hatte STÖLTZNER seine Theorie auch auf die zunächst auffallende Tatsache aufgebaut, daß die Spasmophilie gerade bei Ernährung mit Kuhmilch auftritt (THEIMICH, JAPHA, FINKELSTEIN und viele andere), die besonders reich an Kalzium ist, so konnte später gezeigt werden, daß bei dieser Ernährungsweise doch weniger Ca resorbiert wird (nach SCHABAD 30% gegenüber 70% bei Frauenmilch, nach NEURATH noch unterschiedlicher), und so auch Ca-Verarmung sich ergibt. So fand bei Ernährung mittels Kuhmilch mit Auftreten tetanieartiger Krämpfe WEIGERT auch im Tierversuch das Gehirn Ca-ärmer, NEURATH desgleichen das Blut bei mit Kuhmilch ernährten Kindern. Dabei mögen übrigens als für den Ca-Stoffwechsel wichtig auch noch andere Momente, so der Reichtum der Kuhmilch an P. (JEPPSON) und ähnliches, mitspielen. Aber die erwähnten Kalkbefunde, welche auf Ca-Verarmung des Nervensystems hinwiesen, blieben auch sonst nicht unwidersprochen. UNDERHILL-TILESTON-BOGERT ziehen aus ihren Untersuchungen nur den allgemeinen Schluß auf gestörte Regelung des Ca-Gleichgewichtes bei Tetanie, LEOPOLD und v. REUSS fanden den Gesamtkalk nur bei wachsenden parathyreopriven Ratten erniedrigt und in dem Sinne verschoben, daß die Weichteile kalkreicher, die Knochen kalkärmer waren als bei normalen Tieren. Vor allem aber konnte eine ganze Reihe Untersucher die Kalkverschiebungen, erhöhte Kalkabgabe und den geringeren Kalkgehalt des Blutes und Gehirns, im Sinne der oben angeführten Forscher überhaupt nicht bestätigen.

Dies hängt nun wahrscheinlich damit zusammen, daß es sich nicht nur allgemein um den Ca-Gehalt, insbesondere des Blutes, handelt,

sondern wesentlich um dessen Bestand an Ca-Ionen, und daß hierbei wieder die Abhängigkeit dieses von dem Gesamtionenbestand des Blutes, also die Beziehungen untereinander, das Maßgebende sind. Hierauf weisen schon die grundlegenden Untersuchungen von J. LOEB hin, ferner die von HÖBER aufgestellten Kationenreihen, und insbesondere für unsere Frage wurde dies dann von LEOPOLD-V. REUSS und sodann in ausgedehnten Untersuchungen von REISS u. a. betont. Neben mit weniger beweiskräftigen Methoden (Blutgerinnungszeit u. dgl.) erhobenen Befunden liegen hier bemerkenswerte Versuche von MAC CALLUM-LAMBERT-VOGEL vor: Blut in der Weise dialysiert, daß es fast kein Ca enthält, bewirkt an freigelegten Gliedmaßen tetanieähnliche Krämpfe, Ca-Zusatz (in der Menge wie im Blute) läßt solche vermissen; und in demselben Sinne ist zu deuten, daß, während bei Tetania parathyreopriva Entbluten und Bluttransfusion die Anfälle in der Regel zum Aufhören bringt (s. o.), kalziumberaubtes Blut diese Wirkung nicht hat. Ganz besonders aber sind hier die wertvollen Untersuchungen von TRENDELENBURG-GÖBEL anzuführen, welche, das ausgeschnittene Froschherz als Indikator für die Ca-Ionenmenge benutzend, bei parathyreopriven tetanischen Katzen eine starke Verringerung des Gesamtkalkgehaltes und insbesondere eine solche der Ca-Ionenkonzentration des Serums feststellten (auch veraschte und dann gelöste Sera ergaben dasselbe Ergebnis, und das Defizit läßt sich durch Kalziumchloridzusatz ausgleichen). Zu ähnlichen Schlüssen kamen VAN PAASSEN und in gewisser Beziehung neuerdings SALVESEN und LINDER. Vor allem wichtig ist, daß die Verhältniszahlen der Ca-Ionen-Menge zu den Ka-usw.-Ionen hier in Betracht zu ziehen sind („relativer Kalkmangel“, ASCHENHEIM). Dies betont auch neuerdings LEDERER und denkt hier an eine „Konstitutionsanomalie“. Die Kaliumwerte sind bei manifester Tetanie erhöht, Zuführung von Alkalien steigert im Tierversuch die tetanischen Erscheinungen (z. B. nach WILSON-STEARNs-JANNEY). HOWLAND-MARRIOT lösten bei latenter Spasmophilie durch Alkali tetanische Krämpfe aus. In den Geweben selbst erhöht Kaliumvermehrung die Erregbarkeit (RIESSER und NEUSCHLOSC, FRANK, NOTHMANN und GUTTMANN]. Wurde früher bei Tetanie mehrfach an eine azidotische Verschiebung des Blutes gedacht (und mag eine solche vielleicht bei Rückgang der Tetanie eintreten), so haben eine Reihe neuerer Untersuchungen gerade eine alkalotische Verschiebung als das wesentliche gefunden, so WILSON-STEARNs-THURLOW, ferner CRUIKSHANK, HASTINGS-MURRAY, UNDERHILL-BOGERT, MAIER-GOLLWITZER (2, 3), JANNEY, JARLÖV, in gewissem Sinne auch MC CANN, und FREUDENBERG-GYÖRGY haben diese „alkalotische Richtung des Stoffwechsels“ besonders betont. Ein Beweis hierfür scheint auch die von den amerikanischen Autoren GRANT und GOLDMANN neuerdings entdeckte und vielfach bestätigte sog. Überventilationstetanie zu sein, der, durch fortgesetzte gezwungene Atmung bedingt, eine Abnahme des CO₂-Gehaltes und der Wasserstoff-Ionen-Konzentration des Blutes zugrunde liegt. Bei der „Alkalose“ nun werden die Ca-Ionen des Blutes inaktiviert. Denn in erster Linie scheint eben der Teil des Kalzium, der im Blut in aktiver, d. h. ionisierter Form vorhanden ist (nach RÓNA-TAKAHASHI normaliter etwa $\frac{1}{5}$ des Gesamt-Ca-Gehaltes des Blutes), das für die tetanischen Erscheinungen und überhaupt die Erregbarkeit Maßgebende, und diese Ca-Ionenkonzentration hängt direkt proportional von der H-Ionenkonzentration, umgekehrt proportional von dem Bikarbonatgehalt ab. So kommen RÓNA-TAKAHASHI zur Formel $\frac{\text{Ca} \cdot \text{HCO}^3}{\text{H}} = \text{konst.}$ Von Bedeutung ist ferner der erhöhte P-Gehalt (vielleicht eine Folge verminderter Abgabe (GREENWALD, GYÖRGY). Dieser ist bei parathyreopriven Tieren

von GREENWALD (2) (der sich gegen PALADINOS abweichende Befunde wendet), HASTINGS-MURRAY, MURRAY jr. sowie ELIAS-SPIEGEL, aber auch bei der Tetania adultorum von ELIAS-SPIEGEL und von GYÖRGY, bei der Spasmophilie, wenigstens in Gestalt einer relativen P-Stauung festgestellt worden. HOWLAND-KRAMER fanden den Phosphorgehalt zwar normal, aber für den herabgesetzten Kalzium-Ionengehalt auch relativ erhöht. Auch BINGER legt das Hauptgewicht auf die Phosphat-Ionen. Ganz neuerdings findet SALOMON auch den P-Gehalt im ganzen bei Tetanie erhöht, dabei aber nur den säurelöslichen Phosphor vermehrt, den lipoiden stark erniedrigt. GYÖRGY fand den Quotienten $\frac{Ca}{P}$ normal 2,0, bei Tetanie 1,4 (bei Rachitis umgekehrt 3,5). Erhöhter Phosphatgehalt setzt aber auch die Ca-Ionenkonzentration herab (hier kommen nach GYÖRGY nur die basischen = sekundären Phosphate in Betracht, während die sauren = primären in die H-Ionen-Konzentration eingerechnet werden können), und so erweitert GYÖRGY die RÓNA-TAKAHASHISCHE Formel zu folgender:

$$\frac{Ca \cdot HCO^3 \cdot HPO^4}{H} = \text{konst.} \quad (\text{s. dazu auch die gerade erschienenen Bemerkungen von BUDDÉ-FREUDENBERG, ferner die genauere Ausarbeitung der Formel durch BEHRENDT}).$$

Erniedrigung der H-Ionen-Konzentration, vor allem aber Erhöhung der Bikarbonat- und auch der Phosphat-Ionen-Konzentration also gestaltet das Blut alkalotischer und vermindert somit die Ca-Ionenmenge des Blutes. Ganz neuerdings hebt an der Hand von Liquorstudien BEHRENDT zahlengemäß den sogar stärkeren Einfluß der Phosphate gegenüber dem der Bikarbonate auf die Entionisierung des Kalkes hervor. FREUDENBERG-GYÖRGY betonen für die idiopathische Tetanie auch besonders die Phosphationenvermehrung, aber eben in Zusammentreffen mit alkalotischer Stoffwechselrichtung (im Gegensatz zu ELIAS). Saure Phosphate bewirken nach ihnen die Dissoziation des Kalkes nicht und wirken daher auch nicht unmittelbar tetanigen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen jüngst auch ADLERSBERG und PORGES. Verminderung der Ca-Ionen-Konzentration des Blutes aber ist für unsere Betrachtung der springende Punkt, denn so wird den Geweben (nervösen Elementen) Ca entzogen, und so kommt ihre Übererregbarkeit zustande. So sehen wir die Abhängigkeit der Tetanie von der Gesamtionenkonstellation des Blutes. Doch sei darauf hingewiesen, daß jüngst HEUBNER und GÜNTHER wieder gegenüber der Ca-Ionen Verminderung des Blutes die Abnahme des letzteren an Gesamt-Ca in den Vordergrund rücken.

Die Brücke aber der besprochenen Stoffwechselveränderungen zu der Epithelkörpercheninsuffizienz wird dadurch geschlagen, daß bei der ja hier wirksamen Guanidinvergiftung dieselbe „alkalotische Umstimmung“ [z. B. nach WISHART, GYÖRGY-VOLLMER und (wenn auch erst nach der Krampfauslösung) GOLLWITZER-MEIER (1)] mit P-Vermehrung [im Serum bzw. Blut von WATANABE (2), GYÖRGY und VOLLMER sowie NELKEN festgestellt] zustande kommt, und so, zum Teil wenigstens hiervon abhängig, auch hier die Abnahme des Blutkalkes [von SALVESEN vermißt, aber von WATANABE (2) in einem Teil der Versuche, denn vor allem von GYÖRGY-VOLLMER, SHARPE, NOEL PATON sowie GOLLWITZER-MEIER (2) gefunden] und vor allem der Ca-Ionen des Blutes (BAYER) und somit die maßgebende Verminderung des Ca-Gehaltes der nervösen Elemente folgt. BAYER denkt sich dies so, daß durch die Guanidinvergiftung die Epithelkörperchen so belastet werden, daß sie ihre normale Funktion der Kalkregulierung nicht mehr ausüben können.

Die Kalkentziehung der Gewebe könnte aber durch das Guanidin auch noch in anderer, mehr unmittelbarer Weise bewirkt werden, denn es scheint, daß bei der Guanidinv Vergiftung Kalk auch aus den nervösen Gewebs-elementen mehr direkt verdrängt wird. Eine solche Auffassung vertrat vor allem FRANK (2), der sagt, daß es nicht ganz unwahrscheinlich ist, daß das Dimethylguanidin, indem es sich an die lebendige Substanz fixiert, „irgendwie die Bindung des Ca an den Plasmakolloiden lockert und so das Ca quasi aus den Plasmakolloiden verdrängt“ (s. a. oben). FREUDENBERG und GYÖRGY sprechen hier von einer „Gewebstetanie“ im Gegensatz zu der durch Entionisierung des Blutes bewirkten „Bluttetanie“. Wenn NELKEN bei Guanidinv Vergiftung den Blutkalk nicht vermindert, bei schwerer schnell tödlich wirkender Vergiftung sogar erhöht fand, wobei er betont, daß trotzdem die Menge der Ca-Ionen gesunken sein kann, so mag sich dies auch damit erklären lassen, daß zunächst der für die Übererregbarkeit maßgebende Ca-Gehalt des Nervensystems schon gesunken ist, der Ca-Ionenbestand des Blutes aber noch nicht bzw. sogar zunächst erhöht ist und sich erst später vermindert.

So kann man sich auf Grund dieser wichtigen physiko-chemischen Forschungen — wegen Einzelheiten sei auf die vorzüglichen Zusammenstellungen von GYÖRGY verwiesen — eine einheitliche Vorstellung von der Tetanie und ihrer Abhängigkeit von den Epithelkörperchen machen. Bei Mangel oder Insuffizienz der Epithelkörperchentätigkeit ist der von den Epithelkörperchen beherrschte normale Muskeltonus und damit zusammenhängende Stoffwechsel der Eiweißabbau-stoffe im Sinne der Guanidine (Methylguanidine) und verwandten Körper gestört. Diese sind — infolge zu stark vermehrter Bildung oder nicht genügenden Abbaues — vermehrt und als „Tetaniegift“ wirksam. Insbesondere ist der Muskeltonus sehr stark erhöht mit allen Folgen. Wahrscheinlich sind dabei jene Stoffe dauernd in dem Sinne wirksam, daß sie den Geweben (nervösen Elementen) Kalk entziehen, sei es daß sie durch alkalotische Umstimmung und P-Stauung eine relative Verarmung des Blutes an Ca-Ionen und so eine Verdrängung des Kalkes aus den Geweben herbeiführen, sei es daß sie letzteres direkt durch Bindung an das Substrat bewirken. Auf jeden Fall kommt es so zu einer Übererregbarkeit des Nervensystems, bzw. der in Betracht kommenden Teile desselben, d. h. eben zur tetanischen (spasmophilen) Diathese. Ist die Insuffizienz der Epithelkörperchen besonders hochgradig und die Wirksamkeit jener giftigen Stoffe besonders eingreifend, so entsteht auch auf die gleiche Weise die Tetanie selbst. Häufig aber kommt diese aus jener „Diathese“ erst auf Grund äußerer Anlässe zustande. Hierher gehören Fieber und alle den Stoffwechsel steigernden Momente (wie dies neuerdings DRAGSTEDT, PHILLIP, SUDAN wieder betonen). Dabei ist an Reizung der durch die Guanidinv Vergiftung abnorm reagierenden nervösen Elemente zu denken, sowie auch daran daß jene Momente eine alkalotische Richtung der Blutionenkonstellation herbeizuführen geeignet sind. Wie weit in dieser Kette die Epithelkörperchen selbst abhängig sind von anderen Drüsen mit innerer Sekretion, oder ihrerseits solche beeinflussen, ist nicht bekannt. Erwähnt sei noch, daß LUCKHARDT sich vorstellt, daß die bei Tetanie bestehende Hypokalkämie die Permeabilität des Darmes vermehre, so daß im Darm gebildete Giftstoffe von Bakterien ungehindert resorbiert würden und so schädlich einwirkten. Die günstige Ca-Wirkung beruhte dann auf Verminderung der Darm-Permeabilität.

Daß bei der anderen Erkrankungsgruppe, bei der wir Beziehungen zu Epithelkörperchen annehmen müssen, der rachitisch-osteomalazischen, ganz andere Verhältnisse vorliegen, ergibt sich von selbst. Hier spielen offenbar noch weit verwickeltere Verhältnisse endokriner Systeme, Mangel gewisser Nährstoffe und verschiedenartigste Stoffwechselvorgänge eine Hauptrolle. Gemeinsam ist nur, daß es sich auch hier um Abartungen des Kalkstoffwechsels handelt, aber in ganz anderer Richtung. War bei der Tetanie eine wenigstens relative P-Stauung und eine Ca-Ionenverarmung des Blutes maßgebend, so scheint hier nach neuerer Auffassung umgekehrt eine Verarmung des Serums an Phosphaten und vermehrte Kalkretention vorzuliegen [HOWLAND-KRAMER, IVERSEN-LENSTRUP, GYÖRGY, HESS und Mitarbeiter, v. MEYSENBUG, TISDALL, zitiert nach GYÖRGY, ferner BRUGSCH (2)]. Nach GYÖRGY soll bei Rachitis eine Stoffwechselverlangsamung und so durch erhöhte intermediäre Säurebildung eine azidotische Richtung des Blutes grundlegend sein, die bei Osteomalazie schon länger (NOWAK-PORGES) bekannt ist. Ohne hierauf einzugehen, sollen diese kurzen biochemischen Hinweise nur zeigen, daß die Stoffwechselvorgänge bei Tetanie und Rachitis in vieler Hinsicht gegensätzliche sind; FREUDENBERG und GYÖRGY sprechen von der Tetanie als vom „Negativ“ der Rachitis. Dies stimmt ja mit den anatomischen Befunden der offenbar mit Insuffizienz verknüpften Veränderungen der Epithelkörperchen bei der Tetanie, umgekehrt den — wohl sekundären — Wucherungserscheinungen mit Hyper- bzw. Dysfunktion derselben bei den osteomalazischen Erkrankungen durchaus gut überein. Schwer erklärlich bleibt das häufige Zusammentreffen beider Erkrankungsgruppen. GYÖRGY vergleicht dies einem Pendel, der über die Ruhelage in die entgegengesetzte Richtung ausschlägt. Der daniederliegende Stoffwechsel mit seiner azidotischen Richtung bei der Rachitis (mit latenter Tetanie) soll nach FREUDENBERG-GYÖRGY durch Bewirkung von seiten der Drüsen mit innerer Sekretion („hormonale Frühjahrskrise“) in einen beschleunigten mit alkalotischer Richtung umschlagen und so zur [auch von BRUGSCH (2) letzthin als Folgeerscheinung erklärten] manifesten Tetanie führen. Es soll sich hier um eine diphasische Reaktion handeln, erst in dieser dann in jener Richtung sich auswirkend, wie sich Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts oft äußern. Es ist in dieser Richtung bemerkenswert, daß GYÖRGY und VOLLMER Rachitis mit stoffwechselbeschleunigenden Hormonen geheilt zu haben angeben, dabei aber beobachteten, daß bei Überdosierung einige Male Tetanie auftrat. Wichtig erscheint auch die Annahme von FREUDENBERG-GYÖRGY, daß der „Kalkhunger“ der Gewebe bei Rachitis bei Mangel entsprechender Kalkreserven, wenn die Gewebe wieder in die Lage kommen Kalk an sich zu reißen, solchen selbst dem Blute entzieht, wodurch die Tetanie wenigstens begünstigt wird. Neuerdings zieht RABL für den Ablauf des Kalkstoffwechsels die physiologischen täglichen Schwankungen der Erregbarkeit des Atemzentrums (STRAUB) heran. „Fallen sie fort, so entstehen Störungen, die im einen Falle mehr der Rachitis, im anderen mehr der Tetanie entsprechen, je nachdem ob sich das Atemzentrum auf einen tieferen oder höheren Erregungszustand einstellt, d. h. also ob statt des rhythmischen Wechsels der Blutreaktion ein zu saurer oder ein zu alkalischer Dauerzustand besteht.“ Alles dies gibt aber wohl noch keine klare Erklärung des so auffälligen gleichzeitigen Bestehens von Tetanie und Rachitis. In allerletzter Zeit versucht HUMMEL letzteres von gemeinsamen physikalisch-chemischen Gesichtspunkten aus zu erklären, nach denen Alkalose und Azidose sich regelmäßig und organisch auseinander entwickeln sollen. Auf Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden.

Auf jeden Fall weisen alle diese Untersuchungen ebenso wie die anatomischen darauf hin, daß die Epithelkörperchen im Rahmen des endokrinen Apparates bzw. der Apparate innig mit dem Kalkstoffwechsel verbunden sind. Störungen ihrer Tätigkeit und Abartungen des Kalkstoffwechsels sind gegenseitig eng verknüpft. Mangel an Tätigkeit der Epithelkörperchen als grundlegendes Moment scheint — wohl auf dem Umwege über dann übermäßig gebildete und ungebundene Stoffe des Eiweißabbaues (Guanidingruppe) — eine Störung besonders des Ca-Ionengleichgewichtes und somit Übererregbarkeit des nervös-muskulären Apparates zu bewirken. Mangelhafte Verkalkung neugebildeten osteoiden Gewebes — durch Störung des Kalkstoffwechsels in anderer Richtung — beansprucht die auch hier mit dem Kalkstoffwechsel verknüpfte Tätigkeit der Epithelkörperchen übermäßig und ruft so hyperplastische Vorgänge an bzw. in ihnen hervor. Viele Verbindungsfäden zum Verständnis aber fehlen noch.

Ein solcher aber scheint neuerdings gegeben zu sein und zu Zukunftshoffnungen zu berechtigten. Die Wirksamkeit der Epithelkörperchen wurde zumeist aus dem Negativen, aus der parathyreopriven Tetanie, erschlossen, wovon ausführlich die Rede war. Der Versuch diese durch Epithelkörperchenauszüge — das Parathyroidin — zu bekämpfen, führte, wie oben erwähnt, nur zu sehr widerspruchsvollen Ergebnissen. Neuerdings ist es aber gelungen, durch Ausziehen der Epithelkörperchen mit Salzsäure aus diesen einen Stoff zu gewinnen, der dem Epithelkörperchenhormon selbst zu entsprechen scheint (oder im Sinne BLUMS wenigstens zunächst einem, dann umgewandelten Hormogen). Dieser Erfolg ist amerikanischen Forschern zu verdanken, HANSON in Mitarbeit von ELLINGSON und BELL, ferner BEERMANN, sowie COLLIP und seinen Mitarbeitern und endlich HJORT, ROBINSON und TENDICK, und wurde von SCHULTEN bestätigt. Der so gewonnene Stoff soll wenigstens zeitweise parathyreoprive Tetanie heilen und dabei den Kalkspiegel solcher Tiere zur Norm heben, bei normalen Tieren soll er auch den Blutkalk erhöhen. Es wäre also eine volle Bestätigung des oben über das Verhalten der Epithelkörperchen zum Kalkstoffwechsel Dargelegten gegeben. Hier liegen äußerst wertvolle Grundlagen zu erfolgreicher Weiterarbeit vor.

Die pathologische Anatomie hat auch auf dem Gebiete der Epithelkörperchen die ersten Hinweise gegeben, auf denen Tierversuch, Klinik und vor allem Chemie und Physiko-Chemie aufbauend erst durch Verfolgung der Erscheinungen unter pathologischen Bedingungen uns eine Vorstellung auch von der physiologischen Bedeutung der Epithelkörperchen vermitteln konnten.

Literatur.

ACHELIS: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 50. S. 10. 1906/07. — ADLER: Über Tetanie-katarakt. Inaug.-Diss. Greifswald 1918. — ADLER und THALER: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Graviditätstetanie. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 62, S. 194. 1908. — ADLERSBERG: Die Therapie der parathyreopriven Tetanie. Klin. Wochenschr. 1924. S. 1566. — ADLERSBERG und PORGES: Tetanie und Alkalosis. Klin. Wochenschr. 1923. S. 2024. — AGLAGNA: Anat. Anz. Bd. 33. 1908. — AIMÉ, P.: Note sur les glandules parathyr. et parathym. de la tortue grecque. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 70, p. 209. 1911; zitiert nach BREDL. — ALBERTONI (1): Sulle modific. del sangue in seguito all'estirpazione dell'apparecchio tiroparatir. Mem. d. R. accad. d. sc. d. Istituto di Bologna. Vol. 15, p. 45. 1910/11; s. auch Pathologica 1913. Anno 5, p. 647. — DERSELBE (2): Recherches sur les modificat. du sang consécutives à l'exstirpat. de l'appareil thyro-parathyr. Arch. internat. de physiol. Vol. 11, p. 29. 1912. — DERSELBE (3): Zentralbl. f. exp. Med. Bd. 5, S. 163. 1914. — ALLEGRI: Sulla teoria paratir. d. eclamps. gravid. Pavia 1909. — ALQUIER (1): Recherches sur le nombre et sur la situat. sur parathyr. chez le chien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Vol. 58, p. 302. 1906. — DERSELBE (2):

Glandules parathy. et convulsions. *Gaz. des hôp. civ. et milit.* 1906. p. 1527. — DERSELBE (3): Etude histolog. de l'hypertrophie experim., d. capsules surrénales chez le chien. *Gaz. des hôp. civ. et milit.* T. 80, p. 723. 1907. — DERSELBE (4): La maladie de Parkinson. *Gaz. des hôp. civ. et milit.* 1909. p. 1611 und 1651. — DERSELBE (5): Parathy. et maladie de Parkinson. *Soc. de neurol.* May 19. 1910. s. Presee. *méd.* 1910. p. 413. — ALQUIER et THEUVENY (1): Etat du testicule de chiens ayant subi diverses extirpat. partielles de l'appareil thyro-parathy. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 64, p. 663. 1908; zitiert nach BIEDL. — DIESELBEN (2): Etat de l'ovaire de chiennes ayant subi l'extirpat. part. ou totale de l'appareil thyro-parathy. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 66, p. 217. 1909; zitiert nach BIEDL, ALZHEIMER, s. BLUM (1 u. 3). — ANDERSON: Zur Kenntniss der Morphologie der Schilddrüse. *Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt.* 1894. S. 177. — ARNASSON and VINCENT: The relationship between thy. and parathy. *Trans. R. soc. Canada.* Tome 11, p. 121. 1917; zitiert nach BIEDL. — ARNDT (1): Epithelkörperchenbefunde beim Menschenaffen. *Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.* Bd. 68, S. 514. 1923. — DERSELBE (2): Histochemische Untersuchungen an den Epithelkörperchen des Menschen. *Anat. Anz.* Bd. 56, S. 290. 1923. — DERSELBE (3): Über „Epithelkörperchensklerose“ bei einem Schimpansen usw. *VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 247, S. 454. 1923. — DERSELBE (4): Über die morphologisch nachweisbaren Lipide in Epithelkörperchen und Schilddrüse des Menschen. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 72. S. 517. 1924. — ARTHUS et SCHAFFERMANN: Parathyroidectomy et sels de chaux chez le lapin. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.* Tome 12, p. 177. 1910. — ASCH: Die Zungenstruma, gleichzeitig ein kasuistischer Beitrag zum Myxödem und zur Frage der postoperativen Tetanie. *Zeitschr. f. Chirurg.* Bd. 130, S. 593. 1914. — ASCHENHEIM: *Monatsschr. f. Kinderheilk.* Bd. 9, S. 366. 1910. — ASCHOFF: Über einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel. *Med. Ges. in Göttingen.* I. Jan. 1899. Siehe *Dtsch. med. Wochenschr.* 1899; Vereinsbeil. S. 203. — ASKANAZY (1): Über Ostitis deformans ohne osteoide Gewebe. *BAUMGARTEN'S Arbeiten.* Bd. 4. S. 398. 1904 und Diskussions-Bemerkungen zu WEICHSELBAUM: *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* 1906. 10. Tagung. S. 85. — DERSELBE (2): Ein Epithelkörperchen im Nervus phrenicus. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 22, S. 1034. 1911. — DERSELBE (3): Diskussionsbemerkung zu PALTAUF s. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 24, S. 961. 1913. — ATHIAS et FERREIRA DE MIRA: Sur les effets de la thyro-parathyroidectomie chez le cobaye châtre. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 1, p. 83. 1920. — AUERBACH: Epithelkörperchenblutungen und ihre Beziehungen zur Tetanie der Kinder. *Jahrb. f. Kinderheilk.* Bd. 73, 1910. *Erg.-Heft* S. 193. — BABER: *Contrib. to the minute anatomy of the thy. gland. of the dog.* *Phil. transact. of the roy. soc. of London* Vol. 166, p. 2. 1876; Vol. 172, p. 279. 1881. — BABES-JONESCO: Distribution de la graisse dans les capsules surrénales. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 65, p. 237. 1908. — BABONNEIX et HARVIER: Note sur les modific. histol. des parathy. dans le tétanos. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 66, p. 584. 1909. — BACKMAN: Untersuchungen zur Frage, ob nach Extirpation von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen biologisch nachweisbare toxische Stoffe im Blute auftreten. *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 67, S. 353. 1917. — BAGGIO: Ricerche speriment. intorno all' influenza delle paratiroidi timiche sulla tetania paratiroidopiva del coniglio. *Arch. per le scienze med.* Vol. 37, p. 354. 1913; zitiert nach BIEDL. — BALDI: Si la thy. détruit un poison qui se formerait normalement dans l'organe. *Arch. ital. de biol.* Vol. 31, p. 281. 1899. — BÁLINT und MOLNÁR: Experimentelle Untersuchungen über gegenseitige Wechselwirkungen innerer Sekretionsprodukte. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1911. S. 28. — BARACH and MURRAY, jr.: *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 74. 1920. — BARTZ: Über die Epithelkörperchen der Thyreoidea und der Nebenschilddrüsen bei Rind, Kalb, Schaf, Schwein, Hund. *Inaug.-Diss.* Bern 1910. — BASCH: Über die Ausscheidung des Thymus. *Wien. klin. Wochenschr.* 1903 und *Zur Thymusextirpation bei jungen Hunden.* *Monatsschr. f. Kinderheilk.* 1908. — BAUER (1): Über das Verhalten der Epithelkörperchen bei der Osteomalazie. *Frankf. Zeitschr. f. Pathol.* Bd. 7, S. 231. 1911. — BAUER: Diskussionsbemerkung zu SCHLAGENHAUFER siehe *Wien. klin. Wochenschr.* 1915. S. 1362. — BAYER: Über den Kalziumgehalt des Blutes bei der Guanidinvergiftung. Ein Beitrag zur Tetaniefrage. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 27, S. 119. 1922. — BAYER und FORM: Tetanie und Guanidinvergiftung. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 40, S. 445. 1924. — BAYON: Erneute Versuche über den Einfluß des Schilddrüsenverlustes und der Schilddrüsenfütterung auf die Heilung von Knochenbrüchen. *Verhandl. d. physikal.-med. Ges. Würzburg* 1903. — BECCARI: Über die Beziehungen von Nebenschilddrüsen zu Schilddrüsen. *Zentralbl. f. Physiol.* Bd. 26, S. 164. 1912 (1913). — v. BECK: Struma und Schwangerschaft. *Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 80, S. 73. 1912. — BEEBE: Inhibition of tetany by extract of parathyroids. *Americ. journ. of physiol.* Vol. 19. 1907. — BEERMANN: *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Vol. 21, p. 456. 1924. — BEHRENDT: Die Messung der Ca-Ionenkonzentration im Liquor cerebrospinalis. *Dtsch. Ges. f. Kinderheilk.* Göttingen 1923;

s. Klin. Wochenschr. 1923. S. 2265. — BEHRENDT und FREUDENBERG: Über die Angriffspunkte der tetanigenen Reize. Klin. Wochenschr. 1923. S. 919. — BENJAMINS: Über die Glandulae parathyr. (Epithelkörperchen). Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 31, S. 143. 1902. — BÉRARD et ALAMARTINE (1): Les gland. parathyr. et leurs tumeurs. Lyon chirurg. 1909. Nr. 4 et Nr. 7. Ref. Zentralbl. f. Chirurg. 1909. S. 1019. — DERSELBE (2): Les parathyr. extern. de l'homme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 66, p. 619. 1909. — BERBLINGER: Die Hypophyse bei Hypothyreose usw. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 33, S. 92. 1921. — BERGEIM, STEWART and HAWK: Calcium metabolism after thyreoparathyroidectomy. Journ. of exp. med. Vol. 20, p. 225. 1914. — BERGSTRAND (1): Parathyroideastudien. I. Zur normalen Anatomie d. Gland. parathyr. Acta med. scandinav. Bd. 52, S. 791. 1920. — DERSELBE (2): Über Tumoren und hyperplastische Zustände der Nebenschilddrüsen. Acta med. scandinav. Bd. 54, S. 539. 1921. — BERKELEY (1): Relation of the parathyroids to paralysis agitans. Med. news 1905. — DERSELBE (2): The Presbyter. Hosp. reports 1906. — DERSELBE (3): An abstract of the results obtained in the treatment of catatonica by partial thyroidectomy and thyro-lecithin. Folia neurobiol. Vol. 2, Nr. 1, 1908. — DERSELBE (4): Old dominion Journ. of med. and surg. 1908. — DERSELBE (5): Further notes on the treatment of paralysis agitans with parathyroid gland. Med. record 1910. Vol. 22, p. 1. — DERSELBE (6): The treatment of paralysis agitans with parathyr. gland. Med. record Vol. 90, p. 105. 1916. — BERKELEY and BEEBE: A contribut. to the physiol. and chem. of the parathyr. gland. Journ. of med. research. Vol. 20, p. 149. 1909. — BIEDL (1): Zur Schilddrüsenfrage. Verein f. Psychol. u. Neurol. Wien 11./12. Okt. 1901; s. Wien. klin. Wochenschr. 1901. S. 1278. — DERSELBE (2): Innere Sekretion. Vorlesungen im Sommersemester 1902. Wien 1903. — DERSELBE (3): Diskussionsbemerkungen. Ges. d. Ärzte in Wien 10. Mai 1907; s. Wien. klin. Wochenschr. 1907. S. 615. — DERSELBE (4): Zur Ätiologie der parathyreoipriven Tetanie. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels. 1911. S. 444. — DERSELBE (5): Innere Sekretion. 4. Aufl. Bd. 1, Teil 1, 1922. — BIELING: Der Einfluß von Extrakten endokriner Drüsen auf den Mineralstoff und die Blutbildung rachitischer Säuglinge. Biochem. Zeitschr. Bd. 65, S. 95. 1914. — BING (1): Nebenschilddrüsen und spontane Tetanieformen. Med. Klin. 1908. S. 677. — DERSELBE (2): Diskussion zu ISELIN s. Neurol. Zentralblatt Bd. 30, S. 222. 1911. — BINGER: Toxicity of phosphates in relat. to blood-calcium and tetany. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 10, p. 105. 1917. — BINSWANGER: Diskussionsbemerkungen d. dtseh. Ges. f. inn. Med. 36. Kongr. 1924. — BIRCHER (1): Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen bei Kretinoiden, Kretinen und endemischen Taubstummen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 11, S. 262. 1912. — DERSELBE (2): Diskussion zu ISELIN s. Neurol. Zentralbl. Bd. 30, S. 222. 1911. — DERSELBE (3): Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 15, S. 82. 1911. — BLISS (1): Eine Untersuchung über die Epithelkörperchen mit bes. Berücksichtigung ihrer Beziehungen zur Säuglingstetanie. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 2, S. 538. 1911. — DERSELBE (2): A study of the parathyr. glands with espec. refer. to infant. tetany. Arch. of pediatr. 1911. — BLUM (1): Neue experimentell gefundene Wege zur Erkenntnis usw. Virchows Arch. Bd. 162, S. 375. 1900. — DERSELBE (2): Neues und Altes zur Physiologie und Pathologie der Schilddrüse. 23. Kongr. f. inn. Med. München 1906. S. 183. — DERSELBE (3): Studien über die Epithelkörperchen usw. Jena: Fischer 1925. — BLUM und MARX: Zur Physiologie der Schilddrüse und Epithelkörperchen. 1. Mitteil.: Schilddrüse, Epithelkörperchen und Adrenalinglykosurie. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 159, S. 392. 1914. — BLUMREICH und JACOBY: Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse und ihrer Nebendrüsen für den Organismus. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 64, S. 1. 1896 und Berlin. klin. Wochenschr. 1896. S. 327. — BLÜWSTEIN: Zur Frage der Beziehungen der Epithelkörperchen zur Paralysis agitans. Inaug.-Diss. Basel 1913. — BOBEAU (1): Mitochondries et lipoides dans les gl. parathyr. du cheval. Cpt. rend. de l'association anatom. 1911. p. 183. — DERSELBE (2): Rech. cytol. sur les glandes parathyr. du cheval. Journ. de l'anat. et de la physiol. Tome 47, p. 371. 1911. — BOCCIA: Stato istologico timico dopo la tiroidectomia, paratiroidectomia e tiroparatiroidectomia. Pediatra Vol. 19, p. 638. 1911/12. — BOË: Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse für den Kohlehydratstoffwechsel. Biochem. Zeitschr. Bd. 64, S. 450. 1914. — BOESE und LORENZ: Kropf, Kropfoperationen und Tetanie. Ges. d. Ärzte in Wien. 25. Febr. 1909; s. Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 320. — BOEZ: Infl. de l'opothér. parathyr. sui la calcificat. des os. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 82, S. 447. 1919. — BOLDYREFF: Über den Einfluß hoher und niedriger Temperaturen auf thyreoidectomierte Tiere. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 22, S. 310. 1908. — BOOTHBY: Endocrinology. Vol. 5, p. 403. 1921. Zit. nach NOËL PATON. — BORCHERS (1): Erfahrungen mit der homioplastischen Epithelkörpertransplantation bei der Behandlung der postoperativen Tetanie. Med.-naturwiss. Ver. Tübingen. 7. Okt. 1918; s. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 111. — DERSELBE (2): Dauerheilung einer lebensbedrohenden postoperativen Tetanie durch homio-

plastische Epithelkörpertransplantation. *Zentralbl. f. Chirurg.* Bd. 46, S. 34. 1919. — DERSELBE (3): Epithelkörperverpflanzung bei postoperativer Tetanie. Weitere Erfahrungen. *Zentralbl. f. Chirurg.* Bd. 46, S. 907. 1919. — DERSELBE (4): Erfahrungen mit der homoioplastischen Epithelkörpertransplantation bei der Behandlung der postoperativen Tetanie. *Münch. med. Wochenschr.* 1919. S. 111. — DERSELBE (5): Zur Therapie der postoperativen Tetanie. *Zentralbl. f. Chirurg.* 1920. S. 293. — DERSELBE (6): Postoperative Tetanie und Epithelkörperverpflanzung. *Zentralbl. f. Chirurg.* Bd. 47, S. 293. 1920. — DERSELBE (7): Epithelkörperverpflanzung; die Wahl des Transplantates. *Zentralbl. f. Chirurg.* Bd. 47, S. 1366. 1920. — v. BRANDENSTEIN: Zur Kasuistik der Epithelkörperchenblutungen bei Tetania infantum. Inaug.-Diss. Heidelberg 1911. — BRANHAM: Tetany following thyroidectomy cured by the subcut. inject. of parathyr. emulsion. *Ann. of surg.* 1908. — BREISACHER: Untersuchungen über die Gland. thyreoid. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1890. Suppl. S. 509. — BROWN, W. H.: Parathyroid implantat. in the treatment of tetania parathyreopriva. *Ann. of surg.* Vol. 53, p. 305. 1911. — BROWN, LACHLAN and SIMPSON: *Americ. journ. of dis. of childr.* Vol. 19, 1920. — BRUGSCH (1): Innere Sekretion in KRAUS-BRUGSCHS Spez. *Pathol. u. Therap. innerer Krankh.* Bd. 1, S. 437. 1915. — DERSELBE (2): Rachitis und Osteomalazie. *Ver. f. inn. Med. u. Kinderheilk.* Berlin. 31. Okt. 1923; s. *Klin. Wochenschr.* 1923. S. 2297. — BRUN (1): Due casi di eclamps. gravid. curati con la paratiroidina VASSALE. *L'arte obstetr.* 1906. — DERSELBE (2): Azione dell' estratto di ghiandole paratiroidi contro gli effetti di veleni convulsivante. *Pediatria* 1908. Nr. 6; zitiert nach BIEDL. — DERSELBE (3): Influenza dei prodotti dell' apparato tiro-paratir. sulle proprietà alessiniche del sangue. *Riv. di clin. pediatr.* 1909. Nr. 1 und Einfluß der Produkte d. thyr.-parathyr. Apparates a. d. alexin. Eigenschaften des Blutes. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Orig.-Bd.* 56, S. 533. 1910. — BUDE und FREUDENBERG: Über die Dissoziation des Blutkalks. *Klin. Wochenschr.* 1923. S. 232. — BULL und HARBITZ: Ein Fall von Osteomalazie mit Geschw. einer Gland. parathyr. *Norsk magaz. f. laegevidenskaben* 1915. Nr. 4. *Ref. Münch. med. Wochenschr.* 1915. S. 1254. — BURNS: The parathyroids: Tetania parathyreopriva. Part. VII. A comparison of the influence on the protein metabolism of parathyroidectomy and of administration of guanidin. *Quart. journ. of exp. physiol.* Vol. 10, p. 361. 1917. — BURNS and SHARPE: The parathyroids: Tetania parathyreopriva. Part. V. Guanidin and methylguanidin in the blood and in the urine in idiopathic tetania. *Quart. journ. of exp. physiol.* Vol. 10, p. 345. 1917. — BURNS and WATSON: The effect of thyro-parathyroidectomy on the heart and circulation. *Journ. of physiol.* Vol. 52, p. 88. 1918 und Vol. 53, p. 386. 1920. — CADÉAC et GUINARD: Quelques faits rel. aux accidents de la thyroïdect. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1894. p. 468. — CALAHORA: Die Epithelkörperchen. *Medicina de los niños.* Tome 21, 1920. *Ref. in Monatsschr. f. Kinderheilk.* Bd. 20, *Ref. S.* 438. 1922. — VAN CALCAR: Immunitätsreaktionen und einige ihrer praktischen Verwendungen usw. *Leipzig* 1908. S. 97. — CAMP: *Journ. of the Americ. med. assoc.* 1909. — CAMUS: Greffes parathyr. chez l'animal norm. et chez l'animal partiellement éthyroïdé. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 56, p. 439. 1905. — CANAL: Infl. della paratir. sul processo di ossificaz. nelle fratture. *Gaz. degli osped.* 1909 et *Arch. per le scienze med.* Vol. 34, 1910. — CANESTRO: Contrib. al trattamento della tetania paratiroidopriva mediante ipodermoclisi con sali di magnesia. *Policlinico, sez. med.* Vol. 17, p. 124. 1910. — Mc CANN: A study of the carbon-dioxide combining power of the blood plasma in exper. tetany. *Journ. of biol. chem.* Vol. 35, p. 553. 1918. — CAPOBIANCO (1): Ricerche microsc. e sperim. sugli effetti della tiroidectomia. *Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol.* Bd. 11, S. 469 u. 515. 1894 und *Rif. med.* 1895. p. 254. — DERSELBE (2): A proposito di albuminaria da paratiroidectomia. *Tommasi. Giorn. di biol. med. chirurg.* 1909. Anno IV. — CAPOBIANCO e MAZZIOTTI: Sugli effetti della paratiroidectomia. *Giorn. ital. d. scienze med.* 1897 et *Arch. ital. de biol.* Vol. 31, p. 472. 1899 et *L'arte med.* Vol. 2, p. 29. 1900. — CARLSON (1): The condition of the digestive tract in parathyroid tetany in cats and dogs. *Americ. journ. of physiol.* Vol. 30, p. 309. 1912. — DERSELBE (2): The parathyr. and pregnancy. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Vol. 10, p. 183. 1913. — DERSELBE (3): Parathyroid tetany and active immunity. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Vol. 10, p. 187. 1913. — CARLSON and JACOBSON (1): The depression of the ammonia destroying power of the liver after complete thyroidectomy. *Americ. journ. of physiol.* Vol. 25, p. 403. 1909/1910. — DIESELBEN (2): Further studies on the nature of parathyr. tetany. *Americ. journ. of physiol.* Vol. 28, p. 133. 1911. — CARLSON and WOELFEL: On the intern. secret. of the thyroid. gland. *Americ. journ. of physiol.* Vol. 26, p. 32. 1910. — CARNOT et DELION: Parathyreoidite tub. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 57, p. 321. 1905. — CARO (1): Schilddrüsenresektionen und Schwangerschaft in ihren Beziehungen zur Tetanie und Nephritis. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 17, S. 447. 1907. — DERSELBE (2): Wechselwirkungen der Organe mit innerer Sekretion. *Med. Klin.* 1910. S. 136. — Mc CARLSON: Etiology of endem. cretinism, congen. goitre and congen. parathyr. disease. *abstr. of exper. research.* *Lancet* 1914. p. 817. — CASTAIGNE, GOURAUD et PARISOT: L'opothérapie thymique et parathyroïdienne. *Journ. méd. franç.* Tome 6, Nr. 3, 1912; zitiert nach

BIEDL. — CATTANEO: *Pediatrics*. Vol. 17, p. 6. 1909. — CATTANEO - RAMASINO: *Pediatrics* 1909. — CENI e BESTA: Propr. terapeut. specif. del siero di sangue di animali immunizzati con siero di animali stiro-paratiroidiati. *Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment.* Vol. 30, p. 608. 1904. — CHANTEMESSE et MARIE: *Les gland. parathy. de l'homme*. *Soc. méd. des hôpit.* 17 Mars 1893. *Sem. méd.* 1893. p. 130. — CHÉNU et MOREL: *Localisat. de l'jode dans les gland. parathy. ext.* *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 56, p. 680. 1904. — CHRISTENS: Über die Ursachen der Tetania strumipriva. *Hospitalstidende* 1904. Nr. 39. — CHVOSTEK jr. (1): Bemerkungen zur Ätiologie der Tetanie. *Wien. klin. Wochenschr.* 1905. S. 969. — DERSELBE (2): Beiträge zur Lehre von der Tetanie. *Wien. klin. Wochenschr.* 1907. S. 487 und S. 625. — DERSELBE (3): *Myasthenia gravis und Epithelkörperchen*. *Wien. klin. Wochenschr.* 1908. S. 37. — CIMORONI: Sur la greffe des parathy. *Arch. ital. de biol.* Vol. 49, p. 144. 1908. — CIVALLERI: Sulle glandule paratir dell' uomo. *Policlinico* 1902. Nr. 3. — CLARKE: Comment on some of the most important diseases of children 1815. — CLAUDE et SCHMIERGELD: L'apar. parathy. dans l'épilepsie. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1908. p. 139. — CLÉRET et GLEY (1): Ovariectomie et thyroparathyroïdectomie. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 70, p. 470. 1911; zitiert nach BIEDL. — DIESELBEN (2): Nouv. note sur les effets de la thyroparathyroïdectomie après ovariectomie. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 70, p. 1018. 1911; zitiert nach BIEDL. — COBB: The thyroid and parathyroid glands. *Med. press and circ.* 1916. p. 516. — COHN, M.: Kalk, Phosphor und Stickstoff im Kindergehirn. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1907. S. 1987. — COLLIP: *Journ. of biol. chem.* Vol. 63, p. 395. 1925. — COLLIP, CLARK and SCOTT: *Journ. of biol. chem.* Vol. 63, p. 439. 1925. — COLLIP and CLARK: *Journ. of biol. chem.* Vol. 64, p. 485. 1925. — COOKE (1): The excretion of calcium and magnesium after parathyroidectomy. *Journ. of exp. med.* Vol. 12, p. 45. 1910. — DERSELBE (2): Metabolism after parathyroidectomy. *Americ. journ. of the med. sciences.* Vol. 140, p. 404. 1911. — DERSELBE (3): Changes in nitrogenous metabolism after parathyroidectomy. *Journ. of exp. med.* Vol. 13, p. 439. 1911. — CORDIER: Etudes sur la tétanie de l'adulte par apoplexie parathyroïdienne. *Ann. de méd.* Tome 7, p. 346. 1920. — CORONEDI (1): L'ablazione completa dell'apparecchio tiro-paratir. nei conigli nutriti con grassi alogenati. *Atti dell'accad. med. fis. fiorent.* 1903. *Ref. Biochem. Zentralbl.* 1903. S. 789. — DERSELBE (2): Importanza biologica degli alogeni nella funzione tiroparatir. *Arch. di fisiol.* Vol. 2, 1904. — DERSELBE (3): Studio intorno alla fisiol. della ghiand. tir. e delle ghiandole paratir. Estratto degli studi Sassaresi. 1906—1907. Anno V. Sez. 2. p. 1. — DERSELBE (4): Etude sur la physiol. de la glande thyroïde et des glandes parathy. *Arch. ital. de biol.* Tome 49, p. 39. 1908. — DERSELBE (5): Stimoli fisici e veleni de vago studiati sopra animali resi privi di apparecchio tiro-paratir. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de therapie.* Tome 23, p. 353. 1913. — COTONI: Les gland. parathy. (d'après les travaux récents). *Rev. de méd.* Tome 29, p. 615. 1909. — CRISTIANI (1): Sur les gland. parathy. chez le rat. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1892. p. 798; 1893. p. 4; 1894. p. 716; 1896, 1897, 1900. p. 967. — DERSELBE (2): Evolut. histol. des greffes faites avec. du tissu thy. conservé. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.* Tome 25, p. 279. 1893. — DERSELBE (3): De la thyroïdectomie chez le rat. *Arch. de physiol.* Tome 25, p. 39. 1893. — DERSELBE (4): Remarques sur l'anat. et la physiol. des gland. et glandules thyroïd. chez le rat. *Arch. de physiol.* Tome 25, p. 164. 1893. — DERSELBE (5): Des gland. thyroïd. access. chez le souris et le campagnol. *Arch. de physiol.* Tome 25, p. 279. 1893. — DERSELBE (6): De la persistance des greffes des glandes parathy. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 58, p. 754. 1905. — DERSELBE (7): Propriet. differ. des tissus thy. et parathy. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 58, p. 756. 1905. — CRISTIANI et FERRARI: De la nature des glandules parathy. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 49, p. 885. 1897. — CRUICKSHANK: *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Vol. 21, p. 115. 1923. *Zit. nach NOËL PATON.* — CURSCHMANN (1): Über einige ungewöhnliche Ursachen und Syndrome der Tetanie des Erwachsenen usw. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* Bd. 39, S. 36. 1910. — DERSELBE (2): *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* Bd. 45, S. 405. 1912 u. Bd. 61, S. 1. 1918. — V. CYBULSKI: Über den Kalkstoffwechsel des tetaniekranken Säuglings. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* Bd. 5, S. 409. 1906. — DANIELSEN: Erfolgreiche Epithelkörperchentransplantation bei Tetania parathyreopriva. *Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 66, S. 85. 1910. — DANIELSEN und LANDOIS: Transplantation und Epithelkörperchen. *Med. Klin.* 1910. S. 735 und 776. — DANISCH (1): Die menschlichen Epithelkörperchen im Senium. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* Bd. 30, S. 443. 1924. — DERSELBE (2): Epithelkörperchen und Verkalkung. *Med. Ges. Jena* 23. VII. 1924. *Klin. Wochenschr.* 1924. S. 1836. — DERSELBE (3): Die menschlichen Epithelkörperchen im Senium II, Mitteilung. *Frankfurter Zeitschr. f. Pathol.* Bd. 32. S. 188. 1925. — DELITALA: Il fegato del cane dopo l'ablazione completa dell'apparato tiro-paratir. *Sperimentale.* Vol. 61, p. 436. 1907. — DELORME et ALAMARTINE: La tetanie parathyreoprive postopératoire. *Rev. de chirurg.* Tome 42, p. 540. 1910. — DIENST: Über Tetania strumipr. einer Schwangeren. *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1903. — DIETERLE (1): Die Athyreosis. *VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 184, S. 56. 1906. —

DERSELBE (2): 83. Vers. Naturf. Karlsruhe. Abt. Kinderheilk. 1911. Teil 2, 2. Hälfte, S. 343. — DENIS and TALBOT: Americ. journ. of dis. of childr. 1921. — DIETERICH (1): Die akute Parathyreoiditis und ihre klinische Bedeutung. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 131, S. 350. 1924. — DERSELBE (2): Zum Auftreten von Geschwulstmetastasen in den Epithelkörperchen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 184, S. 208. 1924. — DIETRICH: Vgl. Untersuchungen über Chondrodystrophie und Osteogenesis imperfecta. Festschrift zur Feier des 10jährigen Bestehens der Kölner Akad. Bonn 1915. S. 122. — DOYON: Les parathyr. de la tortue. Journ. de physiol. Tome 9, p. 457. 1907. — DOYON et JOUTY: Ablation des parathyr. chez l'oiseau. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1904. p. 11. — DOYON et KAREFF: Les parathyr. chez la tortue. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1904. p. 719. — DRAGSTEDT: The pathogenesis of parathyroid tetany. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79. p. 1593. 1922. — DERSELBE (2): New York med. Journ. a. med. record 5. apr. 1922. — DERSELBE (3): Journ. of the Michigan state med. soc. Sept. 1922. — DERSELBE (4): Americ. Journ. of physiol. Vol. 64, p. 424. 1923. — DRAGSTEDT, PHILLIP and SUDAN: Americ. Journ. of physiol. Vol. 65. S. 503. 1923. — DRESEL: Zur Pathogenese und Differentialdiagnose vegetativer Störungen. usw. Klin. Wochenschr. Jg. 3, S. 311. 1924. — DRÜNER: Über die Epithelkörperchen-Überpflanzung bei postoperativer Tetanie. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 48. S. 223. 1921. — DUBS: Über Hemiaplasie der Schilddrüse. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 45, S. 744. 1918. — DUMOGIER: Influence du corps thy. sur le système dentaire. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1909. — v. EBNER: Von den Beischilddrüsen. v. KÖLLIKERS Handb. d. Gewebelehre d. Menschen. Bd. 3, S. 325. 1902. — ECKERT: Diskussionsbemerkungen zu SCHIFFER-RHEINDORF s. Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1254 und Dtsch. med. Wochenschr. 1910. S. 1298. — EDEN: Vers. z. Epithelkörperchentransplantation. Mittelrhein. Chirurgenvereinigung vom 21. Jan. 1922 in Würzburg s. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 49, S. 809. 1922. — EDMUNDS (1): Exper. on the thy. and parathy. glands. Proc. of the physiol. soc. May 18. 1895. — DERSELBE (2): Further observat. and exper. on the thy. and parathy. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 5, p. 33. 1898; Vol. 6, p. 64. 1899; Vol. 7, p. 71. 1901; Vol. 8, p. 288. 1902; Vol. 12, p. 101. 1907; Vol. 14, p. 288. 1910; Vol. 18, p. 52. 1913; Vol. 21, p. 23. 1916. — DERSELBE (3): The pathol. of exophthalm. goitre. Brit. med. Journ. Vol. 2, p. 773. 1901. — DERSELBE (4): The parathy. glands. Lancet Vol. 1, p. 811 u. Vol. 2, p. 1476. 1908. — v. EISELSBERG (1): Diskussionsbemerkungen. Wien. klin. Wochenschr. 1906. p. 779. — DERSELBE (2): Über Vorkommen und Behandlung der Tetania parathyreopriva. Beitr. z. Physiol. u. Pathol. Festschrift für HERMANN. 1908. S. 1. — DERSELBE (3): Zur Frage der dauernden Einheilung verpflanzter Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen usw. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 106, S. 1. 1915. — DERSELBE (4): Über die Behandlung der Tetania parathyreopriva. Ges. d. Ärzte in Wien. 28. Okt. 1921; s. Wien. klin. Wochenschr. 1922. S. 1. — ELIAS und SPIEGEL: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2. 1921. — ELFER und KAPPEL: Daten zur Wirkung der Extrakte einiger innerer Drüsen bei Osteomalazie. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 21, S. 104. 1920. — ELLINGSON, BELL and HANSON: Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. Vol. 21. 1924. — EMBDEN: Angeborene Athyreosis. Ärztl. Ver. Hamburg. 29. Juni 1909; s. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. S. 52. — ENDERLEN: Untersuchungen über die Transplantation der Schilddrüse in die Bauchhöhle von Katzen und Hunden. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 3, S. 474. 1898. — ENGEL: Sui processu secret. nelle cellule d. paratiroidi dell' uomo. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 26, S. 84. 1909. — EPPINGER-FALTA-RUDINGER: Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66, S. 1. 1908 und Bd. 67, S. 380. 1909. — ERDHEIM (1): Beiträge zur Kenntnis der branchiogenen Organe des Menschen. Wien. klin. Wochenschr. 1901. S. 974. — DERSELBE (2): Zur normalen und pathologischen Histologie der Gland. thy., parathy. und Hypophysis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 33, S. 158. 1903. — DERSELBE (3): 1. Über Schilddrüsenaplasie. 2. Geschwülste des Ductus thyroglossus. 3. Über einige menschliche Kiemenderivate. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 35, S. 366. 1904. — DERSELBE (4): Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der menschlichen Epithelkörperchen. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 25, S. 1. 1904. — DERSELBE (5): Zur Anatomie der Kiemenderivate bei Ratte, Kaninchen und Igel. Anat. Anz. Bd. 29, S. 609. 1906. — DERSELBE (6): Über Tetania parathyreopriva. Ver. der Ärzte in Wien. 1. Juni 1906; s. Wien. klin. Wochenschr. 1906. S. 716 und 817 und Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 1282. — DERSELBE (7): Tetania parathyreopriva. Kongreß f. inn. Med. München 1906. — DERSELBE (8): Tetania parathyreopriva. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 16, S. 632. 1906. — DERSELBE (9): Über Epithelkörperchenbefunde bei Osteomalazie. Sitzungsber. d. Akad. Wien, Mathem.-naturw. Kl. Bd. 116, Abt. 3, S. 311. 1907. — DERSELBE (10): Über den Kalkgehalt des wachsenden Knochens und des Kallus nach der Epithelkörperchen-Exstirpation. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 7, S. 175. 1911. — DERSELBE (11): Zur Kenntnis der parathyreopriven Dentinveränderung. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 7, S. 238. 1911. — DERSELBE (12): Über die Dentinverkalkung im Nagezahne bei der Epithelkörperchentransplantation. Frankf. Zeitschr. f. Pathol.

Bd. 7, S. 295. 1911. — DERSELBE (13): Rachitis und Epithelkörperchen. Denkschrift d. kais. Akad. d. Wiss. Wien. Mathem.-naturw. Klasse. Bd. 90, S. 363. 1914. — ESCHERICH(1): Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien. 22. Nov. 1906. — DERSELBE (2): Ges. d. Ärzte Wien. 10. Mai 1907; s. Wien. klin. Wochenschr. 1907. S. 613. — DERSELBE (3): Zur Kenntnis des tetanischen Zustandes des Kindesalters. Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 2073. — DERSELBE (4): Die Tetanie der Kinder. Wien-Leipzig 1909. — ESTES: The parathyroids of the horse. Johns Hopkins hosp. bullet. Vol. 18, p. 335. 1907. — ESTES and CECIL: The relation of iodine to the parathyr. Johns Hopkins hosp. bull. Vol. 18, p. 330. 1907. — EXNER: Diskussionsbemerkungen zu KÖNIGSTEIN s. Wien. klin. Wochenschr. 1910. S. 1017. — FAHR: Kurzer Beitrag zur Frage des Myxödems und der pluriglandulären Insuffizienz. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 24. — FALTA: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913. — FALTA und KAHN: Klinische Studien über Tetanie, mit besonderer Berücksichtigung des vegetativen Nervensystems. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74, S. 108. 1912. — FALTA und RUDINGER: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72, S. 97. 1910. — FANO und ZANDA: Contrib. alla fisiolog. del corpo tir. Arch. med. Vol. 13, p. 365. 1889. — FARNER und KLINGER: Experimentelle Untersuchungen über Tetanie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32, S. 353 u. 469. 1920. — FERRARI: Contrib. à l'étude des glandes parathyr. Thèse de Genève 1897. — FINDLAY and SHARPE: Adult tetany and methylguanidin. Quart. Journ. of med. Vol. 13, p. 433. 1920. — FIORI, L.: Sul potere di regenerazione del tessuto paratir. Sperimentale 1905. Arch. per le scienze med. Vol. 29, S. 428. 1905. — FIORI, P.: Sopra la struttura di un gozzo tiroideo accessorio e delle ghiandole paratir. nell' uomo. Clin. chirurg. Vol. 11, fasc. 2, 1902; s. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 32, S. 1437. 1905. — FISCHER: Die Glandulae parathyreoidea des Menschen. Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. S. 133. 1911. — FLEISCHMANN (1): Ges. d. Ärzte Wien. 8. Nov. 1907; s. Wien. klin. Wochenschrift 1907. S. 1455. — DERSELBE (2): Beziehungen zwischen Tetanie und der Entwicklung von Defekten des Zahnschmelzes. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien. Bd. 7, S. 182. 1908. — DERSELBE (3): Die Ursache der Schmelzhypoplasien. Österr. Jahresschr. f. Zahnheilk. 1909. — FLINT: The framework of the glandula parathyr. Americ. Journ. of anat. Vol. 4, p. 77. 1905. — FLÖRKEN und FITZSCHE: Zur Frage der Epithelkörperchen-Überpflanzung bei postoperativer Tetanie. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 47, S. 1005. 1920. — FOLIN: Journ. of biol. chem. Vol. 11, p. 253. 1913. — FORSYTH (1): A fatal case of myxoedema with changes in the parathyr. glands. Lancet 1907. p. 154. — DERSELBE (2): Observat. on the parathyr. and access. thy. in man. Brit. med. Journ. 1907. p. 372. — DERSELBE (3): The struct. and secret. of the parathyr. glands in man. Brit. med. Journ. 1907. p. 1177 and 2420. — DERSELBE (4): The parathyr. The function of the parathyr. glands. Quart. Journ. of med. 1908. — DERSELBE (5): The comp. anat. gross and minute of the thy. and parathyr. glands in mammals and birds. Journ. of anat. and physiol. Vol. 42, p. 142 and 302. 1908. — DERSELBE (6): Extract. of parathyr. gland. Lancet 1910. — DERSELBE (7): Tetany and the funct. of the parathyr. Brit. med. Journ. 1917. p. 632. — FOSSATI: Raporti funz. fra tir. materna e tir. fetale. Ann. di ostetr. e ginecol. 1907. p. 5231; s. Gynäkol. Rundschau. Bd. 2, S. 779. 1908. — FRANK (1): Diskussionsbemerkungen. Schlesische Ges. f. vaterl. Kultur. 5. März 1920; s. Berl. klin. Wochenschr. 1920. S. 740. — DERSELBE (2): Das Tetaniesyndrom und seine Pathogenese. Klin. Wochenschr. 1922. S. 305. — DERSELBE (3): Diskussionsbemerkung. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. inn. Med. 1924. 36. Kongr. S. 126. — FRANK, STERN und NOTHMANN (1): Die Guanidin- und Dimethylguanidin-Toxikose des Säugtiers und ihre physio-pathologische Bedeutung. Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 24, S. 341. 1921. — DIESELBEN (2): Das klinische Bild der Vergiftung mit Guanidinen usw. Verhandl. d. 33. Kongresses d. dtsh. Ges. f. inn. Med. 1921. S. 369. — FRANK, NOTHMANN und GUTTMANN: Über die Wirkungen von Ionenverschiebungen auf den entnervten quergestreiften Muskel usw. Klin. Wochenschr. 1922. S. 2238 und PFLÜGERS Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 197, 1922. — FRANK und KÜHNAU: Isolierung von methylierten Guanidinen aus dem Harn zweier Fälle von parathyreopriver Tetanie. Klin. Wochenschr. 1925. S. 1170. — FRÄNKEL, E.: Demonstration ärztl. Ver. Hamburg. 31. Mai 1921; s. Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 760. — FREUDENBERG und GYÖRGY (1): Zur Pathogenese der Tetanie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 96, S. 5. 1921. — DIESELBEN (2): Tetanie und Alkalosis. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1539. — DIESELBEN (3): Nochmals Tetanie und Alkalose. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 28. S. 503. 1924. — FREUND: Diskussionsbemerkungen zu GROSSER. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Kinderheilk. 1910. — FRIAS: Contrib. à l'étude des glandes parathyr. Arch. do instituto bact. Camara pestana. Tome 4, p. 75. 1913; zitiert nach BREDL. FROMM: Reproduct. chez les chiennes thyro-parathyroid. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 72, p. 249. 1912. — FROMMER: Experimentelle Versuche zur Parathyr.-Insuffizienz in bezug auf Eklampsie und Tetanie usw. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 24, S. 748. 1906. — FROUIN (1): Sur la possibilité de conserver les anim. après ablation compl. de l'appar. thyroïde en ajoutant des sels de calcium ou de magnes. à leur nourriture. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1910. p. 331 et Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 158, p. 1662. 1909. — DERSELBE (2): Reproduct. chez les

chiennes thyro-parathyroid. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 72, p. 249. 1912. — FRÜHINSHOLZ et JEANDELIZE: Insuff. des organ. thyro-parathy. et eclampsie. Presse méd. 1902. p. 1023. — FUCHS (1): Zur Ätiologie der epidemischen Tetanie. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels. Bd. 6, S. 441. 1911. — DERSELBE (2): Über einen experimentellen tonischen choreiformen Symptomencomplex beim Tier. Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 36, S. 165. 1914. — DERSELBE (3): Analyse der Guanidinvergiftung am Säugetier. Experimentelle Enzephalitis. 2. Teil. Arch. f. exp. Pathol. Bd. 97, S. 79. 1923. — DERSELBE (4): Wien. med. Wochenschr. 1921. S. 710. — FÜHNER (1): Zentralbl. f. Physiol. Bd. 20, S. 835. 1906. — DERSELBE (2): Über die Angriffsorte der peripheren Guanidinwirkung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65, S. 401. 1911. — DERSELBE (3): Untersuchungen über den Synergismus von Giften. V. Guanidin-Barytmischungen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 88. S. 179. 1920. — FULCI und GIANNUZZI: Über die Regenerationsfähigkeit der Parathy. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 26, S. 97. 1915. — FULTON: The controlling factors in amphibian metamorphosis. Endocrinology. Vol. 5, p. 67. 1921. — FUSARI: Contrib. allo studio delle formazioni paratir. nell' embrione umano. Giorn. d. R. accad. di Torino. Vol. 62, p. 164. 1899. — GAMBLE, ROSS and TISDALL: Americ. Journ. of dis. of childr. Vol. 25, p. 470. 1923. — GARIBALDI: Sur l'influence de la thyro-parathyroidectomie (chez le chien) sur la formation d'anticorps naturels. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 83, p. 251. 1920. — GARNIER: La glande thyr. dans les malad. infect. Thèse de Paris 1899 et Gaz. des hôp. civ. et milit. 1899. — GARRÉ: Epithelkörperchentransplantation. Sitzungsber. d. Ges. f. Chirurg. 1908. — GAZZI: Alcune osser-vaz. sull' anatomia delle ghiandole paratir. Boll. d. soc. med.-chirurg. di Pavia. Vol. 21. 1907. — GEIS: The parathy. glands. Ann. of surg. I. Vol. 47, p. 523. 1908. — GEORGOPULOS (1): Experimentelle Beiträge zur Frage der Drüsen mit innerer Sekretion zueinander. 1. Mitt.: Beziehungen zwischen parathy. und chromaff. Syst. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75, S. 411. 1912. — DERSELBE (2): Über die entgiftende Tätigkeit der Parathy. bei der Nephritis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 76, S. 261. 1912. — GERGENS und BAUMANN: Über d. Verh. des Guanidin usw. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 12, S. 205. 1876. — GETZOWA (1): Über die Gland. parathy., intrathy. Zellhauren derselben und Reste des postbranchialen Körpers. VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 188, S. 181. 1907. — DIESELBE (2): Zur Kenntnis des postbranchialen Körpers und der branchialen Kanälchen des Menschen. VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 205, S. 208. 1911. — GEUSSENHAINER: Untersuchungen über den Kalkgehalt bei Spasmophilie usw. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 32, S. 215. 1922. — GIANBI: Corea volgare, insufficienza paratir. Rass. boll. opo-seroterap. Vol. 4, p. 347. Ref. Fol. ser. Vol. 4, p. 413. 1910; zitiert nach BREDL. — GINSBURG (1): Contr. to the anat. of parathy. bodies with espec. refer. to the surgic. aspects. Un. Pennsylv. med. bull. Vol. 20, p. 256. 1908. — DERSELBE (2): The surgical importance of the parathy. glands and closely allied lymphnodes. Journ. of the Americ. med. assoc Vol 58 II, p 1668. 1912. — GIUDICI: L'urine des animaux thyro-parathyroidectomisés contient elle des sels biliaires. Arch. di fisiol. Vol. 7, p. 376. 1909. — GJESTLAND: Ein Fall von Paralysis agitans mit bedeutender Vergrößerung der Gland. parathyt. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 76, S. 237. 1912. — GLASER-FELD: Die Epithelkörperchen und ihre Beziehungen zur Pathogenese der Tetanie. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. S. 112. — GLEY (1): Note sur les fonct. de la glande thyr. chez le lapin et chez le chien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1891. p. 551, 567, 583, 843. — DERSELBE (2): Remarques sur quelques travaux de la physiol. de la glande thyr. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1892. — DERSELBE (3): Des troubles tradifs conséc. à la thyroïdectomie chez le lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1892. p. 666. — DERSELBE (4): Effects de la thyroïdectom. chez le lapin. Nouv. recherches sur les effets etc. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1892. — DERSELBE (4a): Contrib. à étude sur les effets de la thyroïdectom. chez le chien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1892. — DERSELBE (5): Effects de la thyroïdectomie chez le lapin. Arch. de physiol. 1892. — DERSELBE (6): Recherches sur la fonct. de la glande thyr. Arch. de physiol. 1892. — DERSELBE (7): Nouvelles recherches sur l'effect de la thyroïdectomie chez le lapin. Arch. de physiol. 1892. — DERSELBE (8): Recherches sur le rôle des glandes thyr. chez le chien. Arch. de physiol. 1893. p. 766. — DERSELBE (9): Les resultats de la thyroïdectomie chez le lapin. Arch. de physiol. 1893. p. 467. — DERSELBE (10): Glandes et glandules thyr. du chien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1893. p. 217, 283, 515. — DERSELBE (11): Nouv. preuve de l'import. fonct. d. glandules thyr. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1893. p. 396. — DERSELBE (12): Nouvelle note s. les effects de la thyroïdectomie chez le lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1893. p. 691. — DERSELBE (13): Sur le rôle des glandes parathy. Bull. d. mus. hist.-natur. 1897. — DERSELBE (14): Les effets de l'exstirpat. des gland. parathy. chez le chien et le lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1897. p. 18. — DERSELBE (15): Sur la fonct. des gland. parathy. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1897. p. 46. — DERSELBE (16): Bemerkungen über die Funktion der Schilddrüse und ihrer Nebendrüsen. Bemerkungen zu dem Aufsätze von BLUMREICH-JACOBY. Arch. f. d. ges.

Physiol. Bd. 66, S. 308. 1897. — DERSELBE (17): Gland. thy. et parathyt. Presse méd. 1898. Nr. 4. — DERSELBE (18): The pathogeny of exophthalm. goitre. Brit. med. journ. Vol. 2, p. 771. 1901. — DERSELBE (19): Résumé des preuves des relat. qui existent entre la glande thy. et les glandules parathyt. Progr. méd. 1901. p. 251. — GLEY et NICOLAS: Recherches sur les modificat. histol. etc. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1895. p. 216. — GLEY et PHISALIX: Sur la nature des glandules thy. du chien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1893. p. 219. — GÖDEL: Epithelkörperchentumoren bei tumorbildender Ostitis fibrosa. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 9. S. 246. — GOLDZIEHER: Puerperaleklampsie LUBARSCH-OSTERTAGS Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 19, Abt. 1, S. 117. 1919. — GOLLWITZER-MEIER (1): Tetaniestudien. I. Die Guanidintetanie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 40, S. 59. 1924. — DIESELBE (2): II. Überventilationstetanie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 40, S. 70. 1924. (Zus. mit E. C. MEYER). — DIESELBE (3): III. Die Magentetanie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 40, S. 83. 1924. — GOUGEROT et GY: Insuffis. pluriglandul. interne thyro-testiculo-surrénale. Nouv. iconn. Salpêtr. Tome 24, p. 449. 1911. — GOUTY: Les glandes parathyt. Thèse de Lyon 1903. — GOZZI (1): Gaz. med. di Torino. Vol. 2, p. 461. 1907. — DERSELBE (2): Contrib. allo studio della fisiopatol. dell' appar. tiroparatir. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 29, S. 273. 1913. — DERSELBE (3): Castrazione e tiroparatiroidectomia. Gaz. med. ital. 1913. p. 31. — GRANT: The effect of varying the hydrogen ion concentration and of guanidin sulphate on the excitability of the neuro-myon of the frog. Journ. of physiol. Vol. 54, p. 79. 1920. — GRANT and GOLDMAN: Americ. journ. of physiol. Vol. 52, p. 209. 1920. — GREENWALD (1): The effect of paratyroidectomy upon metabolism. Americ. journ. of physiol. Vol. 28, p. 103. 1911. — DERSELBE (2): Bemerkungen zu den Mitteilungen von Ref. PALADINO: Untersuchungen über einige Veränderungen des Stoffwechsels bei Tieren nach Exstirpation der Schilddrüse und der Parathyreoid. Biochem. Zeitschr. Bd. 54, S. 159. 1913. — DERSELBE (3): Further metabolism experim. upon parathyreoidectomized dogs. Journ. of biol. chem. Vol. 14, p. 363. 1913. — DERSELBE (4): On the phosphorus content of the blood of normal and parathyreoidectomized dogs. Journ. of biol. chem. Vol. 14, p. 369. 1913. Ferner: Vol. 21. 1915. — DERSELBE (5): The supposed relation between paralysis agitans and insufficiency of the parathyt. gland. Americ. journ. of med. science. Vol. 147, p. 225. 1914. — DERSELBE (6): Tetany of parathyreoidectomized dogs. Journ. of biol. chem. Vol. 25, p. 223. 1917. — DERSELBE (7): Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 18, p. 228. 1921. Zit. nach NOEL PATON. — DERSELBE (8): Journ. of biol. chem. Vol. 59, p. 328. 1924. — GREPPIN: Über einen Fall von parathyreopriver Tetanie mit Kataraktbildung und Epithelkörperchentransplantation. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. S. 1260. — GROSCHUFF: Bemerkungen zu den vorläufigen Mitteilungen von JACOBY über die Entwicklung der Nebendrüsen der Schilddrüse usw. Anat. Anz. Bd. 12, S. 20. 1896. — GROSS: Über die Beziehungen der Tetanie zum weiblichen Sexualapparat. Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 1616. — GROSSER, O.: Entwicklung des vorderen Teils des Kopfsarmes menschlicher Embryonen. Sitzungsber. d. Akad. Wien, Mathem.-naturw. Kl. 1911. — GROSSER, P.: Epithelkörperchenuntersuchungen bei Kindern. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Kinderheilk. 1910 (17.–21. Sept.); s. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 246. 1910. — GROSSER und BETKE (1): Mors subita infantum und Epithelkörperchen. Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 2077. — DIESELBEN (2): Epithelkörperchenuntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der Tetania infantum. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 1, S. 458. 1911. — GROVES and JOLL: The grafting and surgic. treatments of exophthalm. goitre. Brit. med. journ. 1910. p. 1965. — GRULEE: The relat. of the parathyt. gland. to infantile tetany. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 59, p. 938. 1912. — GÜNTHER: Über Epithelkörperchentumoren bei den multiplen Riesenzellensarkomen (braunen Tumoren) des Knochensystems. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 28, S. 295. 1922. — GÜNTHER und HEUBNER: Kalziumwirkung und Kalziumionen. Klin. Wochenschr. S. 789. 1924. — GUIZZETTI (1): Sul modo di comportarsi del glicogeno nelle paratiroidi umane. Atti della 4 rion. d. patol. ital. Pavia. Ott. 1–4. 1906. — DERSELBE (2): Veränderungen der Gland. parathyt. in 3 Fällen von Tetanus traumat. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 18, S. 81. 1907. — DERSELBE (3): Come si composta il glicogeno nelle paratir. dell' uomo nelle mallattie. Rif. med. 1909. Nr. 23. — GULEKE (1): Experimentelle Untersuchungen über Tetanie. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 94, S. 496. 1911. — DERSELBE (2): Chirurgie der Nebenschilddrüsen (Epithelkörper). Neue dtsh. Chirurg. Bd. 9. 1913. — GUSSIO: Contrib. alla casuistica e sintom. dei tumori paratir. Policlinico, sez. chirurg. Vol. 17, fasc. 11/12. 1910; s. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 38, S. 335. 1911. — GYÖRGY (1): Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der Tetanielehre. Zentralbl. f. d. ges. Kinderheilk. Bd. 14, S. 1. 1922. — DERSELBE (2): Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99. S. 104. 1922. — DERSELBE (3): Klin. Wochenschr. 1922. S. 1399. — DERSELBE (4): Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der Rachitislehre. Zentralbl. f. d. ges. Kinderheilk. Bd. 15, S. 1 u. 49. 1923. — DERSELBE (5): Beitrag zur Bedeutung der tetanischen Hypokalkämie. Klin. Wochenschrift S. 1111. 1924. — GYÖRGY und VOLLMER: Beeinflussung der Guanidinvergiftung

durch Säurezufuhr. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 95, S. 200. 1922. — HAAS: Zur Therapie der postoperativen Tetanie. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 47, S. 171. 1920. — HABERFELD (1): Die Epithelkörperchen bei Tetanie und einigen anderen Erkrankungen. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien. 2. Juni 1910; s. Wien. klin. Wochenschrift 1910. S. 1017. — DERSELBE (2): Die Epithelkörperchen bei Tetanie. VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 203, S. 282. 1911. — HABERFELD und SCHILDER (1): Die Tetanie der Kaninchen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 20, S. 727. 1909. — DIESELBEN (2): Funktion der akzessorischen Epithelkörperchen. Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 1017. — HADEN, RUSSELL and ORR: The relation of the non-protein nitrogen of the blood to parathyroid tetany. Americ. Journ. of the med. sciences. Vol. 167, p. 108. 1924. — HAGENBACH (1): Experimentelle Studie über die Funktion der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 18, S. 329. 1908. — DERSELBE (2): Schilddrüsen und Epithelkörperchen. Med. Klin. 1908. S. 422. — HALPENNY: The relationship between the thyr. and parathyroid. Surg., gynecol. a. obstetr. 1910. p. 476. — HALPENNY and F. D. THOMPSON: On the relationship between the thyr. and parathyroid. Anat. Anz. Bd. 34, S. 376. 1909. — HALSTED (1): Hypoparathyreosis, status parathyreoprivus and transplant. of the parathyroid glands. Americ. Journ. of the med. sciences. Vol. 134, p. 1. 1907. — DERSELBE (2): The transplant. of parathyroid glands in dogs. Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia. Vol. 40, p. 109. 1908. — DERSELBE (3): Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1908. — DERSELBE (4): The transplantation of parathyroid glands in dogs. Journ. of exp. med. Vol. 5, p. 74. 1908. — DERSELBE (5): Auto- and isotransplant. in dogs of the parathyroid glands. Journ. of exp. med. Vol. 11, p. 175. 1909. — DERSELBE (6): Report of a dog maintained in good health by a parathyroid autograft approximately one fourth of a millimeter in diameter etc. Journ. of exp. med. Vol. 15, p. 205. 1912. — HALSTED and EVANS: The parathyroid glands. Their blood supply, and their preparation in operation upon the thyroid gland. Ann. of surg. Vol. 46, p. 489. 1907. — HAMMAR and HELLMANN: Ein Fall von Thyreoaplasi (dystopischer Thyreoypoplasie) unter Berücksichtigung gewisser innersekretorischer und lymphoide Organe. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. Bd. 5, S. 218. 1920. — HAMMERSCHMIDT: Über Epithelkörperchen-Transplantation bei postoperativer Tetanie. Inaug.-Diss. Tübingen 1919. — HAMMETT: Endocrinology 1922. Vol. 6. — DERSELBE (2): Americ. Journ. of physiol. Vol. 63, p. 151. 1922/23. — HANSON: Über die Entwicklung der Parathyroid. access. usw. beim Kaninchen. Anat. Anz. Bd. 39, S. 545. 1911. — HARBITZ: On tumors of the parathyroid gland. Journ. of med. research. Vol. 32, Nr. 3. 1915. — HARNETT: Diskussionsbemerkungen zu FORSYTH. Brit. med. Journ. 1907. p. 141. — HART (1): Konstitution und endokrines System. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. Bd. 6, S. 71. 1920. — DERSELBE (2): Zum Wesen und Wirken endokriner Drüsen. Berl. klin. Wochenschr. 1920. S. 101. — HARTWICH: Beiträge zur Rolle der Epithelkörperchen in der Pathologie. VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 236, S. 61. 1922. — HARVIER (1): Recherches sur la tétanie et les glandes parathyroides. Thèse de Paris 1909. — DERSELBE (2): Revue crit. sur la concept. actuelle de la tétanie infant. Rev. mens. de médec. interne. Tome 1, p. 897. 1910. — HARVIER et MOREL (1): Topographie du tissu parathyroid. chez le chat. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 66, p. 837. 1909. — DIESELBEN (2): Les parathyroides. Paris 1912. — HASKINS and GERSTENBERGER: Calcium metabolism in a case of infant. tetany. Journ. of exp. med. Vol. 13, p. 314. 1911. — HASTINGS and MURRAY: Journ. of biol. chem. Vol. 46, 1921. — HASTINGS, MURRAY and MURRAY jr.: Journ. of biol. chem. Vol. 46, 1921. — HAYANO: Veränderungen der Linse nach Parathyroidektomie. Nippon ganka gakkai. April 1920. Zit. nach BIEDL. — HECKER: Zur Pathologie der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. Ges. f. Natur- u. Heilk. Dresden. 15. Dez. 1906; s. Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 493. — HEIDENHAIN: Diskussionsbemerkungen zu BORCHERS; s. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 111. — HENDERSON (1): The Guanidin content of muscle in tetania parathyreopriva. Journ. of gen. physiol. Vol. 52, p. 1. 1918. — DERSELBE (2): Tetany and the administration of alcalis. Quart. Journ. of med. 1920. p. 427. — HERMANN and HARVEY: The parathyroid glands. Univ. of Pennsylv. med. bull. Vol. 22, p. 136. 1909. — HERRING: The effect of thyroid-feeding and of thyro-parathyroidectomy upon the pituitrin content of the posterior lobe of the pituitary, the cerebrospinal fluid and blood. Proc. of the roy. soc. of London biol. sciences. Ser. B. Vol. 92, p. 102. 1921. — HERTZ: A case of parathyroid insufficiency. Endocrinology Vol. 2, p. 145. 1918; zitiert nach BIEDL. — HERXHEIMER, G. (1): Zur Histologie der Epithelkörperchen. Vereinigung westdttsch. Pathologen. Düsseldorf 2. III. 1924. S. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 34, S. 533. 1924. — DERSELBE (2): Versuche zur Frage der Analogisierung der Guanidinvergiftung mit der parathyreopriven Tetanie. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 43. — DERSELBE (3): Epithelkörperchen. Tetanie, Guanidinvergiftung. Virch. Arch. Bd. 256. S. 275. 1925. — HJORT, ROBINSON and TENDICK: Journ. of biol. chem. Vol. 64, p. 116. 1925. — HOFFHEINZ (4): Ein Fall von Ostitis fibrosa mit hochgradiger Hyperplasie der Epithel-

körperchen. Norddtsch. Pathol.-Tagung in Rostock, 14. VI. 1924. S. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 35, S. 272. 1924. — DERSELBE (2): Über Vergrößerungen der Epithelkörperchen bei Ostitis fibrosa und verwandten Krankheitsbildern. Virchows Arch. Bd. 256, S. 705. 1925. — HOFMEISTER (1): Zur Physiologie der Thyreoidea. Fortschr. d. Med. Bd. 10, 1892. — DERSELBE (2): Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 11, S. 441. 1894 und Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 21, S. 391. 1894. — DERSELBE (3): Zur Frage nach den Folgezuständen der Schilddrüsenexstirpation. Dtsch. med. Wochenschr. 1896. S. 354. — HOHLBAUM: Beiträge zur Kenntnis der Epithelkörperchenfunktion. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 53, S. 91. 1912. — HONEYMAN: The thymus and tetany. Journ. of gen. physiol. Vol. 53, p. 207. 1919. — HORNOWSKI: Anatomische Untersuchungen über die Beziehungen d. Thymus z. Parathy. und zur Nebenniere usw. Tygodnik lekarski lwowski 1914. Nr. 35/46. — HORSLEY: Brit. med. journ. 1885. p. 111 und 1892. — HOSKINS and WHEELON: Parathy. deficiency and sympathetic irritability. Americ. journ. of physiol. Vol. 34, p. 263. 1914. — HOUSSAY: The act. of blood serum of the dog in a condit. of tetany parathy. on voluntary muscul. tissue, compared with that of normal serum. Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 12, p. 111. 1919. — HOWLAND and KRAMER: Untersuchungen über Kalzium und anorganischen Phosphor im Serum bei Rachitis und Tetanie. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 25, S. 279. 1923. — HOWLAND and MARRIOTT (1): Observat. upon the calcium content of the blood in infantile tetany. Johns Hopkins hosp. bull. Vol. 29, p. 235. 1918. — DIESELBEN (2): Quart. journ. of med. Vol. 11, p. 289. 1917/18. — HUECK: Die pathologische Pigmentierung in MARCHAND-KREHL, Handb. d. allg. Pathol. Bd. 3, Abt. 2, S. 450. — HUERTHLE: Beiträge zur Kenntnis des Sekretionsvorganges in der Schilddrüse. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 56, S. 1. 1894. — HULST: Ein Tumor der Gland. parathy. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 16, S. 103. 1905. — HUMMEL: Über die Wechselbeziehungen zwischen Kalkbildung und Säurebasenverhältnis in ihrer Bedeutung für die Rachitis und Spasmophilieforschung. Klin. Wochenschr. 1924. S. 2384. — HUMPHRY: The parathy. glands in GRAVES's disease. Vol. 2, p. 1390. Lancet 1905. — HUNTER: The influence of early removal of the thy. and parathy. glands upon nitrogenous metabolism in the sheep. Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 8, p. 23. 1914. — HUTCHISON: Further observat. on the chem. and action of the thy. gland. Journ. of gen. physiol. Vol. 23, p. 180. 1898. — IKUTA: Chosen iggakei Zasshi. Bd. 47. 1924 zit. nach OGAWA. — ISELIN (1): Untersuchungen über die Folgen der operativen Entfernung der Epithelkörperchen bei jugendlichen Tieren usw. Neurol. Zentralbl. Bd. 30, S. 220. 1911. — DERSELBE (2): Tetanie jugendlicher Ratten nach Parathyreoidektomien usw. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 93, S. 397. 1908. — DERSELBE (3): Wachstumshemmungen infolge von Parathyrektomie bei Ratten. (Ein Beitrag zur Epithelkörperchenfunktion bei jungen Ratten.) Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 93, S. 494. 1908. — IVERSEN (1): Pathogen. infant. tetan. Ugeskrift f. laegev. 1911. p. 52. — DERSELBE (2): Verh. d. Gland. parathy. bei Struma und Morb. Basedowii. Arch. internat. de chirurg. Tome 6, p. 255. 1913. — IWANOFF: Contrib. à l'étude des glandes parathy. chez les rouges (cobaye et mulot). Thèse de Genève 1905. — IZUMI: Experimentelle Beiträge zur inneren Sekretion der Hypophysis cerebri und der Gland. parathy. Inaug.-Diss. Zürich 1920. — JACOBOWITZ: Über den Einfluß tetanischer Erkrankung auf den Blutkalk. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 92, S. 256. 1920. — JACOBSON, C. (1): The concentration of ammonia in the blood of dogs and cats necessary to produce ammonia tetany. Americ. journ. of physiol. Vol. 26, p. 407. 1911. — DERSELBE (2): The effects of blood transfusion in parathy. tetany. Americ. journ. of physiol. Vol. 30, p. 47. 1912. — DERSELBE (3): The rate of disappearance of ammonia from the blood in normal and thyroidectomized animals. Journ. of biol. chem. Vol. 18, p. 133. 1914. — JACOBY (1): Studien zur Entwicklungsgeschichte der Halsorgane der Säugetiere und des Menschen. Inaug.-Diss. Berlin 1895. — DERSELBE (2): Über die Entwicklung der Nebendrüsen der Schilddrüse. Anat. Anz. Bd. 12, S. 152. 1896 und Bd. 13, S. 1897. — JÄGER, H.: Erfahrungen über den Wert der Epithelkörperüberpflanzung bei postoperativer Tetanie. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 47, S. 565. 1920. — JÄGER W.: Über die Parastruma. Inaug.-Diss. Zürich 1914. — JANSEN: Klin. Wochenschr. 1924. S. 715. — JANUZEWSKA und BAJALUKA: Über Osteomalazie mit Anhang über Tetanie. Wien. klin.-therapeut. Wochenschr. 1910. Nr. 19. — JAPHA: Über den Stimmritzenkrampf der Kinder. Berlin. klin. Wochenschr. 1903. S. 1126. — JARLÖV: Erster norweg. Kongreß für Pädiatrie. 14./16. Aug. 1919. Kopenhagen; siehe Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 17, S. 238. 1921. — JEANDELIZE: Insuff. thy. et parathy. Etude experim. et clinique. Thèse de Nancy 1902. — JENCKEL: Zur Behandlung der postoperativen Tetanie. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 47. S. 821. 1920. — JEPSON: Zeitschr. f. Kinderheilk. Orig.-Bd. 28, 1921. — JOANNOVICZ: Beiträge zur intramuskulären Transplantation. Wien. klin. Wochenschr. 1911. S. 698. — JÖRGENSEN: Über die Bedeutung pathologisch-anatomischer Veränderungen in der Gland. parathy. für die Pathogenese der infantilen Tetanie. Ugeskrift f. laegev. 1910 und Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 154. 1912. — JOHANN zit. nach BIEDL. — JOSEPH und MELTZER: The inhibitory action of

sodium chloride upon the phenomena following the removal of the parathy. in the dog. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 2, 1911. Zitiert nach BIEDL. — JOUTY: Les glandes parathy. Thèse de Lyon 1903. — JOVANE: Emorrhagia d. paratir. e tetania infant. *Pediatrics* 1911. — JOVANE e VAGLIO (1): Paratiroidectomia e alterazioni ossee. *Pediatrics* Vol. 18, p. 709. 1910. — DIESELBEN (2): Tetania e insufficienza paratir. *Pediatrics* Vol. 18, Nr. 11. 1910. — KADJI: Arch. f. Anat. u. Physiologie. Anat. Abt. 1878. — KAISER: Eklampsie und Parathyreoidin. *Zentralbl. f. Gynäkol.* Jg. 3, S. 1240. 1907. — KAMO: Studies of hypoph., thyr. and parathy. KYOTO IGAKU ZASSHI. Vol. 14, p. 1. 1917; Jap. med. Literatur Vol. 3, p. 33. 1918; zitiert nach BIEDL. — KAPP: Inaug.-Diss. Gießen 1921. — KARWICKA: Über das physikalische Verhalten und das physiologische Vorkommen der doppelt-weisenden Lipide. ZIEGLERS Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. B. 50, S. 437. 1911. — KASSOWITZ: Diskussionsbemerkungen zu ERDHEIM. *Wien. klin. Wochenschr.* 1906. — KATZEN-ELLENBOGEN: *Zeitschr. f. Kinderheilk. Orig.-Bd.* 8, 1913. — KAUFMANN: *Lehrbuch der spez. Pathol.* 1922. 7./8. Aufl., S. 866. — KEEN and FUNKE: Tumours of the carotis gland s. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 1907. — KEHRER: *Verhandl. d. dtsh. Ges.f. Gynäkol.* 1911. — KENDALL: The function of the thyr.-parathy. apparatus. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 66, p. 811. 1916. — KINNICUTT: A clin. study of the therap. value of the calcium salts in gastric tetany with an anatom. report on the parathy. bodies. *Americ. journ. of med. sciences.* Vol 138, p. 1. 1909. KIRSCHBAUM (1): Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß schwerer Leberschädigungen auf das Zentralnervensystem. *Biol. Abt. d. Ärztl. Ver. Hamburg* 12. II. 1924. *S. Klin. Wochenschr.* 1924. S. 700. — DERSELBE (2): Leberschädigung nach Unterbindung der Art. hepat. und nach Guanidinvergiftung. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie* Bd. 87, S. 50. 1923. — KISHI (1): Beiträge zur Pathologie der Schilddrüse. *VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 176, S. 260. 1904. — DERSELBE (2): Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. zu Tokyo. Bd. 30, S. 91. 1922. — KLEIN: Über den Wert der Epithelkörperchentransplantation bei der Tetania parathyreopriva. *Inaug.-Diss. Breslau* 1920. — KLESTADT: s. LUBARSCHE-OSTERTAG: *Eregebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 15, S. 2. 1911. — KLINGER: Beiträge zur pharmakologischen Wirkung des Guanidins. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 90, S. 129. 1921. — KLOSE und VOGT: *Klinik und Biologie der Thymsdrüse mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zu Knochen und Nervensystem.* *Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 69, S. 1. — KNESCHKE: Blutkalk und Lichtbehandlung der Rachitis. *Klin. Wochenschr.* 1923. S. 1935. — KOCH, W. B.: *Physiology of the parathy. gland.* *Journ. of laborat. a. clin. med.* Vol. 1, p. 299. 1916. — KOCH, W. F. (1): On the occurrence of methyl guanidine in the urine of parathyroidectomized animals. *Journ. of biol. chem.* Vol. 12, p. 313. 1912. — DERSELBE (2): Toxic bases in the urine of parathyroidectomized dogs. *Journ. of biol. chem.* Vol. 15, p. 43. 1913. — DERSELBE (3): Tetany and parathy. glands. *Med. and surg.* Vol. 2, p. 9. 1918. — KOCH: MERKEL-BONNETS *Ergebnisse 1899/1900.* — KOCHER: *Klinische Vorstellung auf dem Schweizer Ärztetag* siehe *Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte* 1909. S. 678. — KÖNIGSTEIN (1): *Demonstration von Sekretbildern in Epithelkörperchen.* *Ges. d. Ärzte in Wien.* 15. Juni 1906; siehe *Wien. klin. Wochenschr.* 1906. S. 778 und 7. Dez. 1906; siehe *Wien. klin. Wochenschr.* 1906. S. 1532. — DERSELBE (2): *Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien* 1906. S. 191. — DERSELBE (3): *Diskussionsbemerkungen zu HABERFELD,* siehe *Wien. klin. Wochenschr.* 1910. S. 1017. — KOHN (1): *Studien über die Schilddrüse.* *Arch. f. mikroskop. Anat.* Bd. 44, S. 366. 1895 und Bd. 48. 1896. — DERSELBE (2): *Die Epithelkörperchen.* *Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* Bd. 9, S. 194. 1900. — KOJIMA: 1. The relations between the pancreas and thyr. and parathy. glands. 2. The relations of the pituitary body with the thyr. and parathy. and certain other endocrine organs in the rat. 3. The effect on the thyr. and parathy., of the rat of administering thyr. extract and certain other alcaloids and salts. 4. The effects in the dog upon the remainder of the thyr. and parathy. of partial removal of these organs. 5. Effects upon metabolism of castration of thyroidectomy, of parathyroidectomy and thyr. and parathy. feeding. *Quart. journ. of exp. physiol.* Vol. 11, p. 351. 1917; KOLMER: *Zur Histologie der Parathy. und Thy. Anat. Anz.* Bd. 50, S. 271. 1917/18. — KOMAROW: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 147, S. 221. 1924. — KOOPMANN: *Beiträge zur Epithelkörperchenfrage unter besonderer Berücksichtigung der Azidophilie der Zelle.* *Frankf. Zeitschr. f. Pathol.* Bd. 25, S. 342. 1921. — KRABEL: *Zur Behandlung der Tetania parathyreopriva mit Überpflanzung von Epithelkörperchen.* *Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 72, S. 505. 1911. — KRAMER and HOWLAND: *Journ. of biol. chem.* Vol. 43. 1920. — KRAMER and TISDALL: *Johns Hopkins hosp. bull.* Vol. 32, 1921. — KRANZ: *Die innere Sekretion als biologischer Faktor bei der Entwicklung des Skeletts, speziell der Zähne der Säugetiere.* *Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk.* Bd. 34, S. 493 u. 555. 1916. — KRAUS (1): *Die morphologischen Veränderungen der endokrinen Organe bei Diabetes mellitus.* *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* 1923. 19. Tagung, S. 230. — DERSELBE (2): *Zur Pathogenese des Diabetes mellitus auf Grund morphologischer Untersuchungen der endokrinen Organe.* *VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 247, S. 1. 1923. — DERLSEBE (3):

Zur Pathogenese der diffusen Sklerodermie. *Virchows Arch.* Bd. 253. S. 710. 1924. — KRAUSE: *Quart. journ. of exp. physiol.* Vol. 7, p. 87. 1913. — KÜHNAU und NOTHMANN: Über die Guanidintoxikose und ihre Beziehungen zur Tetanie. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 44, S. 505. 1925. — KÜRSTEINER (1): Die Epithelkörperchen des Menschen und ihre Beziehungen zur Thyreoidea und Thymus. *Anat. Hefte.* Bd. 11, S. 393. 1899. — DERSELBE (2): Epithelkörperchen und Thymus beim Menschen. *Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte* 1900. S. 638. — KÜTTNER: Die freien Transplantationen und ihre Bedeutung für die moderne Chirurgie. *Die Naturwissenschaften* 1913. Jg. 1, H. 22, S. 513. — KUROKAWA: *Pathol.-histolog. studies of parathyr.* Tr. of the Japanese pathol. soc. Vol. 14, p. 54. 1924. — LAIGNEL-LAVASTINE et DUHEM (1): Les glandules parathyr. I. *Etud. macroscop.* Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 72, p. 82. 1912. — DIESELBEN (2): Les parathyr. chez les aliénés. II. *Analyse histol.* Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 72, p. 556. 1912 und *Ann. de méd.* Tome 7, p. 409. 1920. — LAMÉRIS: Tetania parathyreopriva. *Nederlandsch tijdschr. v. geneesk.* Vol. 28, p. 214. 1914 und Vol. 61, p. 856. 1917. — LANDOIS (1): Die Epithelkörperchen. *Ergebn. d. Chirurg. u. Orthop.* Bd. 1, S. 258. 1910. — DERSELBE (2): Die Epithelkörperchentransplantation in die Blutbahn. *Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 75, S. 446. 1911. — DERSELBE (3): Die Behandlung der postoperativen Tetanie durch Epithelkörperchentransplantation beim Menschen. *Zentralbl. f. Chirurg.* Bd. 47, S. 74. 1920. — DERSELBE (4): Die Bedeutung der Epithelkörperchen und die Behandlung der postoperativen Tetanie. *Zeitschr. f. ärztl. Fortbild.* Jg. 19, S. 321. 1922. — LANGE: Die Beziehungen der Schilddrüse zur Schwangerschaft. *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* Bd. 40, S. 34. 1899. — LANGE, R.: Epithelkörperchentransplantation bei kindlicher Tetanie. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* Bd. 18, S. 328. 1920. — LANZ: Kachexia und Tetania thyreopriva. *Zentralbl. f. Chirurg.* Bd. 32, S. 339. 1905. — LAUREATI: *Sindrome da insufficienza tireoparitar. familiare.* *Pediatria* Tome 24, p. 411. 1916. — LEDERER: Zur Pathogenese der Spasmophilie. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* Bd. 25, S. 394. 1923. — LEISCHNER (1): Über Epithelkörperchentransplantation und deren praktische Bedeutung in der Chirurgie. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 84, S. 208. 1907. — DERSELBE (2): Fall von chronischer Tetania strumipriva. *Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien* 1906. — DERSELBE (3): *Ges. d. Ärzte Wien.* 17. Mai 1907; siehe *Wien. klin. Wochenschr.* 1907. S. 645. — DERSELBE (4): *Wien. klin. Wochenschr.* 1910. S. 1437. — LEISCHNER und KÖHLER: Über homioplastische Epithelkörperchen- und Schilddrüsenverpflanzung. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 94, S. 169. 1911. — LENSTRUP-IVERSEN: Erster norweg. Kongreß für Pädiatrie. 14./16. Aug. 1916, Kopenhagen; siehe *Monatsschr. f. Kinderheilk.* Bd. 17, S. 238. 1921. — LENZI: *Le ghiand. tic. access. e le ghiand. paratir.* *Fierenze* 1907. — LEOPOLD und v. REUSS: Über die Beziehungen der Epithelkörperchen zum Kalkbestand des Organismus. *Wien. klin. Wochenschr.* 1908. S. 1243. — LE PLAY: Sur les rapports entre la thyre. et les parathyr. *Thyroidectomie après parathyroidectomie.* Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 73, p. 626. 1912. — LETH: *Verhandl. d. biol. Ges. Kopenhagen* 1904/05. — LINDEMANN: Über die multiple sog. Blutrüsensklerose. *VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 240, S. 11. 1922. — LITTY: Beiträge zur Kenntnis der normalen und pathologischen Anatomie der Gland. thyre. und parathyre. des Pferdes. *Inaug.-Diss.* Leipzig 1907. — LIVINT (1): *Studio morfol. d'arter. tir. Sperimentale.* Tome 54, p. 42. 1900. — DERSELBE (2): *Paratir.: Ricerche citologiche.* *Sperimentale.* Tome 54, p. 249. 1900. — DERSELBE (3): *Sviluppo di alcuni organi derivati della regione branchiale negli anfibi urodoli.* *Monit. zool. ital.* Vol. 11, p. 365. 1900; zitiert nach BIEDL. — DERSELBE (4): *Paratir. e lobuli timici: Ricerche citologiche.* *Arch. de physiol. norm. et pathol.* 1900. p. 34. — DERSELBE (5): *Sopra un caso di notevole riduzione dell' apparecch. tiro-paratir. in una donna.* *Lo sperimentale* Vol. 58, p. 159. 1904. — LOEB, J.: *Americ. journ. of physiol.* Vol. 3, p. 327. 1900 and *Univ. of Chicago decenn. publicat.* Vol. 10, p. 6. 1902. — LÖWENTHAL und WIEBRECHT: Über Behandlung der Tetanie mittels Nebenschilddrüsenpräparaten. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* Bd. 31, S. 415. 1906. — LOMBROSO e ARTOM: *Sull' importanza dell' apparato tireoparitar. nell' assi milazione degli idrati di carbonio.* *Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff.* Vol. 16, p. 289. 1913; zitiert nach BIEDL. — LOTSCH: Über generalisierte Ostitis fibrosa mit Tumor und Zysten (v. RECKLINGHAUSENSCHE Knochenkrankheit) usw. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 107, S. 1. 1915. — LUBARSCCH: Über das sog. Lipofuszin. *Virchows Arch.* Bd. 39, S. 491. 1922. — LUCE: *Journ. of pathol. and bacteriol.* Vol. 26. 1923. — LUCKHARDT: Zur Physiologie der Epithelkörperchen. *Natur-histor.-med. Ver. Heidelberg.* 9. XII. 1924. S. *Klin. Wochenschr.* 1925. S. 282. und *physikal.-med. Ges. Würzburg s. Klin. Wochenschr.* 1925, S. 950. — LUCKHARDT, SHERMAN und SERBIN: On the origin of the muscular tremors, clonic. and tonic spasm in parathyre. tetany. *Proc. of the Americ. physiol. soc.* 32. meeting Dec. 29—31. 1909; *Americ. journ. of physiol.* Vol. 51, p. 187. 1920. — LUCKHARDT und ROSENBLUM: *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Vol. 14, p. 129. 1921. Zit. nach NOËL PATON. — LUNDBORG: Spielen die Gland. parathyre. in der menschlichen Pathologie eine Rolle? *Studien und Gesichtspunkte betreffs sog. motorischer Neurosen oder Muskelkrankheiten (Tetanie, Myoklonie,*

Paralysis agit., Myasthenie und Myatonie) und deren Stellung in der Nosologie. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 27, S. 217. 1904. — LUSENA (1): Cisti ad epitelio cigliato in gland. paratir. esterne. Anat. Anz. Bd. 15, S. 52. 1899. — DERSELBE (2): Fisiopatol. dell' apparecch. tiro-paratir. Dissertaz. Firenze 1899 e Boll. d. R. accad. med. di Genova 1901. — DERSELBE (3): Sui rapporti funzionali fra la tir. e la ghiand. paratir. Rif. med. 1900. — DERSELBE (4): Nuove ricerche sull' apparecchio tiro-paratir. Rif. med. 1906. — LUZZATTO: Ricerche istologiche sull' apparecchio tiro-paratir. di animali nutriti con grassi alogenati. Sperimentale Vol. 58, 1904. — MAC CALLUM (1): On the product. of specif. cytolog. sera for thyr. and parathyr. etc. Med. news. Vol. 183, p. 820. 1903. — DERSELBE (2): Further notes on the funct. of the parathyr. glands. Med. news. Vol. 86, p. 625. 1905. — DERSELBE (3): Tumour of the parathyr. gland. Johns Hopkins hosp. bull. Vol. 16, p. 87. 1905. — DERSELBE (4): Die Beziehungen der Parathyreoiddrüsen zur Tetanie. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 16, p. 385. 1905. — DERSELBE (5): The pathol. anatomy of exophthalm. goiter. Johns Hopkins hosp. bull. Vol. 16, p. 287. 1906. — DERSELBE (6): The surgical relat. of the parathyr. glands. Brit. med. journ. Vol. 2, p. 1282. 1906. — DERSELBE (7): Parathyr. ther. On the relat. of the parathyr. glands to exophth. goiter. Americ. med. Vol. 9, p. 934. 1906. — DERSELBE (8): On the relation of the parathyr. to calcium metabolism and the nature of tetany. Johns Hopkins hosp. bull. 1908. — DERSELBE (9): The funct. of the parathyr. glands. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 59, p. 319. 1912. — DERSELBE (10): Experimentelle Tetaniestudien. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 15. Tagung, S. 266. 1912. — DERSELBE (11): Die Nebenschilddrüsen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 11, S. 569. 1913. — MAC CALLUM and DAVIDSON: Further notes on the funct. of the parathyr. glands. Med. news 1905. p. 18. — MAC CALLUM, THOMSON and MURPHY: Tetany after parathyroidectomy in herbivora. Johns Hopkins hosp. bull. Vol. 18, p. 333. 1907. — MAC CALLUM, LAMBERT and VOGEL: The removal of calcium from the blood by dialysis in the study of tetany. Journ. of exp. med. Vol. 20, p. 149. 1914. — MAC CALLUM and VOEGTLIN (1): On the relation of tetany to the parathyr. glands and to the calcium metabolism. Journ. of exp. med. Vol. 11, p. 118. 1909. — DIESELBEN (2): Über die Beziehungen der Parathyreoidea zum Kalziumstoffwechsel und über die Natur der Tetanie. Johns Hopkins hosp. bull. Vol. 19, p. 91. 1908 und Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 11, S. 209. 1908. — MAC CALLUM and VOGEL: Further exper. studies in tetany. Journ. of exp. med. Vol. 18, p. 618. 1913. — MANCA: Il rene del cane dopo l'ablazione compl. dell' appar. tico-paratir. Sperimentale. Vol. 59, p. 835. 1905. — MANDELSTAMM: Einige Beobachtungen über die Wirkung von Parathyroidin. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, S. 370. 1923. — MANGIAGALLI, PESTALOZZA, PINZANI e RESINELLI: Congr. di Milano 1906. Atti della soc. ital. di obstet. Vol. 11, p. 323. — MARANON (1): Las lesiones paratir. en la enfermedad de PARKINSON. Boll. de la soc. sp. de biol. 1911; zitiert nach BIEDL. — DERSELBE (2): Investigac. anatom. sobre el aparato paratir. del hombre. Madrid 1911; zitiert nach PEPERE. — MARESC (1): Kongenitaler Defekt der Schilddrüse bei einem 11 jährigen Mädchen mit vorhandenen Epithelkörperchen. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 19, S. 249. 1898. — DERSELBE (2): Diskussionsbemerkungen zu SCHLAGENHAUFER; siehe Wien. klin. Wochenschrift 1915. S. 1362. — DERSELBE (3): Beiträge zur Kenntnis der Hyperplasie und Tumoren der Epithelkörperchen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 19, S. 159. 1916. — MARINE (1): Parathyr. hypertrophy and hyperplasia in fowls. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 11, p. 117. 1913. — DERSELBE (2): Observat. on tetany in dogs. Relat. of the parathyr. to the thyr. etc. Journ. of exp. med. Vol. 19, p. 89. 1914. — MARINESCO: Tétanie d'origine parathyr. Semaine méd. 1905. p. 289. — MARINESCO et MINEA: Note sur les changements morph. des cellules des ganglions greffés sur des animaux privés de leur appareil thyro-parathyr. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 64, p. 239. 1908. — MARUM: Über eine erwachsene chondrodystrophische Zwergin. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 24, Erg.-Heft, S. 663. 1921. — MASSAGLIA (1): L'infl. della fatica nei cani parzialma. sparatiect. Gazz. d. osped. Tome 29, p. 778. 1908. — DERSELBE (2): L'albuminurie dans l'insuffic. parathyr. Arch. ital. di biol. Tome 50, p. 367. 1908. — DERSELBE (3): A proposito di castrazione e di tiroparatiroidectomia. Gazz. osp. 1911. — DERSELBE (4): Tetanie infolge experimenteller Parathyr.-Insuff. während der Schwangerschaft und Eklampsie. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24, S. 577. 1913. — DERSELBE (5): Tetania da insufficiencia paratir. sperimentale nella gravidanza ed eclampsia. Gazz. d. osped. Vol. 37, p. 577. 1916. — DERSELBE (6): The internal secretion of SANDSTROEM'S glands, parathyr. hypofunction and eclampsia. Americ. journ. of physiol. Vol. 55, p. 317. 1921. — MASSAGLIA e SPARAPANI: Eclamps. speriment. e eclamps. spont. d. anim. Gazz. d. osped. 1907. — MASSELLER: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 24, 1879. — MATERNA: s. bei G. MALY: Leberverkalkung bei Eklampsie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 30. 1924. — MAURER (1): Morphol. Jahrb. 1888. — DERSELBE (2): Die morphologische Beurteilung der Epithelkörperchen und anderer Drüsen mit innerer Sekretion. Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss. Bd. 55, S. 175. 1917. — MAYER, R.: Kalziumbestimmungen im Serum Gesunder, Rachitischer und Spasmophiler usw. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 70, 1921. — MAYO, CH. H.: The parathyr. question. Ann. of surg. Vol. 50,

p. 79 and 345. 1909. — MAYO and MAC GRATH: Parathyr. and their surgical relation to goitre. *Ann. of surg.* Vol. 55, p. 185. 1912. — MEDVEDEVA: On alterations of phagocytic properties of leucocytes during tetania. *Arb. a. d. pathol. Inst. Saratow* 1924. Bd. 1. Ref.: *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 35, S. 462. 1925. u. Bd. 35, S. 72. 1925. — MEDWEDEW: Über Desamidierungsvorgänge im Blute normaler und schilddrüsenloser Tiere. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 72, S. 410. 1911. — MEINERT: Fall von Tetanie in der Schwangerschaft, entstanden durch Kropfoperation. *Arch. f. Gynäkol.* Bd. 55, 1898. — MELCHIOR: Diskussionsbemerkungen. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1919. S. 837. — MELCHIOR und NOTHMANN: Über den Einfluß der Hodenreaktion auf die elektrische Erregbarkeit des peripheren Nervensystems. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 34, S. 612. 1922. — MELJNIKOW: Über die Bedeutung der Epithelkörperchen im Organismus. *Russki Wratsch* 1909. Nr. 45; ref. *Wien. klin. Wochenschr.* 1910. S. 410. — MENDEL: *Americ. Journ. of physiol.* 1900. — MEYER O.: Zur Parathyroidinbehandlung bei Spasmophilie. *Therapie d. Gegenw.* Bd. 54, S. 354. 1913. — MEYER O.: Zur Kenntnis der generalisierten Ostitis fibrosa und der Epithelkörperchenveränderung bei dieser Erkrankung. *Frankf. Zeitschr. f. Pathol.* Bd. 20, S. 115. 1917. — MEYSENBERG, PAPPENHEIMER, ZUCKER and MURRAY: *Journ. of biol. chem.* Vol. 47, 1921. — MICHAUD: Beiträge zur Kenntnis intrathyreoideal gelegener Zellhaufen der Parathyroidea. *VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 191, S. 63. 1908. — MICHELAZZI: Fortschritte in der Therapie im Jahre 1906. *Ital. Kongr. f. inn. Med.*; siehe *Münch. med. Wochenschr.* 1907. S. 397. 1903. — MILLA: *Riv. sperm. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment.* Vol. 20, fasc. 2. 1904 — MINEA et RADOVICI: Sur l'infl. de l'opothér. parathyr. sur la régénesc. d. nerfs sectionnés etc. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 72, p. 840. 1912. — MINKIEWITSCH: Tetania parathyreopriva und Hyperparathyreosis. *Inaug.-Diss. Basel* 1908. — MIRONESCO: Sur quelques lésions d. gland. parathyr. chez les pellagres. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 64, p. 515. 1908. — MOBILIO: *Arch. scient. d. R. soc. d'accad. vet. ital.* 1908. *Zit. nach TRAUTMANN.* — MÖLLER: Zur Lehre der Epithelkörperchen. *Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte.* Nr. 16 und 17. 1911. — MÖLLER-SÖRENSEN: *Vet. u. L. Aarskr.* 1919. *Zit. nach TRAUTMANN.* — MÖLLGAARD: Über Veränderungen im Zentralnervensystem bei der Tet. parathyr. *Skandinav. Arch. f. Physiol.* 1913. S. 65. — MOLINEUS: Über die multiplen braunen Tumoren bei Osteomalazie. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 101, S. 333. 1913. — MOOSER: Ein Fall von endogener Fettsucht mit hochgradiger Osteoporose. Ein Beitrag zur Pathologie der inneren Sekretion. *VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 229, S. 247. 1920. — MOREL (1): Les parathyr. dans l'ostéogénèse. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 67, p. 780. 1909. — DERSELBE (2). Les parathyr. dans l'ostéogénèse (2. note). *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 68, p. 163. 1910. — DERSELBE (3): Le traitement des fract. par la médicat. parathyr. *Arch. gén. de chirurg.* 1910. p. 231. — DERSELBE (4): Parathyr. tétanie et traumatisme osseux. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 70, p. 749. 1911. — DERSELBE (5): Parathyr. et acidose. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 70, p. 871. 1911. — DERSELBE (6): Réact. des chiens à la parathyroïdectomie et traumatismes osseux. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 70, p. 1018. 1911. — DERSELBE (7): L'acidose parathyroprive. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.* Tome 13. 1911. — DERSELBE (8): Les parathyr. *Paris* 1912. — DERSELBE (9): La greffe parathyr. *Arch. gén. de chirurg.* Tome 6, Nr. 5, 1912. — DERSELBE (10): Les relations fonct. entre le foie et les parathyr. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 74. 1913. — MOREL et RATHERY (1): Le foie des chiens parathyreoprivés. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 72, p. 590. 1912. — DIESELBEN (2): Le foie du chien parathyreoprivé. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.* Tome 14, p. 901. 1912. — MOUSSU (1): Sur la fonct. thyroïd. etc. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1892. p. 972. und 1893. p. 280 u. p. 394. — DERSELBE (2): Effets de la thyroïdectom. chez nos anim. domest. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1892. p. 271. — DERSELBE (3): Rech. sur les fonct. parathyr. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1897. p. 44. und 1898 p. 867. — DERSELBE (4): De la médication parathyr. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1899. p. 242. — DERSELBE (5): Recherches sur la fonct. thy. et parathyr. *Paris* 1897. — DERSELBE (6): *Internat. Physiologenkongreß* 1898. — MÜLLER, L. R.: Beiträge zur Histologie der normalen und erkrankten Schilddrüse. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 19, S. 127. 1896. — MÜLLER, W. A.: Über Epithelkörperchen und ihre homoioplastische Transplantation. *Inaug.-Diss. Heidelberg* 1914. — MUNK: Untersuchungen über die Schilddrüse. *Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss.* 1887 und 1888. — MUSSER and GOODMAN: Metabolic studies in a case of postoperative-tetany. *Univ. of Pennsylv. med. bullet.* 1909. — NÄGELSACH und WESTHUIS: *Dtsch. med. Wochenschr.* 1920. S. 1599. — NATTRASS and SHARPE: Adolescent tetany and its relat. to guanidin. *Brit. med. Journ.* 1921. Vol. 2. p. 238. — NAZARI (1): *Policlinico* Vol. 11, p. 145. 1904. — DERSELBE (2): Alteraz. renal. nella tetan. gastrica. *Sperimen-tale* Vol. 57, p. 721. 1903. — NEFZGER: Der Kalkgehalt im Serum usw. *Inaug.-Diss. Hamburg* 1922. — NEGRI e GOZZI: Sul potere di regenerazione d. cellule d. ghiand. paratir. *Soc. med.-chirurg. di Pavia* 11. III. 1910. Ref. *Corriere sanitar.* 1910. p. 232; siehe

Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 21, S. 742. 1910 und Pathologica. Vol. 2, p. 173. 1910. — NELKEN: Über den Einfluß der Guanidinvergiftung auf den Ca- und Phosphatgehalt des Blutes. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32, S. 348. 1923. — NERI: Fisiopatol. d. paratir. Giorn. internaz. scienc. med. 1913. Nr. 16; ref. in Pathologica 1914. Anno 6, p. 53. — NETER: Die Tetanie. Sammelreferat. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 35, S. 437. 1903. — NETTER: Le chlorure de calcium dans la tétanie etc. Rev. mens. des malad. de l'enfance Tome 25, p. 187. 1907 und Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 62, p. 376. 1907. — NEURATH (1): Über die Bedeutung der Kalkfrage für den Organismus des Kindes unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 1, S. 1. 1910. — DERSELBE (2): Kalkentziehung und Nervenübererregbarkeit. Münch. med. Wochenschr. 1917. — NEUSCHLOSZ: Über die Bedeutung der Kaliumionen für den Muskeltonus. Klin. Wochenschr. 1923. S. 21. — NICHOLAS and SVINGLE: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 21, p. 1607. 1923. Zit. nach NOEL PATON. — NICOLAS (1): Glande et glandules thy. (parathy.) chez les cheiroptères. Bull. de la soc. d. scienc. de Nancy 1893 und de Nantes 1895; zitiert nach BIEDL. — DERSELBE (2): Nouv. recherches sur les glandules parathy. Bull. de la soc. d. scienc. de Nancy 1897; zitiert nach BIEDL. — NICOLAYSEN: Transplantation von Parathy. bei postoperativer Tetanie. Nord. tidskr. f. Ther. Bd. 12, S. 66. 1913. — NOODT (1): Zur normalen und pathologischen Histologie der Epithelkörperchen. VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 238, S. 262. 1922. — DIESELBE (2): Zum Glykogengehalt der Epithelkörperchen des Menschen. Virchows Arch. Bd. 256, S. 424. 1925. — NOTHMANN: Weitere Beiträge zum Bilde der Vergiftung mit Guanidinen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 33, S. 316. 1923. — NOTHMANN und GUTTMANN: Über die Wirkung der Anionen, insbesondere des P-Ions auf die elektrische Erregbarkeit. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 101, S. 28. 1924. NOTHMAUN und WAGNER: Über die Wirkung von Alkalisalzen im Hinblick auf die Auslösung tetanischer Symptome usw. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 101, S. 17. 1924. — NOVI: Arch. ital. de biol. Vol. 98, p. 333. 1913. — NOWAK und PORGES: Über die Azidität des Blutes bei Osteomalazie. Wien. klin. Wochenschr. 1913. S. 1791. — NUBIOLA et ALOMAR: Sur l'action secretoire de la parathy. sur le rein inhibé. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 66, p. 267. 1909. — OCHSNER and THOMPSEN: The surgery and pathol. of thy. and parathy. glands. London 1910; — ODO und SARLES: Caracteres des urines dans la tétanie infant. La méd. infant. 1894. — OGAWA: Experimentelle Untersuchungen über die Funktion d. Epithelk. 1. Mitteilung: Epithelk. und Schilddrüsen in ihren Beziehungen auf Frakturheilung und Knochenkalk. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 109, S. 83. 1925. — OKUNEFF: Zur Morphologie der lipoiden Substanzen im Hungerzustande. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 71, S. 99. 1922. — OLBRYCHT und RAMULT: Der Einfluß der Verbrüfung, des anaphylaktischen Schookes und der paraenterl. Zufuhr verschiedener Eiweißstoffe auf das histologische Bild der Nebennieren. Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 3, S. 401. 1924. — OPPENHEIMER: The findings in the parathy. in a case of infant. tetany. Americ. journ. of the med. sciences Vol. 141, p. 558. 1911. — ORGLER: Der Kalkstoffwechsel des gesunden und rachitischen Kindes. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 8, S. 142. 1912. — OTT: The parathy. gland. from a physiol. and pathol. standpoint. Philadelphia 1909. — OTT and SCOTT: The action of gland. extr. upon tetany after parathyrect. New York med. journ. a. med. record. 1909. — DIESELBEN (3): The effect of mammal. pituit. on tetany after parathyrect. New York med. journ. a. med. record. 1908. — PALADINO: Gli effetti d. tiroidectomia. Atti di R. accad. med.-chirurg. di Napoli 1894. Anno 47. — PALADINO, R.: Untersuchungen über einige Veränderungen des Stoffwechsels bei Tieren nach Exstirpation der Schilddrüse und Parathy. Biochem. Zeitschr. Bd. 50, S. 497. 1913. — PALLADIN und GRILICHE: Biochem. Zeitschr. Bd. 146, S. 450. 1924. — PALTAUF (1): Diskussionsbemerkungen zu KÖNIGSTEIN. Ges. der Ärzte in Wien. 15. Juni 1916; siehe Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 25. — DERSELBE (2): Demonstration Naturf.-Versammlung, Abt. f. Pathologie, Wien 1913; siehe Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24, S. 959. 1913. — PAMPERL: Zur Entstehung und Behandlung der postoperativen Tetanie. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 161, S. 258. 1921. — PARHON: Sur la teneur en glycogene du foie et d. muscles chez l. anim. thy. parathyrectom. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 83, Nr. 6, 1920. — PARHON et DUMITRESCO: Nouv. rech. sur la teneur en calcium du sang etc. dans la tétanie exper. et à la suite de la thyropar.-thyroïdectom. 19 congr. de aliénistes et neurologistes Nantes 1909. — PARHON et GOLDSTEIN: Les sécrétions internes. 1909. — PARHON, DUMITRESCO et NISSIPESCO (1): Influence de l'allaitement matern. sur la survie des petis animaux thy. parathyrectom. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 66, p. 330. 1909. — DIESELBEN (2): Rech. sur la teneur en calcium des centres nerv. des animaux thy. parathyrect. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 66, p. 792. 1909. — PASSERA: Soc. ital. di pediatr. sect. Bologna 19. Dec. 1909. — PASSOW: Wird die Lebensfähigkeit transplantiert Epithelkörper durch die Anwendung von Lokalanästhesie bei der Verpflanzung beeinträchtigt? Beitr. z. klin. Chirurg.

Bd. 104, S. 343. 1917. — PATON NOËL: The parathyroids: Tetania parathyreopriva, its nature, cause, and relations to idiopathic tetany. I.—VIII. Quart. Journ. of exp. physiol. Vol. 10, 1916. I. NOËL PATON and FINDLAY: Introduction, general methods and symptoms. p. 203. II. DIESELBEN und WATSON: The parts of the central nervous system involved. p. 233. III. DIESELBEN: The changes in the peripheral nerves and in the muscles. p. 243. IV. NOËL PATON and FINDLAY: The etiology of the condition and its relationship to guanidin and methyl-guanidin intoxication. p. 315. V. BURNS and SHARPE: Guanidin and methyl-guanidin in the blood and urine in tetania parathyreopriva and in the urine in idiopathic tetany. p. 345. VI. WISHART: The action of the blood serum of animals in tetania parathyreopriva on the skeletal muscles of the frog. p. 355. VII. BURNS: A comparison of the influence on the protein metabolism parathyroidectomy and of the administration of guanidin. p. 361. VIII. NOËL-PATON and FINDLAY: The functions of the parathyroid and the relationship of tetania parathyreopriva to idiopathic tetany. p. 377. — PATON NOËL, FINDLAY, WATSON, BURNS, SHARPE and WISHART: Tetany and the functions of the parathyr. Brit. med. Journ. 1917. — PATON NOËL: Recent investigations on tetania parathyreopriva and idiopathic tetany, and on the functions of the parathyroids. Edinburgh med. Journ. October 1924. — PEKELHARING: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 75, S. 207. — PENDE (1): Sull' esistenza di una nuova ghiandola a secrez. intern. Rif. med. Vol. 29, fasc. 22. 1913. — DERSELBE (2): Endocrinologia. Milano 2. ed. 1920. — PEPERE (1): Della cosiddetta sostanza colloide parathyr. Clinica moderna. Vol. 13. 1904. — DERSELBE (2): Eclamps. gravid. ed insuffiz. parathyr. Congresso della soc. ital. di patolog. Roma 1905. — DERSELBE (3): Sperimentale Anno 59, fasc. 5; 1905. siehe Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 17, S. 313. 1906. — DERSELBE (4): Le ghiandole parathyr. Torino 1906. — DERSELBE (5): Di un sistema parathyr. access. (timico) costante in alcuni mammiferi. Giorn. R. accad. di med. di Torino Vol. 13, p. 343. 1907. — DERSELBE (6): Les glandes parathyr. Arch. ital. de biol. Vol. 48, p. 67. 1907. — DERSELBE (7): Della cosiddetta sostanza colloide parathyr. Ancora della cosiddetta sostanza etc. Clinica moderna. 1907. Anno 13, Nr. 16 u. Nr. 20 — DERSELBE (8): Le parathyr. nella gravidanza e nelle malattie convulsioni. Arch. ital. di ginec. 1907. — DERSELBE (9): Arch. ital. de biol. 1907/08. p. 48 et 67. — DERSELBE (10): Della presenza di ghiand. saliv. nel sist. tiro-parathyr. tim. dell' uomo. Arch. ital. di anat. e di embriol. Vol. 8. 1909. — DERSELBE (11): Insuffiz. parathyr. ac. mort. nell' uomo determ. da un raro vizio di sviluppo d. sist. tiro-parathyr. Pathologica 1909. p. 104. — DERSELBE (12): Sur les modifications de structure du tissue parathyr. norm. et access. (thymique) en rapport avec sa fonct. vicariante. Arch. de méd. exp. et d'anat. patholog. Tome 20, p. 21. 1908. — DERSELBE (13): Della presenza di ghiandole salivarie nel sistema tiro-parathyr. timico dell' uomo. Arch. ital. anat. Vol. 8, 1910. — DERSELBE (14): Sula esistenza di un tessuto partiroideo transitorio fetale nell' uomo. (Sviluppo, significato anat., funzione dell' organo para-parathyr.-tim.) Arch. f. Entwicklunsmech. d. Organismen. Bd. 40, p. 253. 1914. — DERSELBE (15): Per una piu esatta interpretaz. patogen. d. tetan. infant. da insuffiz. parathyr. 1914. — PEPERE e SAVIOZZI: Eclampsia gravidica e insufficienza parathyr. Sperimentale Vol. 59, 1905. — PERELMANN: To the question of the funct. correlation of parathyroids and male sexual glands. Arb. a. d. pathol. Inat. Saratow. Bd. 1. 1924. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 35, S. 396. 1924 u. Bd. 35, S. 69. 1924. — PETERS: Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 5, S. 99. 1901. PETERSEN: Anatomische Studien über die Gland. parathyr. des Menschen. VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 174, S. 413. 1903. — PETERSEN, JOBLING and EGGSTEIN: Serum changes following thyroparathyroidectomy. Journ. of exp. med. Vol. 23, p. 499. 1916. — PETRONE e VITALE: Spasmodic infant. e ghiand. parathyr. Pediaatria Vol. 20, p. 16. 1912. — PETTIT: Sur les thy. et parathyr. des oiseaux. Assoc. franc. pour l'avancement des scienc. 1897. 26 sess. p. 306; zitiert nach BIEDL. — PEUCKER: Über einen neuen Fall von kongenitalem Defekt der Schilddrüse mit vorhandenen Epithelkörperchen. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 20, S. 341. 1899. — PEXA: Experiment. Beitr. zur Forschung über die Tetanie des Kindesalters. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 54, S. 1. 1910. — PFAUNDLER: s. Referat über Schilddrüse. 23. Kongr. f. inn. Med. 1906. — PFEIFFER und MAYER (1): Experimentelle Beitr. zur Kenntnis der Epithelkörperchenfunktion. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 18, S. 377. 1908. — DIESELBEN (2): Über die funktionstüchtige Einheilung von transplantierten Epithelkörperchen des Hundes. Wien. klin. Wochenschr. 1907. S. 699. — PFLÜCKE: Schilddrüse, Epithelkörperchen, Nebenschilddrüse und laterale Schilddr. in ELLENBERGERS Handb. d. vgl. Histologie der Haustiere. Bd. 1, S. 282. 1906. — PHLEPS: Mittel. des Vereins der Ärzte in Steiermark. Bd. 48, S. 216. 1911. — PINELLES (1): Über Thyreoaplasi (kongen. Myxödem). Wien. klin. Wochenschrift. 1902. S. 1129. — DERSELBE (2): Über die Funktion der Epithelkörperchen. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. Wien. Bd. 113, Abt. 3, S. 199. 1904 und Bd. 117. 1908. — DERSELBE (3): Zur Physiologie und Pathologie der Schilddrüse und Epithelkörperchen beim Menschen. Ges. d. Ärzte in Wien. 29. April 1904; siehe Wien. klin. Wochenschr. 1904. S. 517. — DERSELBE (4): Klinische und experimentelle Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithel-

körperchen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 14, S. 120. 1905. — DERSELBE (5): Zur Pathogenese der Tetanie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 85, S. 491. 1906. — DERSELBE (6): Zur Behandlung der Tetanie mit Epithelkörperchenpräparaten. Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wien. Univ. 1907. — DERSELBE (7): Zur Pathogenese der Kinder-tetanie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 66, S. 665. 1907. — DERSELBE (8): Über parathyreoigenen Laryngospasmus. Wien. klin. Wochenschr. 1908. — DERSELBE (9): Die Epithelkörperchen (Gland. parathyr.) in WAGNER, v. JAUREGG und BAYER, Lehrbuch der Organotherapie. 1914. — PINTO: Sugli effetti dell' ischemia temporanea dell' appar. tiro-paratir. Riv. med. Vol. 18. 1904. — PLAZOTTA: Untersuchungen an Epithelkörperchen bei verschiedenen Krankheiten. Inaug.-Diss. München 1911. — POGGIO: Insuffiz. paratir. cron. ed innesto di tir. Riv. di clin. med. Vol. 14, p. 769. 1913; zitiert nach BIEDL. — POLLAK: Über experimentelle Enzephalitis. Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. Bd. 23. S. 1. 1921. — POLLINI (1): Ric. sui rapporti fra tetania infant. e paratir. Riv. di clin. pediatri. 1911. Nr. 6. — DERSELBE (2): Tetania infant. e paratir. Riv. di clin. pediatri. Vol. 10, p. 803. 1912 u. Vol. 11, p. 721. 1913. — POOL (1): Tetany parathyreoipriva. Ann. of surg. Vol. 46, p. 507. 1907. — DRSELBEE (2): The relat. of parathyr. system to the female genital apparatus. Surg., gynecol. a. obstetr. Vol. 25, p. 260. 1917. — POOL and FALK: Concerning the surg. anatomy of the thy. with special refer. to the parathy. glands. Ann. of surg. Vol. 63, p. 71. 1916. — POOL and TURNURE: Verhandl. d. New Yorker med. Ges. siehe Ann. of surg. Vol. 56, Nr. 5, 1912. — POSSEK: Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1907. Beiheft. — PREISWERK-MAGGI: Über den Einfluß der Parathyreoidektomie auf die Nagezähne der Ratten. Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1911. S. 641. — PRENANT: Contrib. à l'étude du développement organ. et histol. du thym., de la glande thy. etc. La cellule Tome 10. 1894. — PRÖSCHER and DILLER: A fatal case of tetany with autopsy findings showing hemorrh. in the parathy. glands. Americ. Journ. of the med. sciences. Vol. 143, p. 696. 1912. — PURPURA: Tiro-paratiroidektomie e castrazione. Policlinico, sez. chirurg. 1911. — PUTZEY and SVAEN: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 12, S. 597. 1876. — QUADRI (1): Sulla funzione antitossica delle paratir. Gaz. med. ital. 1907. p. 351. — DERSELBE (2): Un caso di albuminuria d. gravid. curato con la paratiroidina. Gazz. osp. 1908. — DERSELBE (3): Influenza delle alterazione di secrezione delle ghiandole tir. e paratir. sulla crasi sanguigna e sugli organi della circolazione. Modena 1911; zitiert nach BIEDL. — DE QUERVAIN (1): Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 100, 8334, 1909. — DERSELBE (2): Über den Schutz der Epithelkörperchen. Klin. Beitr. zur Chirurgie. Bd. 128, S. 197. 1923. — QUEST (1): Über den Kalkgehalt des Säuglingsgehirns und seine Bedeutung. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 61, S. 114. 1905. — DERSELBE (2): Über den Einfluß der Ernährung auf die Erregbarkeit des Nervensystems im Säuglingsalter. Wien. klin. Wochenschr. 1906. S. 830. — RABL: Knochenregeneration, Kalk, Rachitis, Tetanie. Virchows Arch. Bd. 249, S. 335. 1924. — RAIDA and LIEGMANN: Epithelkörperchentetanie und Guanidin. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41, S. 358. 1924. — RAVENNA: Tetan. infant. e paratir. Accad. med. di Padova 1909 (28. Mai); siehe Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 90, S. 107. 1910. — REGOLI: Azione dei metalli alcal.-ter. sulla eccitabilità elettr. nella corteccia cerebr. Boll. della soc. trà i cultori d. sc. med. e nat. di Cagliari 1900. — REISS: Zur Erklärung der elektrischen Reaktion bei Spasmophilie. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 3, S. 1. 1911. — REMAK: Untersuchungen über die Entwicklung der Wirbeltiere. Berlin 1858. S. 191. — REMOND et MINVIELLE: Du rôle de l'association thyro-parathy. dans l'urémie. Bull. de l'acad. de méd. Tome 77, p. 504. 1917. — RENSBURG und REY: Sitzung des Vereins nieder-rhein.-westfäl. Kinderärzte. Köln. 4. Febr. 1906; siehe Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 63, S. 759. 1906. — RHINEHART: The nerves of the thy. and parathy. bodies. Americ. Journ. of anat. Vol. 13, 1912. — RICHARDSON: The thy. and parathy. glands. Philadelphia 1905; zitiert nach BIEDL. — RIESSER: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 86, S. 415. 1913. — RIESSER und NEUSCHLOSZ: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91. 1921 und Bd. 93, S. 179 und Bd. 94, S. 190. 1922. — RINGEL: Berlin. klin. Wochenschr. 1920. S. 219. — RITTER: Über Epithelkörperchenbefunde bei Rachitis und anderen Knochenkrankungen. Inaug.-Diss. Freiburg 1920 und Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 24, S. 137. 1920. — ROBERTSON: The parathy. glands. Scott. med.-surg. Journ. 1897; Journ. of mental science 1897 und Journ. of med. sciences. Vol. 31, 1907. — RÖCKEMANN: Über die Wechselbeziehung zwischen dem Chlor-Phosphorsäureion und ihre Bedeutung für das Spasmophilieproblem. Klin. Wochenschr. 1923. S. 695. — RÖSSLE: Über Myxödem bei totaler Thyreoaplasie. Med. Ges. Jena. 4. Febr. 1920; siehe Münch. med. Wochenschr. 1920. S. 735. — ROFFO and LANDIVAR: Carcinoma of the parathyroids. Prensa med. Argent. Vol. 2, p. 177. 1914; Ref. Endocrinology. Vol. 1, p. 373. 1917; zitiert nach BIEDL. — ROGERS and FERGUSON: The anatomy of the parathy. glands. Americ. Journ. of the med. sciences. Vol. 131, p. 811. 1906. — ROGOWITSCH: Sur les effets de l'ablation du corps thyroïde chez les animaux. Arch. de physiol. 1888. — ROMME: La tétanie des états tétanoïdes et les glandes parathy. Presse méd. 1909. — RONA und TAKAHASHI: Über das Verhalten des Kalziums im Serum usw. Biochem. Zeitschr. Bd. 31, S. 336. 1911. — RONCORONI (1): Alcune esper. int. all' azione del calcio etc. Riv.

sperim. di freniatr. arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. Vol. 29, p. 157. 1903. — DERSELBE (2): Aumento d. eccibilità cortic. etc. Arch. ital. di psicol. Vol. 24, 1903. — ROSE: Journ. of biol. chem. Vol. 10, p. 265. 1911. — ROSENAL: Histopathol. Arbeiten über die Großhirnrinde herausgegeben von NISSL und ALZHEIMER. 1913. — DERSELBE (2): Experimentelle Studien über amöboide Umwandlung der Neuroglia. Histopathol. Arb. über die Großhirnrinde herausgeg. von NISSL-ALZHEIMER. Bd. 6. 1918. — ROSSI (1): Sugli effetti della tiro-paratiroidectomia negli bovine. Riv. di patol. nerv. e ment. 1909. p. 14. — DERSELBE (2): Contrib. allo studio delle paratir. bovine. Clin. veterinaria. Vol. 33, Nr. 18 bis 19, 1910; zitiert nach BIEDL. DERSELBE (3): Clin. veterinaria 1906, 1908. Zit. nach TRAUTMANN. — DERSELBE (4): Arch. ital. de biol. 1911, Zit. nach TRAUTMANN, — RÓTH: Durch Epithelkörperchenimplantation geheilter Fall von Tetania gravid. Wien. klin. Wochenschr. 1920. S. 886. — ROTH und VOLKMANN: Zur Kenntnis der generalisierten Ostitis fibrosa. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32, S. 427. 1920. — ROTHBERGER: Weitere Mitteilungen über Antagonisten des Curarins (Nikotin, Guanidin usw.). Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 92, S. 398. 1902. — ROUSSY et CLUNET (1): Intégrité des parathyr. dans le myxoedème congénital par agénésie du corps thyr. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 68, p. 818. 1910. — DIESELBEN (2): Les parathyr. dans 4 cas de maladie de PARKINSON. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 68, p. 320. 1910 et Arch. de méd. exp. Tome 22, p. 462. 1910. — ROUXEAU (1): Note sur 65 opérat. de thyroïdectomie chez le lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1895. p. 638. — DERSELBE (2): De l'infl. de l'ablation d. l. thyr. sur le dévelopmt. en poids d. gl. parathyr. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1896. p. 970. — DERSELBE (3): Rélat. de 103 opérat. de thyroïdectom. chez le lapin. Arch. de physiol. Tome 29, p. 136. 1897. — RUDINGER (1): Physiologie und Pathologie der Epithelkörperchen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 2, S. 221. 1908. — DERSELBE (2): Chorea und Tetanie Wien. med. Wochenschr. 1908. S. 1527. — DERSELBE (3): Ätiologie und Pathogenese der Tetanie. Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. 5. 1908. — RULISON: A study of the parathyr. glands in man. Anat. record. Vol. 3, p. 397. 1909. — SABBATANI: Import. d. calcio che trovasi nella corteccia cerebr. Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. Vol. 27, p. 946. 1901. — SACERDOTTI (1): Sui nervi della tir. Accad. di Torino 1893. p. 23. — DERSELBE (2): Über die Nerven der Schilddrüse. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 11, S. 326. 1894. — SACCHETTO: Über die Regenerationsfähigkeit der Gland. parathyr. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 30, S. 289. 1924. — SAJOUS: The thyroparathyr. secretion as WRIGHTS Oponin. New York med. journ. a. med. record. 1911; zitiert nach BIEDL. — SALOMON: Wirkungsweise und Erfolge der Salzsäuremilch bei Tetanie. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. Göttingen 1923; siehe Klin. Wochenschr. 1923. S. 2264. — SALVESEN (1): The function of the parathyr. Acta med. Scandinav. Suppl. 6. 1923. — Journ. of biol. chem. Vol. 56, p. 443. 1923. — SALVESEN and LINDER: Journ. of biol. chem. Vol. 58, p. 625. 1923. Zit. nach NOEL PATON. — SALVI: Italien. Arbeiten über Anatomie und Entwicklungsgeschichte von 1907. Tir. paratir., timo e corp. timici. Ergebn. d. Anat. Bd. 17, S. 596. 1907. — SALVIOLI-CARRARO: Über die Wirkung der Parathyroid-extrakte. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 15. Tagung, 1912. S. 264. — SANDSTRÖM: Om en ny körtel hos menniskan och artskilliga däggdjur. Upsala. läkareförenings forhandl. Vol. 15, p. 441. 1880. Über eine neue Drüse beim Menschen und verschiedenen Säugetieren. Ref. in SCHMIDTS Jahrb. Bd. 187, S. 114. — DE SANTI: Parathyroidgeschwulst. Laryngologische Ges. London. Juni 1899; siehe Internat. Zentralbl. f. Laryngol. u. Rhinol. Jg. 16, S. 546. 1900. — SAUER (1): Über Ostitis fibrosa. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 170, S. 95. 1922 und Dtsch. med. Wochenschr. 1919. S. 1373 und 1920. S. 431. — DERSELBE (2): Ein Fall von Hungerosteomalazie und Tetanie. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. S. 45. — SAVOZZI: Le ghiandole paratir. ricerche anatom.-patolog. Siena 1907. — SCHABAD: Der Kalkstoffwechsel bei Tetanie. Monatsschr. f. Kinderheilk. Orig. Bd. 9, S. 25. 1910. — SCHAEFFER: La physiologie de l'appareil thyro-parathyr. d'après les travaux récents. Biol. méd. Jg. 4, p. 1; zitiert nach BIEDL. — SCHALL: Epithelkörperchenbefunde bei 150 Kriegssektionen. Inaug.-Diss. Freiburg 1919. — SCHAPER: Über die sog. Epithelkörperchen (Gland. parathyr.) in der seitlichen Nachbarschaft der Schilddrüse usw. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 46. 1895. — SCHICKELE: Osteomalazie. Unterelsässisch. Ärzteverein in Straßburg. 21. Juli 1916; siehe Dtsch. med. Wochenschr. 1916. S. 1595. — SCHIFF: Bericht über eine Versuchsreihe betr. d. Wirkung der Exstirpation der Schilddrüse. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 18, 1884 und Rev. méd. de la Suisse romande. 1884. Nr. 2 und 8. — SCHIFFER: Über familiäre chronische Tetanie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 73, S. 601. 1911. — SCHIFFER und REKINDORF: Über familiäre Tetanie mit Demonstration mikroskopischer Präparate von Epithelkörperchen. Ver. f. inn. Med. u. Kinderheilk. zu Berlin. 30. Mai 1910; siehe Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1254. — SCHILDER (1): Über einige weniger bekannte Lokalisationen der amyloiden Degeneration. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 46, S. 602. 1909. — DERSELBE (2): Über Mißbildungen der Schilddrüse. VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 203, S. 246. 1911. — SCHIÖTZ: Norsk. magaz. f. laegevidenskaben. Bd. 74. 1913. Zit. nach TRAUTMANN. — SCHIRMER:

Die Rolle der Epithelkörperchen in der Pathologie. Krit. Sammelbericht. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 10, S. 401, 449 und 481. 1907. — SCHLAGENHAUFER (1): Parathyroideatumoren. Ges. d. Ärzte in Wien. 3. Dez. 1915; siehe Wien. klin. Wochenschr. 1915. S. 1362. — DERSELBE (2): Präparate von Osteomalazie und Ostitis fibrosa. Ges. d. Ärzte in Wien. 3. Dez. 1915; siehe Berlin. klin. Wochenschr. 1916. S. 75. — SCHLESINGER (1): Versuch einer Theorie der Tetanie. Neurol. Zentralbl. 1892. S. 66. — DERSELBE (2): Gehäufte osteomalazische Zustände. Wien. klin. Wochenschr. 1919. S. 336. — DERSELBE (3): Zur Kenntnis der Hungerosteomalazie. Wien. klin. Wochenschr. 1919. S. 929. — SCHMID: Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 47. 1896. — SCHMORL (1): Diskussionsbemerkungen zu HECKER Ges. f. Naturwiss. und Heilk. Dresden. 15. Dez. 1906; siehe Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 494. — DERSELBE (2): Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenkrankung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Histologie und Pathogenese. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 4, S. 403. 1909. — DERSELBE (3): Ges. f. Natur- u. Heilk. Dresden. 12. Okt. 1912; siehe Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 2891. — DERSELBE (4): Diskussionsbemerkung zu PALTAUF; siehe Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24, S. 960. 1913. — DERSELBE (5): Demonstrationen. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1913. S. 352. — DERSELBE (6): Demonstration von 2 Fällen von Hungerosteomalazie. Ges. f. Natur- u. Heilk. Dresden. 28. Febr. 1920; siehe Münch. med. Wochenschr. 1920. S. 1277. — SCHNEIDER: Organtherapie der postoperativen Tetanie. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 104, S. 403. 1910. — SCHOLZ: Klinische und anatomische Untersuchungen über Kretinismus. Berlin 1906. — SCHREIBER: Beitr. zur Kenntnis der Entwicklung und des Baues der Gland. parathyr. (Epithelkörperchen) des Menschen. Inaug.-Diss. Königsberg 1898 und Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 52, S. 707. 1898. — SCHULTZE, W. H.: Über Menorrhagien in einem Fall von Thyreoaplasie mit Hauptzellenadenom der Hypophyse. VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 210, S. 443. 1914. — SCHÜLLER: Rachitis tarda und Tetanie. Wien. med. Wochenschr. 1909. — SCHULTEN: Das Hormon der Nebenschilddrüsen. Klin. Wochenschr. 1925. S. 2487. — SCHUMKOWA-TRUBINA: Zur Frage über Transplantation der Schilddrüse und der Epithelkörperchen in verschiedene Organe und Gewebe. Memoiren der Kasanschen Univ. 1914; zitiert nach BIEDL. — SCHWARZ und BASS: Amer. Journ. of dis. of childr. Vol. 3, p. 15. 1912. — SCPIADES: Über Osteomalazie usw. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 81, S. 156. 1919. — SEGALE (1): Arch. par le science med. Vol. 30. 1906. — DERSELBE (2): Réaction actuelle du sérum de sang chez les individus parathyroïdectom. Arch. ital. de biol. Tome 60, p. 191. 1913 und Pathologica 1913. — SEITZ (1): Eklampsie und Parathyreoidin. Arch. f. Gynäkol. Bd. 89, S. 54. 1909. — DERSELBE (2): Störungen der inneren Sekretion in ihren Beziehungen zu Schwangerschaft usw. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Gynäkol. 1913. I. Referate S. 211 (350). — SHANKS: Cholin as a recursor of creatine. Proc. of the physiol. soc. March 12. 1921; siehe Journ. of physiol. Vol. 55, p. 8. 1921 und Vol. 58, p. 230 und p. 466. 1923. — SHARPE: The guanidine content of faeces in idiopath. tetany. The biochem. journ. Vol. 14, p. 46. 1920. — SILBERBERG: Pathologie und Pathogenese der osteomalazischen Knochen-systemerkrankung usw. LUBARSH-OSTERTAGS Ergebn. Bd. 20, Abt. 2, S. 306. 1923. — SILVAN: Su una speciale formaz. epiteliale annessa al sist. tiroparatir. Arch. per le scienze med. Vol. 36, fasc. 4. 1912. — SILVESTRI (1): Il calcio contenuto in sistema nervos. centr. in rapporto all' aclampsia, tetania ed equival. Gazz. d. osped. Vol. 27, Nr. 961. 1906; Dtsch. med. Wochenschr. 1906. p. 1428. — DERSELBE (2): Contrib. allo studio d. spasmodifilia infant. Pediatria 1909. Nr. 2. — SIMMONDS: Diskussionsbemerkung. Ärztl. Ver. in Hamburg. 31. Mai 1921; siehe Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 760. — SIMONNI: Ital. Kongreß f. Pädiatrie. Padua. 2.—5. Okt. 1907; siehe Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 7, S. 237. 1909 und Riperto istolog. d. paratir. in un caso di corea volgare. Riv. di clin. pediatri. 1910. Nr. 4. — SIMPSON SUTHERLAND: Age as a factor in the effects following thyroïdectomy and thyro-parathyroïdectomy in the sheep. Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 6, p. 119. 1913. — SIMPSON SUTHERLAND and RASMUSSEN (1): The effect of thyro-parathyroïdectomy on the blood coagulation time in the dog. Proc. soc. exp. biol. 1915 and Americ. journ. of physiol. Vol. 40, p. 148. 1916. — DIESELBEN (2): Does thyro-parathyroïdectomy in the dog effect the blood coagulation time? The effect of temperature on blood coagulation time. Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 10, p. 145. 1916. — SINGER, GRETE: Das thyreo-parathyreo-thymische System und das Abderhaldensche Dialysierverfahren. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 10, S. 71. 1914. — SOLI: Contrib. al anatom. dell' eclampsia con speciale riguardo all' apparecchio tiro-paratir. Pathologica 1912. Anno 4, p. 161. — SOROUR: Versuche über Einfluß von Nahrung, Luft und Bewegung auf Knochenentwicklung und endokrine Drüsen junger Ratten, mit besonderer Berücksichtigung der Rachitis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 71, S. 467. 1923. — SOULIÉ et VERDUN: Sur les prem. stades du dévelop. de la glande thyr., du thymus et des gland. satellites de la thyr. chez le lapin et chez la tampe. Journ. de l'anat. et de la physiol. Bd. 33, 1897. — SPIELER: Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien. 14. Febr. 1907 und Ges. der Ärzte in Wien. 5. März 1909; siehe Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 357.

— SSKOLOW: Zur Anatomie d. Gland. parathyr. beim Menschen. Kasanski med. journ. 1913. Nr. 3/4; zitiert nach BIEDL. — STARKEY: The combined use of thyroparathyroid, pituitary, ovarian and testicular extracts. New York med. journ. 1912. p. 1257; zitiert nach BIEDL. — STAZZI: La diagnosi istolog. della rabbia. Monitore zoiotro 1901. — STEARNS and JANNEY: Journ. of biol. chem. Vol. 23, p. 89 et 123. 1915. — STEINHEIM: Zwei seltene Formen von hitzigem Rheumatismus. HECKERS Ann. Bd. 17. 1830. — STENHOLM: Pathologisch-anatomische Studien über die osteodystrophia fibrosa Upsala 1924. — STENVERS: Inloed van gland. parathyr. van het paard op de tetania parathyreo-priva, gecontroleerd o. a. door de kreatinine afscheiding in de urine. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Vol. 61, p. 85. 1917. — STHEEMAN: Adynamie und Blutkalkspiegel (die kalzipriva Konstitution). Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 94, 1921. — STÖLTZNER: Kindertetanie (Spasmophilie) und Epithelkörperchen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 64, S. 482. 1906. — STOLAND: The influence of parathyr. tetany on the liver and the pancreas. Americ. journ. of physiol. Vol. 33, p. 383. 1914. — STRADA (1): Tetania infantile e paratiroidi. Riv. di clin. pediatri. Firenze 1909. Anno 7, Nr. 12, zitiert nach BIEDL. — DERSELBE (2): Le paratir. nell' osteomalaz. e nell' osteoporosi senile. Pathologica 1909. Anno 1, p. 423. — DERSELBE (3): Contribut. al estudio de la anatomia normal y pathologica de las glandul. paratir. Rev. univers. de Cordova Vol. 4, Nr. 6, 1917; zitiert nach BIEDL. — DERSELBE (4): Sobre parastruma. Rev. univers. de Cordova 1917; zitiert nach BIEDL. — STRADIVARI: Tratam. dell' eclampsia. L'arte obstetr. 1905. — STRAUCH: Über Epithelkörperchentumoren und ihre Beziehungen zu den osteomalazischen Knochenerkrankungen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 28, S. 319. 1922. — STUCKENBERG: Über einen Fall von chronischer Tetanie mit Epithelkörperchenbefund. Inaug.-Diss. Berlin 1911. — STUMME: Ein Fall von Basedow mit Tuberkulose einer Gland. parathyr. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 90, S. 265. 1907. — SYMINGTON: Über Thy., Gl. parathyr. und Thymus beim dreizehigen Faultier. Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. 1897. Suppl.-Bd. — TANBERG (1): Über die chronische Tetanie nach Exstirpation von Gl. parathyr. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 27, S. 575. 1914. — DERSELBE (2): The relation between the thy. and parathyr. glands. Journ. of exp. med. Vol. 24, p. 547. 1916. — TEDESCHI: Soc. ital. di ped. sect. Padova 1909; siehe Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 8, S. 507. 1909. — THALER (ADLER): Diskussionsbemerkung zu ERDHEIM. Wien. klin. Wochenschr. 1903. S. 779. — THIEMICH: Anat. Untersuchungen über die Gland. thy. bei der Tetanie der Kinder. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 5, S. 165. 1906 und Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 20. — THIERRY: Epithelkörperchen-Überpflanzung bei postoperativer Tetanie. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 538. — THIMM: Zur Kenntnis der Epithelkörperchen (Gland. parathyr.). Arch. f. Kinderheilk. Bd. 63, S. 321. 1914. — THOMAS, E.: Rapports entre les goitre et l'ostéomalac. sen. Schweiz. Rundschau f. Med. 1920. S. 683 u. 704. — THOMPSON, R. L. (1): A study of the parathyr. glandules in paralysis agitans. Journ. of med. research. Vol. 15, S. 399. 1906. — DERSELBE (2): Atrophy of the parathyr. glandules and other gland. structures in primary infant. atrophy. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 134, p. 502. 1907. — THOMPSON, F. D.: The thy. and parathyr. glands throughout vertebrates and with observat. on some other closely related structures. Transact. of the R. soc. of London Vol. 82, p. 359. 1910. — THOMPSON, R. L. and HARRIS: A considerat. of the pathol. histology of the parathyr. glandules and a report of a parathyr.-like tumor. Journ. of med. research. Vol. 19, p. 135. 1909. — THOMPSON, R. L. and LEIGHTON: The results of chronic parathyroiditis as obtained by ligation of parathyr. glandules in the dog. Journ. of med. research. Vol. 19, p. 121. 1909. — THOMPSON, R. L., LEIGHTON and SWARTS (1): Ligation of the parathyr. artery in the dog. Journ. of exp. med. Vol. 21, p. 125. 1909. — DIESELBEN (2): Transplant. of the parathyr. glandules with spec. ref. to the result of bone operation on tetany parathyreo-priva. Journ. of med. research. Vol. 21, p. 135. 1909. — TODYO: Über das Verhalten der Epithelkörperchen bei Osteomalazie und Osteoporose. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 10, S. 219. 1912. — TOKUMITSU: Zitiert nach UKAI. — TOMASZEWSKI: Untersuchungen über das Verhalten der Gland. parathyr. des Menschen beim Vorhandensein von Kalkablagerungen im Organismus. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 21, S. 38. 1918. — TORETTA: Les glandules parathyr. chez les mammifères. Ann. des maladies de l'oreille. Tome 27, Nr. 12. Ref. Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 29, S. 799. 1902. — TOURNEUX et VERDUN: Sur le prem. développem. d. l. thyroïde, d. thymus et d. glandes parathyr. chez l'homme. Journ. de l'anat. et de la physiol. Tome 30, p. 305. 1897. — TOYOFUKU: Über die parathyreo-priven Veränderungen des Rattenzahnes. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 7, S. 249. 1911. — TRAINA (1): Contribut. all' anat. patol. d. ghiand. tir. e paratir. Boll. d. soc. med.-chirurg. di Pavia S. 197. 1905. — DERSELBE (2): A proposito d. colloide nella paratir. (Risposta a Dott. PEPERE). Clin. med. 1907. Anno 13, Nr. 20. — DERSELBE (3): Sulle modificaz. d. paratir. d. cane in diversi stati morbosi sperim. Sperimentale Vol. 62, p. 72. 1908. — TRAUTMANN: Zur Frage der Änderung des histologischen Aufbaues der Thyreoidea, Parathyr. (Epithelkörperchen) und Gland. thy. access. nach teilweisem oder gänzlichem Aus-

fall der Schilddrüsenfunktion. VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 228, S. 345. 1920. — DERSELBE (2): Die Epithelkörperchen in JOEST: Spez. pathol. Anat. d. Haustiere. Bd. 3, Hälfte 1. Berlin: R. SCHOETZ 1923. — DERSELBE (3): Beiträge zur pathologischen Anatomie der innersekretorischen Organe der Haustiere. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere. Bd. 27, S. 20. 1924. — TRENDELENBURG und GÖBEL: Tetanie nach Entfernung der Epithelkörperchen und Kalziummangel im Blut. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89, S. 171. 1921. — UGOLINI: Diskussionsbemerkung zu FIORI: Verhandl. d. ital. pathol. Ges. 3. Tagung 26. bis 29. April 1905 s. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 17, S. 322. 1906. — UHLENHUTH, E. (1): The antagonism between thymus and parathyr. glands. Journ. of gen. physiol. Vol. 1, p. 23. 1918. — DERSELBE (2): Further proof of the existence of a specific tetany-producing substance in the thymus gland. Journ. of gen. physiol. Vol. 1, p. 33. 1918. — UKAI: Über echte Nanosomie. Mitteilungen über allgemeine Pathologie usw. der Universität zu Sendai. Bd. 2, H. 1, S. 107. 1923. — UNDERHILL and BLATHERWICK: The influence of thyreoparathyroidectomy upon the sugar content of the blood and the glycogen content of the liver. Journ. of biol. chem. Vol. 18, p. 87. 1914. und Vol. 19, p. 119. 1914. — Americ. Journ. of physiol. Vol. 27. 1911. — UNDERHILL and HILDITCH: Certain aspects of carbohydrate metabolism in relation to the complete removal of the thyr. and partial parathyroidectomy. Americ. Journ. of physiol. Vol. 5, p. 66. 1909. — UNDERHILL and SAIKI: Journ. of biol. chem. Vol. 5. 1908. — UNDERHILL, TOLESTONE and BOGERT: Metabolism studies in tetany. Journ. of metabolic research. Vol. 1, p. 723. 1912. — VASSALE (1): Sugli effetti d. estirpaz. d. ghiand. paratir. Riv. di patol. nerv. e ment. Vol. 1, p. 37. 1896. — DERSELBE (2): Tetania da allattam. in una cagna parzialmente paratiroideomizzata. Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. Vol. 23, p. 915. 1897. — DERSELBE (3): Tétanie provoquée par l'allaitement chez une chienne partiellement parathyroïdectomisée. Arch. ital. de biol. Tome 30, p. 49. 1898. — DERSELBE (4): Tetania della gravidanza in seguito a estirpazione parziale d. ghiand. paratir. Boll. d. soc. med.-chirurg. di Modena 1898 und Rif. med. Vol. 3, p. 91. 1898. — DERSELBE (5): Funzione paratir. e funzione tir. Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. Vol. 27, p. 1062. 1901. — DERSELBE (6): Le traitement de l'éclampsie gravid. par la parathyroïdine etc. Arch. ital. de biol. Tome 43, p. 177. 1905 und Boll. d. soc. med.-chirurg. di Modena 1904/05. Anno 7. — DERSELBE (7): Eclampsia gravid. ed insuffic. paratir. Boll. d. soc. med.-chirurg. di Modena Vol. 9, 1905/06; siehe Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 1644 u. 2373. — VASSALE e DONAGGIO: Les altérations de la moëlle épinière chez les chiens opérés d'exstirpat. des glandes parathyr. Arch. ital. de biol. Tome 27, p. 124. 1897 und Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. Vol. 22, 1896. — VASSALE e GENERALI (1): Sugli effetti dell' estirpazione delle ghiand. paratir. Riv. di patol. nerv. e ment. 1896. p. 95 e 249 und Arch. ital. de biol. Vol. 25, p. 459. 1896 und Vol. 26, p. 61 und Rif. med. 1897. — DIESELBEN (2): Sopra le ghiand. paratir. estern. dell' uomo. Boll. d. soc. med.-chirurg. di Modena 1897; siehe Münch. med. Wochenschr. 1897. — DIESELBEN (3): Ultime ricerche intorno alle ghiand. paratir. Boll. d. soc. med.-chirurg. di Modena 1897/1898. — DIESELBEN (4): Fonction parathyr. et fonction thyr. Arch. ital. de biol. Tome 33, p. 154. 1900. — VERDUN (1): Sur les glandules satellites de la thyr. du chat et les cystes qui en derivent. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1896. — DERSELBE (2): Sur les dérivés de la quatr. poche branch. chez le chat. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1897. — DERSELBE (3): Chez les vertébrés super. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1898. p. 243. — DERSELBE (4): Sur les dérivés branchiaux du poulet. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1898. — v. VEREBÉLY: Beiträge zur Pathologie der branchiogenen Epithelkörperchen. VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 187, S. 80. 1907. — VERMEULEN (1): Glandulae parathyr. Tijdschr. v. geneesk. 1916. — DERSELBE (2): Über die Gland. parathyr. (Epithelkörperchen). Berl. tierärztl. Wochenschr. 1917. S. 1 u. 13. — VERSTRAETEN et VANDERLINDEN: Etudes sur la fonct. du corps thyr. Mém. de l'acad. R. de méd. de Belgique Tome 13, p. 1. 1894. — VICARELLI: La paratiroïdina VASSALE nella albuminuria etc. Giorn. acad. di med. di Torino 1906. — VIDONI: La paratiroïdina VASSALE contro la corea cron. progress. Corriere sanitario 1909; zitiert nach BIEDL. — VIGNIER (1): Modif. des parathyr. après thyroïdectomie chez un lézard. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 70, p. 186. 1911. — DERSELBE (2): Contrib. à l'étude des correlat. histol. entre la thyr., les parathyr. et l'hypophyse. Thèse Alger 1911. — VINCENT (1): Lancet 1906 et Scienc. progr. 1909. — DERSELBE (2): Innere Sekretion und Drüsen ohne Ausführungsgang. Ergebn. d. Physiol. Jg. 11, S. 218. 1911. — DERSELBE (3): The internal secretions and the ductless glands. London 1912. — VINCENT and ARNASON: The relationship between thyr. and parathyr. Endocrinology. Vol. 4, p. 199. 1920; zitiert nach BIEDL. — VINCENT and JOLLY (1): Some observat. upon the functions of the thyroid and parathyr. glands. Journ. of physiol. Vol. 32, p. 65. 1905. — DIESELBEN (2): Further observat. upon the functions of thyr. and parathyr. glands. Journ. of physiol. Vol. 34, p. 295. 1906. — VINES: The parathyr. glands in relation to disease.

London: E. Arnold & Co. 1924. — VIRCHOW: Die krankhaften Geschwülste. Bd. 3, S. 13. 1863. — VOEGTLIN and MAC CALLUM: On the influence of various salts upon tetany following parathyroidectomy. Journ. of pathol. a. exp. therapeut. Vol. 2, p. 421. 1911. — VOELKER. Tetanie in der Schwangerschaft. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 19, S. 14. — VOGEL (1): Zur Organotherapie der postoperativen Tetanie. Med. Klin. 1914. — DERSELBE (2): Zur Behandlung der postoperativen Tetanie. Zentralbl. f. Chirurg. 1919. S. 310. — VOLLMER: Diskussionsbemerkungen zu HAMBURGER und BRUGSCH: Ver. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Berlin. 31. Okt. 1923. Klin. Wochenschr. 1923. S. 2297. — DE WAARD: Biochem. Zeitschr. Bd. 97, 1919. — WALBAUM: Untersuchungen über die Bedeutung der Epithelkörperchen beim Kaninchen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 12, S. 298. 1903. — WAGNER: Wien. med. Blätter 1884. — WASSERTRILLING: Die Funktion und klinische Bedeutung der Epithelkörperchen. Ärztl. Ver. Brünn. 15. April 1908; siehe Wien. klin. Wochenschr. 1908. S. 656. — WATANABE (1): Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. Journ. of biol. chem. Vol. 33, p. 253, Vol. 34, p. 51, 65 und 73 und Vol. 35, p. 53. 1918. — DERSELBE (2): The phosphate and calcium content of serum in the conversion of guanidine tetany. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 15, p. 143. 1918. — WEBER, A. Recherches cytol. sur la secret. d. l. glandes parathy. du GECKO. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 67, p. 17. 1909. — WEICHSELBAUM (1): Über ein Adenom der Gland. parathy. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1906. S. 83. — DERSELBE (2): Über das Verhalten der Epithelkörperchen bei Rachitis (nach Untersuchung von ERDHEIM). Naturf.-Vers. Abt. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Wien 1913. — DERSELBE (3): Diskussionsbemerkungen zu PALTAUF siehe Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24, S. 960. 1913. — WEIGERT: Der Kalkgehalt des Gehirns und seine Bedeutung. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 5, S. 457. 1906. — WEIL: Die innere Sekretion. Berlin 1921. — WEISS: Volkmanns Samml. klin. Vortr. Innere Med. 1880. 3. — WELSH (1): On the parathy. glands of the cat. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 5, p. 202. 1898. — DERSELBE (2): Concerning the parathy. glands. Journ. of anat. and physiol. Vol. 32, p. 292 a. 380. 1898. — WIENER: Über die Art der Funktion der Epithelkörperchen. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 136, S. 107. 1910. — WILSON, STEARNS and JANNEY (1): The effect of acid administration on parathyroid tetany. Journ. of biol. chem. Vol. 21, p. 169. 1915. — DIESELBEN (2): The acid-case equilibria in the blood after parathyroidectomy. Journ. of biol. chem. Vol. 23, p. 89. 1915. — WILSON, STEARNS, JANNEY and THURLOW (1): The excretions of acid and ammonia after parathyroidectomy. Journ. of biol. chem. Vol. 23, p. 123. 1915. — DIESELBEN (2): Studies on parathy. tetany. Johns Hopkins hosp. reports. Vol. 18, p. 12. 1916. — WISHART: The effect of injection of guanidin on the creatin-content of muscle. Journ. of physiol. Vol. 53, p. 440. 1920. — WÖLFELER: Über die Entwicklung und den Bau der Schilddrüse mit Rücksicht auf die Entwicklung der Kröpfe. Berlin: Gg. Reimer 1880. — WOOD: Thy. and parathy. tumors of the tongue. Proc. of the New York pathol. soc. Vol. 16, p. 84. 1916. — YANASE: Über Epithelkörperchenbefunde bei galvanischer Übererregbarkeit der Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 67, Erg.-H. S. 57. 1908 und Wien. klin. Wochenschr. 1907. — YATES: Notes on the exp. product. of specific cytolysins for the adrenal, thy. and parathy. glands of dogs. Univ. Pennsylv. med. bull. Vol. 16, 1903. — ZAHN: Über den Blutkalk bei manifester und latenter Spasmodophilie. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 24, S. 45. 1923. — ZAIMOWSKI: Tétanie et gl. parathy. Rev. gén. Arch. d. maladies des enfants. Tome 13, p. 215. 1910. — ZANFROGNINI (1): Insuff. paratir. e gravidanza. Boll. d. R. accad. med. di Genova 1905. Anno 20, Nr. 3. — DERSELBE (2): La paratiroidina VASSALE nel trattam. dell' eclampsia puerper. Clin. obstetr. Vol. 7, fasc. 9. 1905. — DERSELBE (3): Eclampsia e anomalia paratir. congen. Atti d. R. accad. di Genova 1905. — DERSELBE (4): Autointossicazione gravidica ed insuff. tiroparatir. Atti d. soc. ital. di obstetr. e ginecol. Vol. 12. — ZEHBE: Zur Frage der bösartigen Epithelgeschwülste der Schilddrüse. VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 197, S. 240. 1909. — ZIBORDI: Nuovo reperto istolog. d. paratir. in un caso di corea volgare. Gazz. degli osped. 1919. p. 471. — ZIELINSKA: Beiträge zur Kenntnis der normalen und strumösen Schilddrüse des Menschen und des Hundes. VIRCHOWS Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 136, S. 170. 1894. — ZIETSMANN: Ein Beitrag zum Studium der Folgen der Schilddrüsenexstirpation. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 33, 1907 und Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 19, S. 353. 1909. — ZNOJEMSKY: Experimentalstudie über die Funktion der Schilddrüse und der parathyreoiden Epithelkörperchen. Bull. des 4. Kongr. böhmischer Naturf. u. Ärzte. Prag 1908. — ZUCKERKANDL: Die Epithelkörperchen von Didelphys azara nebst Bemerkungen über die Epithelkörperchen des Menschen. Anat. Hefte Bd. 19, Abt. 1, S. 61. 1902. — ZUCKERMANN: Über Schilddrüsenaplasie. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 14, S. 126. 1913.

Die Glandula pinealis. (Corpus pineale).

Von

Walther Berblinger-Jena.

Mit 51 Abbildungen.

I. Entwicklung, Lage und Gestalt der Zirbeldrüse.

Die Zirbeldrüse (Glandula pinealis, Epiphysis cerebri, Konarium) entwickelt sich beim Menschen wie bei den höheren Säugetieren aus einer Ausstülpung am Dache des dritten Hirnventrikels, ein Parietalorgan schnürt sich bei den Mammalia und mehreren anderen Vertebraten nicht ab (GAUPP). Die erste Anlage des Organs ist schon im Beginne des zweiten Embryonalmonats zu erkennen. HOCHSTETTER beschreibt sie als eine Zellplatte (10,4 mm langer, menschlicher Embryo) gelegen an einer vorgewölbten Stelle der Zwischenhirndecke, er unterscheidet im Gegensatz zu KRABBE nicht eine selbständige vordere und hintere Epiphysenanlage, erklärt diese vielmehr als einheitlich. Ihr vorderer Abschnitt entsteht jedoch früher als der aus der Wand des Diverticulum pineale hervor gehende hintere Zirbelteil. Aus dem Anlagefeld der Zirbel, welches sich bei allen Säugetieren in den frühesten Embryonalstadien nachweisen läßt (HOCHSTETTER), kommt es also zeitlich verschieden zur Bildung von Zirbelgewebe (vgl. Abb. 1). Während in frühfötaler Zeit innerhalb der Zellhaufen ein Lumen ab und zu nachzuweisen ist (MARBURG, HOCHSTETTER), fehlt ein solches in späteren Stadien der Entwicklung vollständig. Anfänglich werden die beiden Teile der Zirbel durch einen Bindegewebsstreifen, der später schwindet, voneinander getrennt (HOCHSTETTER). Der ursprüngliche Ventriculus pinealis, im hinteren Abschnitt der Anlage befindlich, verliert sich vollständig. Durch die zunehmende Wucherung der Zellen kommt ein kompaktes, von Gefäßen durchsetztes Zellgebilde zustande, das drüsenähnlichen Bau zeigt, aber in keiner Phase seiner Entwicklung einen Ausführungsgang hat.

Als Rest des ehemaligen Lumens erhält sich ein mit Ependymepithel ausgekleideter Recessus pinealis (vgl. Abb. 2).

Die Form der Zirbel wechselt. Das Organ ist bald mehr eiförmig, bald hat es mehr Kegeliggestalt, wobei die Spitze des Kegels nach hinten, abwärts gerichtet ist. Nach UEMURA beträgt im Mittel die sagittale Länge des Corpus pineale 0,84 cm, die Breite 0,63 cm, die Dicke 0,42 cm, nach SCHWALBE 12 mm, 8 mm. und 4 mm. Der erwähnte Recessus pinealis liegt zwischen der Commissura habenularum (Zirbelstiele) und Commissura posterior. Das ihn überziehende Ependymepithel zeigt einen auffallenden Wechsel der Zellform; neben kubischen und zylindrischen Epithelien finden sich becherförmige, die O. MARBURG als

Stützzellen auffaßt. Auf der Commissura habenularum befindet sich eine Gliamasse, welche auch plexuswärts von Ependymepithel überzogen ist.

Die Zirbeldrüse liegt über der durch die vorderen Vierhügel begrenzten Furche, die sog. Zirbelstiele setzen sich als Lamina superior fort zum Plexus chorioideus bzw. der Tela chorioidea des III. Ventrikels, die Lamina inferior geht in die Commissura posterior über. Während die Leptomeninx außen die Zirbeldrüse überzieht, ist deren vordere obere Fläche von Ependymepithel bedeckt, unter welchem sich ein Glialager findet. Dieses Ependymepithel gehört dem Recessus suprapinealis an (Abb. 19), welcher sich bis über das kaudale Ende des Organs hinaus erstrecken kann. Das Ependymepithel des Recessus suprapinealis geht in das Epithel des Plexus chorioideus über.

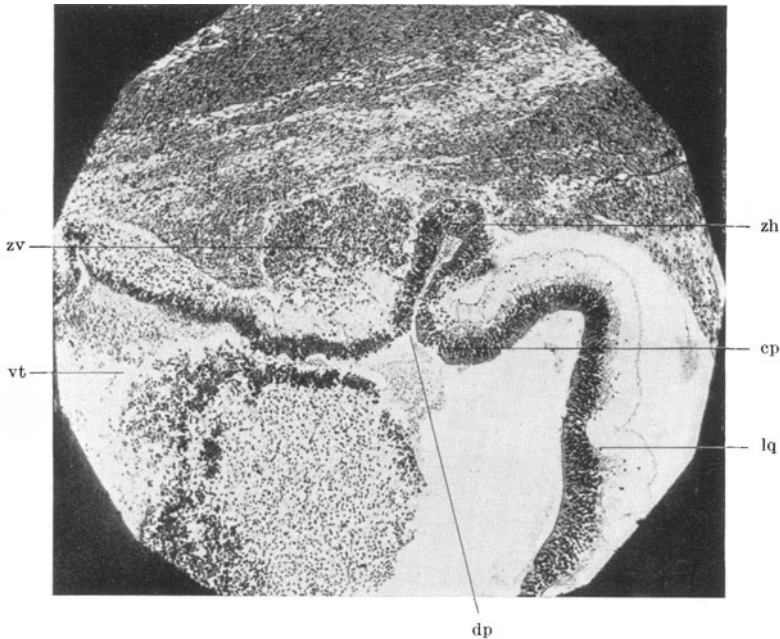


Abb. 1. Entwicklung der Zirbel. Menschlicher Fötus von 4 $\frac{1}{2}$ cm Länge (4442). Vorderer Teil der Epiphysenanlage (zv), hinterer Teil (zh) am Diverticulum pineale (dp), vt dritter Ventrikel, lq Vierhügel, cp Commissura posterior. Mikrophotogramm. (Vergr. 75fach.)

Zwischen der dorsalen Bindegewebshülle des Organs und dem Plexus hat MARBURG eine aus Glia- und Ganglienzellen bestehende Gewebsformation als Ganglion parietale beschrieben. Er konnte dieses auch an der Epiphysenoberfläche Erwachsener nachweisen. Ein kaudalwärts von diesem Ganglion abgehender Nerv war in seinem weiteren Verlauf nicht sicher zu verfolgen (vgl. Abb. 12, S. 698). Dieser Nerv konnte von HOCHSTETTER bei menschlichen Embryonen nicht nachgewiesen werden.

Eine eingehende Schilderung der einzelnen die Zirbelanlage bildenden Teile, der Lageveränderung, welche die Zirbelanlage durchmacht, findet sich in den Arbeiten von MARBURG (1909) und KRABBE (1916), die auch vergleichend anatomische Betrachtungen über das Pinealorgan enthalten.

Nach MARBURG ist die Zirbel in der ganzen Tierreihe zu finden, oft freilich übertroffen an Größe von dem später noch zu erwähnenden Subkommissuralorgan. Den niedersten Vertebraten fehlt nach KRABBE'S Angaben die Zirbel,

ist dagegen vom *Petromyzon* angefangen bis zum Menschen nachzuweisen mit Ausnahme der Krokodile und Edentaten. Zwischen Größe der Drüse und Körpergröße besteht oft eine auffällige Inkongruenz. Nach CREUTZFELDT ist die Zirbel besonders groß bei *Bos taurus*, *Camelus* (JOSEPHY), *Cervus*, klein bei *Tapirus*. *Elephas indicus* und *Rhinoceros bicornis*. Derselbe Autor konnte bei den Myxinoïden, Torpedonen, Krokodilen, einigen Walen und beim Gürteltier die Epiphyse nicht auffinden, was von MARBURG angezweifelt wird. KRABBE bezeichnet die Zirbeldrüse bei den Edentaten (Faultier, Gürteltier) als absolut rudimentär, als partiell rudimentär bei den Walen wie Seekühen und beim Elephanten.

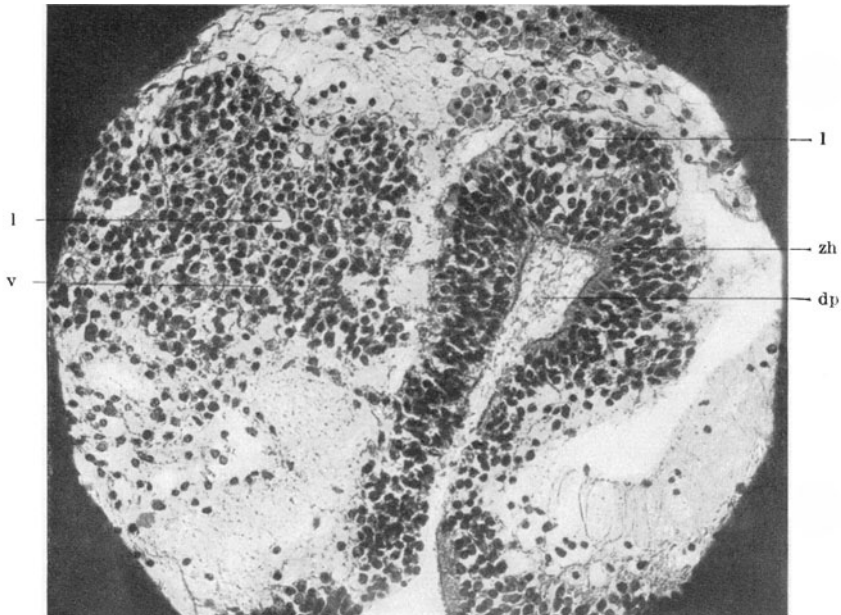


Abb. 2. Zirbelentwicklung, $4\frac{1}{3}$ cm langer menschlicher Embryo (4442). zv vorderer, zh hinterer Abschnitt der Epiphysenanlage, l Lumina innerhalb der Zellkomplexe, dp Diverticulum pineale, späterer Recessus pinealis. Mikrophotogramm. (Vergr. 250fach.)

Das Corpus pineale des Hundes ist bald rundlich, bald langgestreckt, bei der Katze lanzett- oder kastanienförmig (UEMURA). Konstanter scheint die Stäbchenform der Kaninchenepiphyse zu sein. Die Zirbel des Schweines gleicht einem Roggenkorn (UEMURA), Schaf und Ziege haben eine kugel- oder bohnenförmige. Kühe eine zylindrisch gestaltete, Pferde eine eiförmige Glandula pinealis. Ich möchte hier anfügen, daß nach meinen Beobachtungen an mittelgroßen ausgewachsenen Hunden die Epiphyse eben noch mit unbewaffnetem Auge erkennbar ist. Man wird demnach bei Exstirpationsversuchen, von der Schwierigkeit des operativen Eingriffs ganz abgesehen, Mühe haben, in dem von Blut durchsetzten Operationsfeld das Organ wahrzunehmen. Beim Menschen wie bei den meisten Mammalia ist die Epiphyse kein rudimentäres Organ.

Die Farbe des menschlichen Konariums (*Kωνος*-Zapfen der Pinie) ist graubraun, die Oberfläche ist leicht höckerig, auf der Schnittfläche zeigen sich meist gelbweiße, harte Einlagerungen, anorganische Bestandteile, von denen später noch die Rede sein wird.

II. Histologie der Glandula pinealis.

Von der bindegewebigen Kapsel, die an der Basis der Drüse dünner ist, ziehen Bindegewebszüge untermischt mit elastischen Fasern in das Organ hinein. Durch diese Septen wird die Drüse in Läppchen gesondert, die aber nicht streng gegeneinander getrennt sind, vielmehr nur ein Maschenwerk bilden (BIZZOZERO, DIMITROWA), in das die Parenchymzellen eingelagert sind. Neben den perialveolären Fasern lassen sich noch interalveoläre und interzelluläre Fibrillen unterscheiden. Die letzteren sind im höheren Alter oft an Zahl verringert, während die größeren Bindegewebszüge beim Erwachsenen, jedoch nicht konstant (JOSEPHY) an Masse gewinnen. Von der Pia aus geht das Bindegewebe auf die Zirbel über, in ihm verlaufen die in der Substanz der Drüse ein großes Kapillarnetz bildenden Gefäße. Zu den Parenchymzellen erlangen diese Kapillaren innigste topische Beziehung. Bisweilen sind manche Läppchen nur von Kapillaren begrenzt, über die sich ein Netz von Bindegewebsfibrillen ausbreitet (BIZZOZERO, UEMURA).

Die Gefäße haben einen VIRCHOW-ROBINSchen, adventitiellen Raum (ACHUCARRO-SACRISTÁN), kommen von der Tela chorioidea und gehen in die Venen des Plexus zurück (HAGEMANN). Nach meinen Feststellungen enthält die Zirbel weit mehr Arterien von elastischem Typus als die Adenohypophyse. Die Parenchyminseln sind nie vollständig von Bindegewebe umgeben, weshalb KRABBE den Aufbau der Zirbel als einen pseudoalveolären bezeichnet.

Das Bindegewebe der größeren Septen, in welchem die Gefäße verlaufen, ist um diese locker angeordnet (JOSEPHY), während die äußeren Zonen der Septen aus strafferem Bindegewebe bestehen. Von NICOLAS wurden zuerst quergestreifte Muskelfasern in der Epiphyse von *Bos taurus* gefunden, die besondere Struktur zeigen (vgl. DIMITROWA). BUSINCOs Angabe, daß Muskelfasern in der menschlichen Zirbel häufig sind, halte ich nicht für richtig. KRABBE hat wohl recht, wenn er die Muskelfasern auf Versprengungen von Integument und Galea zurückführt. Der Aufbau des Neuroglia in der Zirbel wird etwas verschieden beschrieben. KRABBE zählt die Gliazellen dem faserbildenden Gliatypus zu, die Kerne sind chromatinreich, haben einen Nukleolus. In dem Protoplasma der Gliazellen liegen schlanke, unverzweigte Gliafasern. Für die verschiedensten Tiere (Pferd, Kalb, Schaf, Ziege, Schwein, Hund, Katze, Kaninchen) hebt UEMURA den starken Chromatingehalt der Gliazellkerne hervor. Hierdurch wie durch die mehr eckige Form sind die Gliazellen von der wichtigsten noch zu besprechenden Zellform der Zirbel zu unterscheiden. ILLINGS Angabe, daß die Epiphyse von Katze und Hund keine Neurogliazellen enthalte, ist dahin zu berichtigen, daß bei diesen Tieren in der Zirbel die Neuroglia nur sehr spärlich vorhanden ist (KRABBE).

Auch in der Glandula pinealis des Menschen färben sich die Gliazellkerne sehr intensiv (JOSEPHY). Mit der Golgi-Methode konnte UEMURA Lang- und Kurzstrahler darstellen. Letztere sind aber an Zahl entschieden geringer, besitzen einen mehr runden Zellenleib, von dessen ganzer Zirkumferenz die Fortsätze ausgehen, während die Langstrahler durch einen großen spindelförmigen Zellkörper gekennzeichnet sind. CIONINI sah die Fortsätze der Gliazellen knopförmig in der Gefäßwand endigen.

Es unterscheidet sich die Struktur der plasmatischen Glia wie der faserigen nach JOSEPHYS Untersuchungen nicht von derjenigen der Neuroglia des gesamten Nervensystems. In dem plasmatischen Gliaretikulum liegen die Gliafibrillen, gegen das Bindegewebe hin nimmt das Plasma an Dichtigkeit zu und bildet eine gliöse Grenzmembran. JOSEPHY bestreitet entgegen KRABBE die Unterbrechung der HELDschen Gliagrenzmembran in der Zirbel. Nach KRABBEs

Ansicht gehören die Gliazellen dem faserbildenden Typus an, nach RIO HORTEGA wird durch Atrophie der protoplasmatischen Glia diese fibrillär, was HORTEGA als Durchgangsglia bezeichnet. Die Zentriolen der faserigen Gliazellen gewinnen eine stabförmige Gestalt, worin HORTEGA den Ausdruck regressiver Vorgänge erblickt.

Die Neuroglia, welche ebenfalls mit dem Alter etwas an Menge zunimmt, ist in den basalen Abschnitten des Konariums an und für sich schon reichlicher vorhanden (WEIGERT). Beim Schaf besteht die große Zirbel fast nur aus Neuroglia (KRABBE), in den Zirbelzellen sind Lipoide zu finden, aber keine für eine Sekretion sprechenden Plasmastrukturen (JORDAN).

Wichtiger für die Beurteilung der physiologischen Dignität des Organs ist der Gehalt an eigentlichen nervösen Elementen und an den sog. Pinealzellen KRABBES.

Schon G. SCHWALBE wie EDINGER hatten entgegen MEYNERT, entgegen HAGEMANN die Epiphyse nicht als Ganglion, sondern als einfache Drüse erklärt; schon FAIVRE hatte von dem Zirbelparenchym als einem adenomatösen Gewebe gesprochen.

Was zunächst den Gehalt an markhaltigen Nervenfasern anbelangt, so kann ich für den Menschen an Hand eigener Nachprüfungen an vielen Epiphysen mit UEMURA die geringe Zahl solcher Fasern bestätigen¹⁾. Marklose Fasern sind dagegen reichlich vorhanden. Von der Commissura habenularum ziehen zunächst noch mit Markscheiden versehene Fasern in den basalen Teil der Zirbel hinein. MARBURG fand regelmäßig an Sagittalschnitten durch die die Glandula pinealis des Menschen von der Commissura habenularum und posterior kommende Fibrae pineales, die sich dann in einen oberen und unteren Faserzug trennen. FAVARO wies bei Säugetieren einen Fasciculus praepinealis und pinealis nach. DARKSCHEWITSCH hat fünf der Herkunft nach verschiedene Nervenfasern in der Zirbel unterschieden. CAJAL fand gerade an der Zirbelbasis vom Plexus chorioideus kommende „sympathische“ Fasern.

Sind die Fasern marklos geworden, so bilden sie an der Peripherie der Läppchen auf die Septen senkrecht gestellte Züge, während im Parenchym selbst ihr Verlauf ein ganz regelloser ist. Erwähnt sei hier, daß KOLMER und LÖWY von der Zirbel zur Vena magna Galeni ziehende Nervi conarii bei der Ratte gefunden haben. Auf die Bedeutung dieses Befundes werde ich später zurückkommen.

In den interstitiellen Räumen und an den perivaskulären Räumen beobachteten ACHÚCARRO und SACRISTÁN Zellen mit Fortsätzen, welche Geflechte bildend in kolbige Endanschwellungen auslaufen. Eine zweite Zellart mit feinen Fortsätzen liegt im Parenchym. Die genannten Autoren hielten zunächst diese Elemente für sympathische Ganglienzellen. SACRISTÁN hebt in einer späteren Arbeit (1921) hervor, daß die Zellen nicht mit den sonst im Nervensystem vorkommenden übereinstimmen, meint aber, daß sie jedenfalls nervöser Natur wären. Unabhängig davon hat sich F. K. WALTER mit dem Studium der Randgeflechte und ihrer Ursprungszellen beschäftigt. Er kennt zwei physiologische Zellformen mit Dendriten. Der eine Typus mit rundlicher Form und blasigem Kern weist 1—3 sich verzweigende Fortsätze auf, welche in Endkolben übergehen, liegt um die Septen angeordnet, er kommt gelegentlich auch im Parenchym vor (Abb. 3).

Ferner trennt WALTER einen zweiten Typus ab, in seiner Gestalt Nervenzellen durchaus ähnlich. Dieser findet sich im Innern der Parenchyminseln. Seine Fortsätze gehen teilweise auch in Randgeflechte über.

¹⁾ UEMURA meint zweifellos markhaltige Fasern, da er diese mit der PALSchen Methode dargestellt hat.

Nach WALTER stammt die Mehrzahl der Nervenfasern in der Zirbel von intrapineal gelegenen Elementen ab. Gelingt es auch nicht, in den erwähnten, mit Fortsätzen versehenen Zellen Tigroidssubstanz nachzuweisen, so sind sie nach WALTER doch keine Gliazellen, denn sie gehen dort unter, wo die Glia in der Zirbel in Wucherung gerät.

Den Zusammenhang zwischen Pinealzellen und Randgeflechtfasern hält WALTER für erwiesen und betont, daß sich diese Feststellung nur durch Anwendung seiner Protargolmethode machen ließe.

WALTER sprach früher von den Randgeflechszellen als von den spezifischen Zellen mit Fortsätzen. Schließlich hat sich WALTER aber doch dahin geäußert, daß alle Parenchymzellen der Zirbel genetisch und funktionell gleichwertig sind, und daß die fortsatzlosen Zellen — wenn es überhaupt solche gibt — in solche mit Fortsätzen, also in Randgeflechszellen übergehen. Außer den histologischen Beweisen, welche die Protargolmethode liefern soll, findet WALTER noch in der Tatsache eine Stütze, daß auch die Zellen der Randgeflechte jene Kerneinschlüsse zeigen, von denen später noch die Rede sein wird.

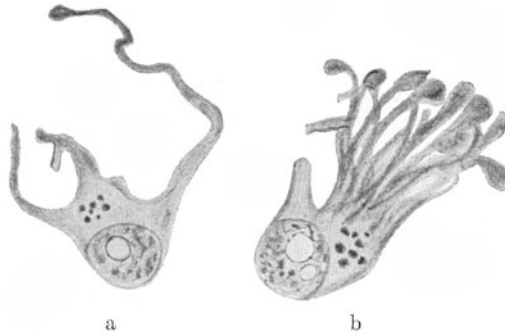


Abb. 3a u. b. Protargolapparat. Parenchymzellen Typus I.
(Nach WALTER: Zeitschr. f. Neurol. 1923. S. 149.)

Nach JOSEPHY sind aber die Randgeflechte samt ihren Endkolben zum Teil wenigstens nur die Endigungen von Nervenfasern, die von der Commissura posterior wie der Commissura habenularum aus einstrahlen.

Spezifische Zellen mit Fortsätzen gibt es nach JOSEPHY in der Zirbel selbst nicht. Er erklärt die Randgeflechszellen als nichts Einheitliches. Zellen mit kolbigen Plasmafortsätzen können auch gliöser Natur sein, was auch HORTEGA als vierten Gliazelltypus beschrieben hat (1922, 1923). Während aber HORTEGA den Typus der Pinealzellen damit ziemlich in Abrede stellt, gelang JOSEPHY in der Zirbel die Darstellung eines Retikulums, in welchem frei Parenchymzellen liegen. Auch nach KRABBE entbehren die Pineal- oder Drüsenzellen plasmatischer Fortsätze.

Schließlich gibt auch WALTER zu, daß ein „Teil der Parenchymzellen“ fortsatzlos bleibt oder wenigstens zunächst „keine Ausläufer“ hat.

Das für die Physiologie und Pathologie wichtige wäre, zu wissen, ob den fortsatzlosen Gebilden — den Pinealzellen — auf Grund struktureller Eigenschaften eine sekretorische Funktion beigemessen werden kann, oder ob man sie als die Gewebsbestandteile anzusehen hat, aus denen die in Endkolben auslaufenden Zellen hervorgehen, welche nervöse Gebilde bedeuten (KRABBE, WALTER) oder wenigstens zum Teil eine besondere Form von Gliazellen darstellen (HORTEGA, JOSEPHY).

Ganglienzellen sind nach DIMITROWA wie JOSEPHY normalerweise in der Glandula pinealis gar nicht vorhanden und gelegentlich gesehene Komplexe von Zellen mit Cytochromatin — Tigroid — führt JOSEPHY auf eine Heterotopie von Ganglienzellen in die Zirbel zurück.

Es scheint in der Tat, daß nicht selten Zellen und Fasern in der Substanz der Epiphyse als zusammengehörig angesehen worden sind, die nur nebeneinander liegen, daß Gliafibrillen für Neurofibrillen gehalten worden sind. Für entscheidende Untersuchungen muß eine der speziellen Imprägnationsmethoden (HORTEGA, WALTER) verwendet werden, wie aber WALTER selbst zugibt, sind die Fortsätze gerade an der Abgangsstelle aus dem zentralen Plasma oft schlechter imprägniert als im Bereich der Endigungen. Der Nachweis eines anatomischen Zusammenhanges versagt also vielfach.

Bemerkenswert ist an den Fasern der Randflechte die Lage der Endkolben. Sie trifft man teils frei im VIRCHOW-ROBINSchen Raum an (ACHÚCARRO und SACRISTÁN, KRABBE), aber auch im locker gefügten Bindegewebe (JOSEPHY). Erst nach der Geburt bilden sich die Randflechte aus (KRABBE, WALTER), sie vermehren sich mit dem Zirbelstroma. Über die Bedeutung dieser Randflechte wird später zu sprechen sein.

Noch einer anderen Zellform begegnete JOSEPHY im Bindegewebe der Zirbel, deren nervöse Natur nicht sicher zu beweisen ist, die aber dem „sympathischen System“ angehören könnte.

Fasse ich das bisher Gesagte zusammen, so setzt sich der Pinealkörper zusammen aus einem bindegewebigen gefäßführenden Stützgerüst mit seinen Ausstrahlungen, aus verschiedenen Formen von Gliazellen und aus Fasergeflechten, deren Ursprungszellen vornehmlich in der Zirbel selbst zu suchen wären; endlich aus fortsatzlosen Zellen.

Diese Zellform bleibt noch zu besprechen. KRABBE nannte sie Pineal- oder Drüsenzellen und rechnet hierzu einen sehr großen Teil der Parenchymzellen.

Schon DIMITROWA unterschied vier Kernformen einer Zellart, fand aber in der Drüse des Erwachsenen nur hellkernige Zellen, und auch MARBURG erklärt sich dahin, daß in der Epiphyse des Erwachsenen unter den Drüsenzellen nur die Form mit großen, hellen, feingekörnten Kernen hervortritt.

Dem Verhalten der Kerne haben die älteren Untersucher keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt; erst DIMITROWA hat besondere Gebilde innerhalb der Kerne erwähnt. Es ist aber durchaus notwendig, genau zu präzisieren, welche Merkmale den Drüsenzellen eigen sind. Kann den Pinealzellen eine sekretorische Funktion wegen ihrer morphologischen Merkmale zuerkannt werden, gelingt der Nachweis dieser Gebilde bis ins hohe Alter hinein, dann wären daraus gewisse Schlußfolgerungen auf die physiologische Aufgabe der Epiphysis cerebri möglich.

FUNKQUIST, welcher bei Säugetierembryonen eine Umwandlung der ursprünglich epithelialen Zellen der Zirbelanlage zu Neurogliazellen feststellte, gibt bei älteren Embryonen die Möglichkeit einer Unterscheidung hellkerniger epithelähnlicher Zellen von solchen mit einem kleinen chromatinreichen Kerne zu.

MARBURG, KRABBE, UEMURA unterscheiden in der Zirbel Neurogliazellen und Drüsenzellen. Dabei spricht UEMURA von zwei auch in der Drüse des Erwachsenen durch Kernverschiedenheit charakterisierten Pinealzellen, solchen mit tachyochromen und anderen mit amblyochromen Kernen. Es dürfte sich hier bei der ersteren Form um Zellen handeln, die ihren fötalen Charakter beibehalten haben.

Solche bleiben oft bis ins höhere Alter hinein erhalten, wenn auch die im 7. Fötalmonat aus einer Zellform zusammengesetzte Zirbeldrüse eine gewöhnlich

mit dem ersten Lebensjahr abgeschlossene Metamorphose durchmacht, als deren Resultat, dann die typischen Pinealzellen das Feld beherrschen. KRABBE behauptet schon vom 6. Embryonalmonat an eine Differenzierung der runden, in der vorderen wie hinteren Pinealanlage gleichgearteten Zellen nach drei Richtungen, nämlich zu den Pinealzellen, Gliazellen und Nervenzellen.

Die reifen Drüsenzellen sind meist ziemlich arm an Protoplasma, zum mindesten besitzt dieses eine gewisse Neigung in den verschiedensten Fixierungsmitteln zu schrumpfen. Es färbt sich mit basischen Farbstoffen, aber auch mit Pyronin, ist also amphophil, während der Kern sich ausgesprochen basophil verhält. Dieser, chromatinarm, zeigt eine sehr wechselnde Form, das Plasma zeigt keine Ausläufer oder Fortsätze, in denen Gliafasern oder Nervenfasern liegen (KRABBE, BERBLINGER).

Diese Pinealzellen sind vorherrschend (KRABBE, SCHLESINGER) unter den Parenchymzellen. Eine hervorstechende Eigenschaft der Pinealzellen sind die hellen, großen Kerne, die fast immer zwei Nukleolen aufweisen. Die Nukleolen tingieren sich gut mit Säurefuchsin wie mit Pyronin, halten bei Färbung mit HEIDENHAIN'S Hämatoxylin auch nach lange fortgesetzter Differenzierung den Farbstoff fest an sich. Besondere Einschlüsse und Gestaltveränderungen sind gerade an diesen Kernen zu beobachten.

A. Kernexkretion¹⁾.

Im Kern liegen homogene runde Einschlüsse, die sog. Kernkugeln. (DIMITROWA). Sie färben sich bei Alkoholfixierung mit Lichtgrün, mit Pyronin (Karboll-Methylgrün-Pyronin), ferner werden in den Kernkugeln Granula tingiert, die regellos verteilt sind. Die Kernkugeln nehmen, solange sie kleiner sind, mehr die Peripherie des Kerns ein, rücken mit zunehmender Größe in seine Mitte oder füllen ihn total aus (Abb. 4). Mehrere Kernkugeln innerhalb eines Kerns sind selten, die Größe der Kerneinschlüsse beträgt durchschnittlich 4–5 Mikren.

KRABBE hat nun eine Ausstoßung der Körner aus den Kernkugeln in das Plasma beobachtet. Die Kernmembran erfährt eine Unterbrechung ihrer Kontinuität, es treten in ihr sektorförmige Einschnitte auf (Abb. 5).

An dem Vorkommen der Kernkugeln ist gar nicht zu zweifeln. Schwieriger ist dagegen der Übertritt der Granula in das Plasma zu verfolgen, auch wenn Alkoholfixierung vorausgegangen ist, was ich schon früher betonte.

Die Körnchen in den Kernkugeln sind nach meinen eigenen Erfahrungen oft schwer von den Nukleolen zu unterscheiden. Deshalb hielt DIMITROWA auch jene nur für Teile von Kernkörperchen. JOSEPHY stellte fest, daß die Kernkugeln in NaOH, in 5% HCl, in Aqua destillata, in verschiedenen konzentrierten Lösungen von NaCl, von MgSO₄, von CuSO₄ unlöslich sind, daß Gerbsäure die Kerneinschlüsse nicht verändert. Hierdurch unterscheiden sich die Kerneinschlüsse sowohl vom Plasma wie von den Nukleolen. Die Kernkugeln können auch schwerlich wie SACRISTÁN meint durch Einstülpungen der Kernmembran entstanden sein.

In den intranukleären Kugeln fand JOSEPHY keine Granula, wohl aber Körner im Plasma, die sich ebenso tingierten, wie die Kernkugeln selbst. In der Zirbeldrüse des Hahns wies BIONDI im Zellplasma Granula von Mitochondriencharakter nach. Zellen mit Plasmagranulierung werden auch von GALEOTTI angeführt. Aus der Pyroninophilie schließt KRABBE, daß die Granula in den Kernkugeln

¹⁾ Anmerkung: Erfolgt die Fixierung nicht bald nach dem Tode, oder ist diese unzweckmäßig, wird die Zirbel bei der Herausnahme gequetscht, so treten künstliche Gestaltveränderungen an den Sekretgranula auf.

wie im Plasma aus der gleichen Substanz bestehen, betont, daß die plasmatischen Granula „zottig“ sind und nicht die „distinkte“ Gestalt haben wie typische Granula von Drüsenzellen. Jedenfalls lehnt **KFABBE** die Ansicht von **ACHÜ-**

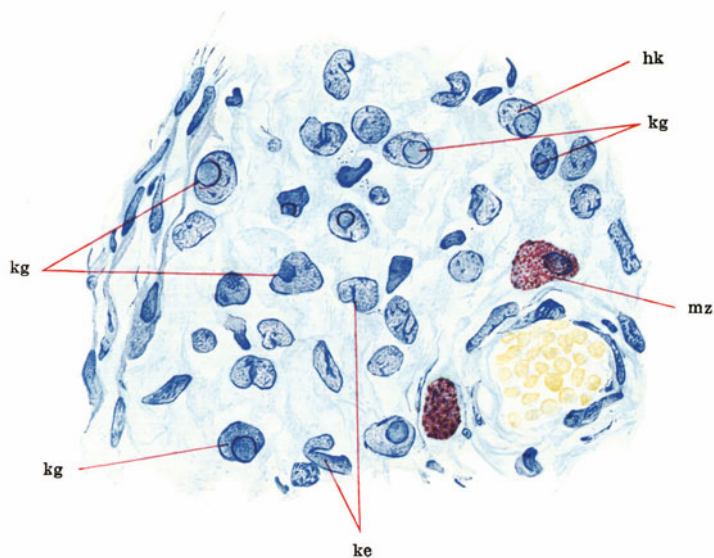


Abb. 4. Kernexkretion. Kerneinschlüsse in Pinealzellen, sog. Kernkugeln (kg) an den Kernen sektorförmige Einkerbungen (ke), um ein Gefäß Mastzellen (mz). Nur die Kerne gefärbt, Kerne der Pinealzellen hellblau (hk). Färbung mit Thionin nach vorausgegangener Alkoholfixierung. Zirbeldrüse eines 14-jährigen Mädchens (3870). (Zeichnung.)

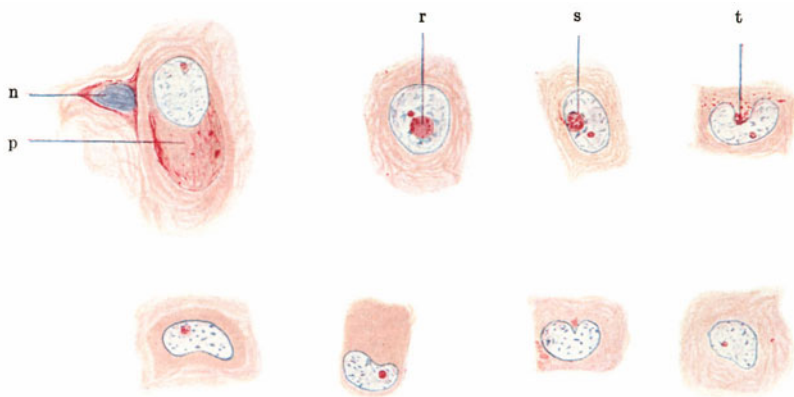


Abb. 5. Pinealzellen in verschiedenen Stadien der Kernexkretion. **UNNA-PAPPENHEIMS** Karbolmethylgrünpyroninfärbung. Vergr. 800fach. (Nach **KRABBE**: Tafel 18, Abb. 14.) n Nervenzelle, p Pinealzelle, r Kernkugel, s im Begriff ausgestoßen zu werden, t Granula im Boden eines eingekerbten Kerns.

CARRO und **SACRISTÁN** ab, welche die Kernkugeln als „umgewandelte“ Teile von Protoplasma erklären.

Ob die im Plasma angetroffenen pyroninophilen Körner jedesmal durch Ausstoßung des Inhalts einer Kernkugel hierhin gelangt sind, läßt **KRABBE**

offen. UEMURA erwähnt, mit FRAENKELS „Bakterienfärbungsmethode“ (gemeint ist polychromes Methylenblau) im Protoplasma der Pinealzellen basophile Granula dargestellt zu haben.

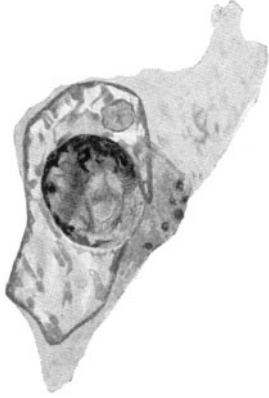


Abb. 6. Zirbel von 35jährigem Mann. Alkoholfixierung. Methylgrün Pyronin. Zelle mit großem, sehr blassem Kern, dessen Kugel mit der Entleerung begonnen hat. Der davorgelegene Plasmabezirk etwas stärker gerötet als das übrige Plasma. Die Körnchen sind braunes Pigment. Der Grund der Kugel am stärksten gefärbt. Oberhalb des Kerns der Nukleolus. In den Photogrammen nach Zeichnung ist die Granulierung und die Darstellung der Kernstruktur ein wenig zu deutlich ausgefallen. (Photogramm nach Zeichnung. Vergr. etwa 3200.)

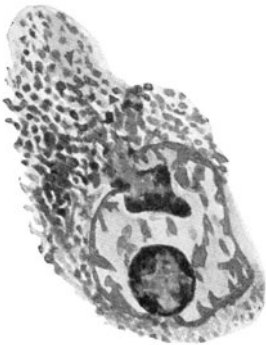


Abb. 7. Material und Technik wie Abb. 6. Im Kern eine geschlossene und eine im Austritt befindliche Kugel, die bereits kollabiert. Das Plasma dieser Zelle war von auffallend distinkten „Granulis“ erfüllt. (Photogramm nach Zeichnung. Vergr. etwa 3200.)

stelle ist schwach, der Grund der Kugel intensiv gefärbt (Pyronin). Nun faltet sich die Kernkugel durch eine Art von Kollaps, der eintritt, wenn ein beträchtlicher Teil ihres Inhalts in das Plasma abgegeben wurde. Ist die

In der Zirbel von jüngeren Kindern sind normalerweise Kern-einschlüsse nicht zu beobachten. Der Übertritt der Kernkugelbestandteile in das Plasma findet erst vom 8. Lebensjahr an statt, erreicht seinen Höhepunkt mit dem 14. Lebensjahr (KRABBE). Die Kernkugelzahl fand v. VOLKMANN wechselnd, meint aber eher eine Zunahme an Kerneinschlüssen mit dem Lebensalter behaupten zu dürfen.

Ob man nun dem Vorgange der Kernexkretion einen sekretorischen Charakter beimessen darf, ist noch fraglich. Doch in Analogie mit wahrscheinlich sekretorischen Prozessen, wie sie an manchen Zellen wahrzunehmen sind, könnte die Kernexkretion der morphologische Ausdruck einer Sekretion sein. Die Frage nach dem Wesen und der Bedeutung der Kernkugeln in der Zirbeldrüse des Menschen mußte bei geeigneter Fixierung und mit besonderen Tinktionsmethoden nochmals nachgeprüft werden.

v. VOLKMANN hat solche Untersuchungen in meinem Institut angestellt, und es haben sich dabei folgende wichtige Feststellungen ergeben:

Die Kernkugeln entstehen primär im Kern und entleeren ihren Inhalt ins Protoplasma, sie finden sich unter den Parenchymzellen der Zirbeldrüse nur in den Pinealzellen, nicht in Gliazellen, der Vorgang der Kernkugelausstoßung, von KRABBE als Kernexkretion bezeichnet, erfolgt nicht durch eine Zerreißung der Kernmembran. Diese löst sich vielmehr dort auf, wo sie die Kernkugel berührt. v. VOLKMANN unterscheidet folgende Stadien bei dem Prozesse der Kernexkretion. Zuerst tritt die Kernkugel mit dem Plasma „eben in Kontakt“, ohne schon Veränderungen zu zeigen. Dann eröffnet sich die Kugel breit, die Eröffnungsstelle ist schwach, der Grund der Kugel intensiv gefärbt (Pyronin). Nun faltet sich die Kernkugel durch eine Art von Kollaps, der eintritt, wenn ein beträchtlicher Teil ihres Inhalts in das Plasma abgegeben wurde. Ist die

Kernkugel noch völlig geschlossen, so sieht man nie Kollapsformen oben erwähneter Art. v. VOLKMANN konnte auch beobachten, daß der Inhalt zweier getrennter Kernkugeln durch eine gemeinsame Öffnung der Kernmembran in das Plasma gelangen kann.

Die morphologischen Einzelheiten der „Kernexkretion“, wie sie v. VOLKMANN feststellte, lassen sich an den Abbildungen (6, 7, 8, 9), die ich aus seiner Arbeit einfüge, deutlich erkennen.

Alle diese Erscheinungen, besonders aber das Zusammenfallen der Kernkugel, wenn sich ihr Inhalt entleert, lassen sich nur im Sinne eines karyofugal gerichteten Vorganges (KRABBE, v. VOLKMANN) erklären, und v. VOLKMANN hat meines Erachtens ausreichend bewiesen, daß ganz andere Gestaltsveränderungen an den Kernkugeln auftreten müßten, wenn sie einer Aufnahme von Plasmabestandteilen von seiten des Kerns ihre Entstehung verdankten. So scheint mir die Invaginationshypothese von ACHÚCARRO und SACRISTÁN durch die neuen Beobachtungen v. VOLKMANNs widerlegt zu sein.

Für die Bedeutung der Zirbel als Inkretorgan ist dies natürlich wichtig, weil ein karyofugaler Prozeß weit eher als ein sekretorischer Vorgang angesprochen werden kann als ein karyopetaler. Die Zahl der Kernkugeln in den Pinealzellen ist unabhängig von regressiven Erscheinungen am Zirbelparenchym. Auch dies spricht für einen aktiven, auf eine besondere Zellfunktion hinweisenden Vorgang.

Es war nötig, auf die durch KRABBE bekannt gewordene, von v. VOLKMANN näher studierte Kernexkretion einzugehen, weil diese an den fortsatzlosen Zellen — den Pinealzellen KRABBES — besonders deutlich ist und für die Ableitung bestimmter Zirbelhyperplasien und Zirbelgeschwülste von den Parenchymzellen von entscheidendem Werte ist.

Wir sind dadurch jedenfalls in die Lage versetzt, die nahe histogenetische Beziehung von Geschwulstzellen, zu den fortsatzlosen Zellen oder den Zellen der Randflechte wahrscheinlich zu machen.

Außerdem ist es aber auch v. VOLKMANN möglich geworden, mit der BENDASCHEN Mitochondrienfärbung, mit der EISENHÄMATOXYLINLÖSUNG HEIDENHAINs



Abb. 8. Material und Technik wie Abb. 6. In der Mitte des Kerns der Nukleolus. Oberhalb 2 Kernkugeln in Entleerung. Inhalt der linken als kreuzförmiges Bröckel ausgefällt. Die rechte Kugel bereits kollabiert. Zwischen beiden eine nur sehr dünne Scheidewand von Kernsubstanz. Sehr deutlich der Unterschied zwischen dem dunkler gefärbten, deutlicher „granulierten“ Plasma vor den Kernkugeln und dem hellen, an der abgewendeten Seite des Kerns. (Photogramm nach Zeichnung. Vergr. etwa 3200.)

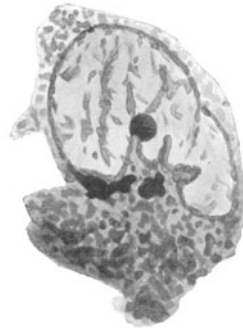


Abb. 9. Material und Technik wie Abb. 6. Gekerbter und gefalteter Kern, in ihm der Nukleolus. In der Kerbe und an ihrer linken Begrenzung 2 tiefrote Bröckel. Das ganze Plasma ziemlich gerötet und „granuliert“, außer einem Teil des Saumes rechts oberhalb des Kerns. (Photogramm nach Zeichnung. Vergr. etwa 3200.)

mit der ALTMANNschen Färbung (nach Fixierung in Kalium-Bichromat-Osmiumsäure) in den Pinealzellen 0,7—0,10 Mikron große „drehrunde“, nie unregelmäßig oder zackig gestaltete Granula im Plasma nachzuweisen.

Mit Gliosomen oder Neurosomen, die sich mit Säurefuchsin-Lichtgrün rot färben (SPIELMEYER) können die geschilderten Granula nicht verwechselt werden. Bis zu 35 Exemplaren sind zuweilen in einer Pinealzelle anzutreffen. Es muß sich hier um echte Sekretgranula handeln, denn sie unterscheiden sich bezüglich ihrer Färbung von Kern und Kernbestandteilen, wie vom „übrigen“ Protoplasma.

Wie schon gesagt, finden sich Sekretgranula nur in den Parenchymzellen der Zirbel, neben ihnen können in der gleichen Zelle noch Kernkugeln, Kernexkretionsprozesse vorkommen. Die beiden Erscheinungen sind unabhängig voneinander (Abb. 10).

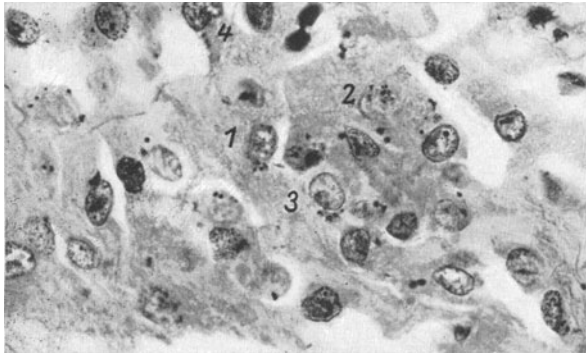


Abb. 10. Bendafixierung. Alizarin-Eisenhämatoxylin. 37jähriger Mann. Stelle mit etwas spärlichen Granulis. Zu den mit 1, 2 und 3 bezeichneten Kernen gehören etwas größere Granulagruppen. Verschiedentlich paarweise Lagerung. Bei 4 eine kurze Kette von 3 Granulis (nicht scharf eingestellt). Links 2 Gliafasern. Mikrophotogramm. (Vergr. etwa 650.)

Durch diesen Nachweis echter Sekretgranula in den eigentlichen Zirbelzellen des Menschen ist eine weitere morphologische Grundlage dafür geschaffen worden, daß der Zirbel wenigstens teilweise Drüsenfunktion zukommt.

Wenn auch in den Ursprungszellen der Randflechte Kerneinschlüsse (WALTER, v. VOLKMANN) wie Sekretgranula (v. VOLKMANN) gefunden werden, so spricht dies nicht gegen den Drüsenzellencharakter der fortsatzlosen Zellen (KRABBE Pinealzellen). Ich nehme hier vielmehr nur zwei von den Gliazellen verschiedene Entwicklungsrichtungen der ursprünglichen epithelialen Zirbelstammform an.

Die beiden resultierenden Zelltypen können aber funktionell doch different sein.

Dafür, daß die Kernkugeln in beiden Zellformen wohl deren histogenetische Verwandtschaft, nicht aber funktionelle Identität lehren können, läßt sich auch der von KRABBE erbrachte Nachweis von Kerneinschlüssen im Ependymepithel des Recessus pinealis anführen. Die Versuche Sekretwege in der Epiphyse nachzuweisen (LOEWY) können als nicht gelungen bezeichnet werden.

Ich halte für die letztbeschriebenen fortsatzlosen Zellen der Zirbel den von KRABBE vorgeschlagenen Namen Pinealzellen sehr zweckmäßig, er setzt bei unserer heutigen, noch geringen Kenntnis über die Funktion der Epiphyse weniger voraus als die Bezeichnung Drüsenzellen.

Bisweilen liegen im Stroma der Zirbel auch einige Plasmazellen und Lymphozyten. Häufiger sind Mastzellen mit groben Granulis (vgl. Abb. 4). Diese oft perivaskulär gelegenen Elemente (COSTANTINI) spricht KRABBE für identisch an mit den von URECHIA und GALASESCU erwähnten paravaskulären „azidophilen“ Zellen.

Schon oben gedachte ich der mäßigen Zunahme des Zirbelstromas im höheren Alter. Gehen auch gleichzeitig eigentliche Parenchymzellen unter, so ist es doch unrichtig zu glauben, daß mit der Pubertät ein erheblicher Parenchymchwund erfolgt, daß im Greisenalter überhaupt Pinealzellen nicht mehr vorhanden wären.

Die Lehre ist unhaltbar, daß die Epiphyse eine Involution erfährt, die gleichbedeutend wäre einer Einstellung der Organfunktion. Auf diesen Punkt wird noch zurückzukommen sein. Hinweisen möchte ich schließlich auf das im Konarium vorhandene Pigment und auf die reichlichen Kalkablagerungen.

In vielen untersuchten Drüsen habe ich nennenswerte Mengen eines hämatogenen Pigments auch im höheren Alter nicht gefunden, das gleiche erwähnt SCHLESINGER. Pathologisch veränderte Epiphysen dürfen natürlich hier nicht in Betracht gezogen werden. Bei ausgedehnter Hämochromatose war der Gehalt an Fe-haltigem Pigment der Zirbel relativ nicht so groß wie in anderen Organen. Ein eisenfreies Pigment scheint in Tierepiphysen reichlicher vorzukommen, vor allem bei den Einhufern (UEMURA). FLESCHE fand in der Pferdezirbel „Pigmentdrüsen“, durch welche die dunkelbraune Farbe des Organs verursacht wäre. Frei im Gewebe in Bindegewebszellen, auch im Parenchymzellen wurde Pigment gesehen (DIMITROWA). Nach einigen orientierenden eigenen Untersuchungen handelt es sich um ein fetthaltiges Abnutzungspigment. Jüngst hat LIGNAC in der Zirbel zwei Arten von Pigment beschrieben, ein hellgelbes, dem Lipofuszin nahestehendes in Gliazellen und Pinealzellen und einen dunklen, dem Hautpigment nahestehenden Farbstoff der aus den pyroninophilen Bestandteilen der Kernkugeln entstehen soll. Ob in der Zirbel auch Melanin vorkommt, wird nirgends erörtert. Auf Grund der Histogenese der Zirbelzellen wäre ein melanotisches Pigment in diesen schon erklärlich, sind doch auch melanotische Gliome bekannt geworden. Mit der Dopareaktion konnte ich in den Zirbelzellen allerdings keine sich schwärzenden Gebilde nachweisen. Danach würden Körper mit reduzierender (HEUDORFER) Eigenschaft fehlen. MARINESCO erwähnt das reichliche Vorkommen von Oxydasen in der Zirbel.

B. Kalkkonkremente.

finden sich so überaus regelmäßig selbst in der Epiphyse Jugendlicher, daß sie als geradezu etwas Physiologisches betrachtet werden dürfen. Bekannt sind die Kalkablagerungen unter dem Namen *Acervulus*. Sie zeigen eine konzentrische Schichtung, erreichen häufig solche Größe, daß sie mit bloßem Auge wahrgenommen werden können (Abb. 11). Diese Konkreme setzen sich zusammen aus kohlsäurem Kalk, aus Kalziumphosphat und Magnesiumphosphat (KRAUSE).

DIMITROWA läßt den Verkalkungsvorgang vom Zellkern ausgehen, hier treten die allerersten Kalkabscheidungen auf, auch andere Autoren sprechen sich für den intrazellulären Beginn aus. Nach Entfernung des Kalkes durch Säuren bleibt ein organisches Gerüst zurück. In der Zirbeldrüse finden sich reichlich Kalksalze. Durch gleichzeitige Ausfällung von Kristalloiden und Kolloiden entstehen die Konkreme von konzentrischer Struktur, die nach LIGNAC zu den Sphärolithen zu zählen sind.

Durch appositionelles Wachstum gewinnen diese Pinealsphärolithen an Größe, und sind verschieden von den Corpora arenacea, welche im Plexus und in den Bindegewebssepten der Zirbel vorkommen.

Außerdem verkalken bisweilen hyalin entartete Bindegewebsfasern des Stromas, besonders in den großen Septen (LORD). Die hyaline Veränderung des Bindegewebes ist in der Zirbel etwas recht häufiges. UEMURA nennt auch noch Kalkabscheidungen in der Gefäßwand, die aber kaum etwas für die Zirbel besonderes darstellen dürften. Die Kalkabscheidungen sind in der Zirbel in wechselnden Mengen vorhanden, man trifft sie, wie gesagt, schon bei jungen Individuen an, es ist aber richtig, daß mit dem Alter die Menge der Konkreme zunimmt (WENZEL).

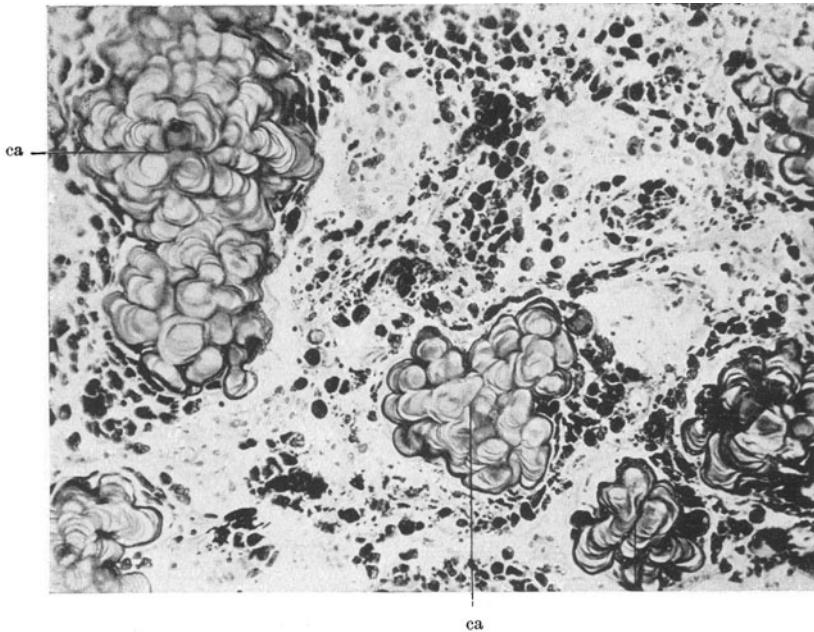


Abb. 11. Zahlreicher Acervulus (ca) mit deutlicher Schichtung, aus der Zirbeldrüse eines 42jährigen Mannes (4181). Mikrophotogramm. (Zeiß Obj. 16 mm, Ok. 4. Vergr. 140fach.)

Die Kalkablagerung mag mit einem Zelluntergang in der Zirbel in einem gewissen Zusammenhang stehen, sie hat keine Beziehung zu dem Prozeß der Kernexkretion, zu dem Auftreten der Kernkugeln.

III. Die sog. Involution,

welche die Glandula pinealis physiologischerweise erfahren soll, wurde oben kurz berührt.

Eine gewisse Zunahme des Bindegewebes im höheren Alter, eine Einbuße an Zirbelparenchym werden von allen Untersuchern zugegeben. Besser würde man meines Erachtens nur von Altersveränderungen des Organs reden. Es gibt aber keine Altersatrophie des Organs (SCHLESINGER), bei welcher alle Gewebsbestandteile der Drüse völlig untergehen. ASKANAZY erklärt die Stroma-zunahme im höheren Alter mit einem durch die Lage der Zirbel gegebenen „mechanistischen Effekt“.

Histologisch ist bei der Involution eine Zunahme der Bindegewebssepten wie der peri- und interalveolären Fasern zu beobachten, welche nicht selten auch noch hyalin entarten. Auch die faserige Glia wird etwas reichlicher. Geschieht dies zwar auf Kosten des Parenchyms, so bleiben doch bis ins 7. und 8. Jahrzehnt hinein nicht zu vernachlässigende Anteile an Zirbelzellen erhalten (SCHLESINGER, UEMURA, BERBLINGER). SCHLESINGER unterscheidet 4 allerdings ineinander übergehende Formen von Altersveränderungen. 1. Bindegewebige Veränderung mit pseudoalveolärem Bau. 2. Hyaline Degeneration mit Homogenisation. 3. Fleckweise gliöse Degeneration mit Zystenbildung. 4. Die Kalkatrophie.

Es ist hier einzufügen, daß in der vermehrten Glia durch Erweichung und Verflüssigung Zysten entstehen können. Die Genese der Zysten in der Zirbel ist aber eine nicht einheitliche, es gibt, was später noch ausgeführt wird, fraglos Zysten, die auf eine andere Weise zustande kommen. Ich habe daher die Zysten absichtlich nicht unter die Vorgänge der Involution des Organs gezählt.

UEMURA hat den Versuch unternommen, für die einzelnen Lebensalter typische Strukturbilder der Epiphyse aufzustellen. Nämlich: die embryonale Form mit einem Drüsenparenchym mit 2 gut differenzierbaren Kernarten, strangartiger Anordnung des Parenchyms, mit von Kapillaren durchsetztem Bindegewebe.

Die jugendliche Form zeigt sehr dicht aneinanderliegende Drüsenzellen, so daß ihr Bild an „lymphadenoides“ Gewebe erinnert. Massige Verkalkung mit mäßigen Bindegewebsmengen, ein reichliches, stark funktionierendes Parenchym kennzeichnet die Pubertätsform. Beim Erwachsenen ist das Parenchym ebenfalls gut erhalten, Bindegewebsgehalt und Verkalkung sind stärker. Im Greisenalter sind Bindegewebiszunahme und Kalkablagerung sehr ausgesprochen, aber man stößt immer noch auf Parenchymzellen.

Als Ergebnis aus diesen Befunden läßt sich zusammenfassen, daß erhebliche Parenchymteile stets erhalten bleiben, besonders ist zu betonen, daß auch dann noch an den Pinealzellen der Vorgang der Kernexkretion zu sehen ist.

Diese histologischen Befunde widersprechen deutlich einer früher verbreiteten Anschauung, es würde die Zirbeldrüse nach der Pubertät ihre Funktion einstellen. UEMURA nahm an, daß involutive Prozesse schon im Kindesalter in der Zirbel auftreten, eine Auffassung, der KRABBE auf Grund seiner histologischen Untersuchungen widersprach.

Auch das Verhalten des Epiphysengewichts in den einzelnen Dezennien lehrt, daß einer solchen Ansicht jede Grundlage fehlt.

A. Als Mittelwert des Zirbelgewichtes

berechnete ich (1920) auf Grund von Wägungen von 139 Drüsen — 78 von männlichen, 61 von weiblichen Individuen, die im Alter von 1 bis 81 Jahren standen — für das männliche Geschlecht 0,1565 g, für das weibliche 0,1575. Die entsprechenden Zahlen UEMURAS sind 0,160 und 0,151 g. Er fand als mittleres Epiphysengewicht für beide Geschlechter zusammen 0,157 g, einen Wert, der mit dem von mir an einem fast doppelt so großen Material ermittelten völlig übereinstimmt (0,157). Ein auffällig hohes mittleres Zirbelgewicht mit 0,22 g gibt CUTORE für den Menschen an. Die Zirbelgewichte in den einzelnen Dezennien

sind in folgender, von mir früher mitgeteilten Tabelle zusammengefaßt. Ich habe die entsprechenden Zahlenwerte UEMURAS ebenfalls beigelegt.

Tabelle 1.

De- zennium	in g		Durchschnitts- gewicht für beide Geschlechter	Zahl d. Fälle BERBLINGER	nach UEMURA	Zahl d. Fälle UEMURAS
	männl.	weibl.				
1—10	0,110	0,164	0,137	16	0,136	5
11—20	0,162	0,162	0,162	26	0,158	9
21—30	0,166	0,158	0,162	22	0,146	7
31—40	0,203	0,175	0,189	21	0,145	7
41—50	0,178	0,101 (0,250) ¹⁾	0,139 (0,214) ¹⁾	13	0,209	8
51—60	0,162	0,214	0,188	25	0,159	5
61—70	0,147	0,200	0,173	12	0,215	7
71—80	0,116	0,123	0,116	4	0,129	17
81—90	—	—	—	keine	0,1361	6
			zusammen	139	—	71

davon vergleichbar 65 Fälle.

Der wirkliche Gewichtswert an Zirbelparenchym wird bei den Wägungen verdeckt durch die wechselnden Kalkmengen des Organs. Wenn nun das Zirbelgewicht durchschnittlich bis ins 5. und 6. Jahrzehnt hinein noch höher ist, als im 1. Dezennium, in welchem die erwähnte Involution schon einsetzen soll, so könnte dies von dem größeren Kalkgehalt abhängig sein. Und doch dürfte schwerlich dieser allein die Gewichtszunahme ausmachen. Im 8. und 9. Dezennium verringert sich die Menge des Acervulus nicht gegenüber den vorangegangenen Jahrzehnten, das Epiphysengewicht sinkt aber. Für das männliche Geschlecht fand ich einen bei graphischer Darstellung recht gesetzmäßigen Verlauf des Organgewichts. Ich füge eine der Kurven aus meiner früheren Mitteilung zu dieser Frage hier ein, die einen Anstieg bis zum 4. Dezennium, dann eine allmähliche Senkung zeigt (vgl. Kurve Abb. 12). Für das weibliche Geschlecht fällt das Maximum an Gewicht in das 6. Jahrzehnt, nach UEMURA in das 5. Dezennium²⁾.

Da aber die Zirbelfunktion gerade mit dem Eintritt der Sexualreife in kausalen Zusammenhang gebracht worden ist, lag es nahe, was UEMURA nicht tat, auch das Verhalten des Zirbelgewichtes vom Eintritt der Pubertät bis zum Beginn des 2. Dezenniums gesondert zu betrachten. Es steigt das Epiphysengewicht beim Mann vom 16. bis 20. Lebensjahr von 0,110 g auf 0,167 g, bleibt beim

¹⁾ Vgl. BERBLINGER 1920. Berechnet nach UEMURA.

²⁾ Anmerkung: UEMURA gelangte zu seinen Zahlen an einem Material von 71 Fällen, Individuen, die im Alter von 4—89 Jahren standen. Darunter befinden sich 39 Frauen, 32 Männer.

Das durchschnittliche Alter beträgt bei den weiblichen Individuen 54,4 Jahre, bei den männlichen 42,2.

An meinem Material betrug das durchschnittliche Lebensalter der Männer 38, das der Frauen 32 Jahre — 78 Männer, 61 Frauen — im Alter von 1 bis 81 Jahren stehend. Kinder unter einem Jahre habe ich absichtlich aus dem für die Berechnung verwerteten Material ausgeschaltet, weil die Metamorphose der Zirbel erst mit Beginn des ersten Lebensjahres abgeschlossen ist.

Zirbeldrüsen mit einem Gewicht von 0,4 und mehr habe ich ebenso wie UEMURA als pathologisch verändert angesprochen und unberücksichtigt bei der Zahlenbestimmung gelassen. In den Tabellen meiner früheren Publikation finden sich alle näheren Angaben, es sei auf diese verwiesen.

Übrigens erwägt UEMURA auch die Möglichkeit, daß seine Zahlenwerte von denen anderer Autoren abweichen könnten, weil er die Organwägungen an Leichen einer Kropfgegend vorgenommen hat.

Weibe während dieser Zeit ungefähr gleich (0,165—0,160 g); in der Phase der Geschlechtstätigkeit vom 16. bis 60. Lebensjahre beträgt beim Manne das Zirbelgewicht 0,175 g durchschnittlich, geht für die Zeit vom 61. bis 81. Jahr auf 0,131 g zurück. Für die Frau fand ich für diese Lebensperiode ein ähnliches Verhalten (l. c.)¹⁾.

Das Ergebnis der Wägungen will ich keineswegs überschätzen, immerhin geht es ziemlich parallel den histologischen Bildern der Glandula pinealis und lehrt jedenfalls, daß die im Greisenalter eintretende Gewichtsreduktion auf Kosten an Parenchym erfolgt. Das bedeutet, wie oben erörtert, keinen ausgedehnten Parenchymchwund. Damit stimmt gut überein, daß bei höheren Säugetieren (Ziegen) nach TRAUTMANN keine bemerkenswerte Involution der Epiphyse vorkommt, welche dieser Autor irrtümlich für den Menschen annimmt.

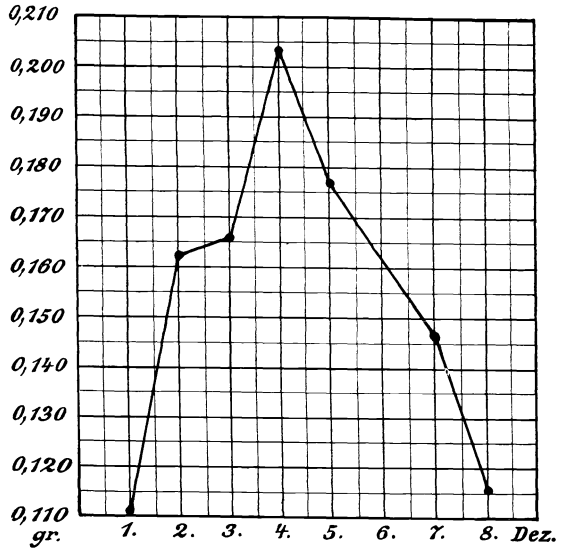


Abb. 12. Zirbelgewicht des Mannes in den einzelnen Dezennien.

Es bewegt sich beiläufig bemerkt das Zirbelgewicht nicht einfach übereinstimmend mit dem Hirngewicht und Körpergewicht. Schon oben erwähnte ich die geringe Größe der Epiphyse des Elefanten. CUTORE hat für den Menschen wie für einige Tiere das Verhältnis von Zirbelgewicht und Hirngewicht berechnet, ich lasse seine tabellarische Zusammenstellung hier folgen.

B. Zirbeldrüsengewicht zu Hirngewicht und Hypophysengewicht.

Tabelle 2.

Tabelle der Hirn- und Zirbelgewichte bei verschiedenen Säugetieren nach CUTORE.

Hirngewicht g	Zirbelgewicht g	Verhältnis des 100fachen Zirbelgewichts zum Hirn- gewicht
Rind	480	0,350
Schwein	140	0,040
Ziege	119,80	0,075
Pferd	512	0,440
Esel	420	0,520
Maulesel	430	0,860
Kaninchen	8,40	0,010
Ratte	1,86	0,002
Hund	85,20	0,080
Mensch	1300	0,220

¹⁾ Anmerkung: In einer großen Zahl von Zirbeldrüsen aus dem Jenaer Material habe ich ebenfalls als mittleres Epiphysengewicht wieder 0,157 g gefunden.

Wirklich gesetzmäßige Beziehungen zwischen den Gewichtswerten von Hypophyse und Epiphyse scheinen nicht zu bestehen. UEMURA betont allerdings, daß bis zum 30. Lebensjahr einem hohen Hypophysengewicht hohe Werte für das Gewicht der Zirbel entsprechen. An einem freilich nicht sehr großen Material hat v. VOLKMANN das Verhältnis von Zirbelgewicht zu Hypophysengewicht wie folgt berechnet.

Tabelle 3. Zusammenstellung nach v. VOLKMANN.

Männliches Geschlecht:	vor der Pubertät 1 : 3,74	} Verhältnis: Zirbelgewicht zu Hypophysengewicht.
	nach der Pubertät 1 : 3,88	
Weibliches Geschlecht:	vor der Pubertät 1 : 4,65	
Nullipara wie Multiparae ¹⁾	nach der Pubertät 1 : 4,58	

IV. Physiologie der Glandula pinealis.

Deuten nicht zu vernachlässigende Feststellungen morphologischer Art auf ein Fortbestehen der Zirbelfunktion hin weit über die Pubertät hinaus, so drängt sich die Frage auf, welche physiologische Aufgabe dem Organ überhaupt zugeschrieben werden kann.

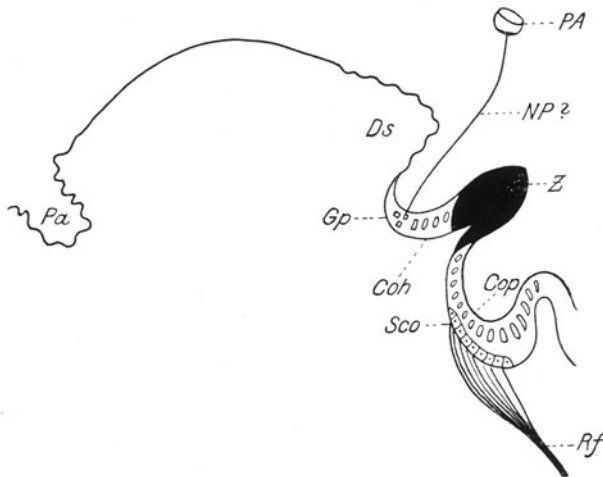


Abb. 13. Schematische Darstellung der Parietalorgane nach O. MARBURG (1920, S. 3)
Coh Commissura habenularum, Cop Commissura posterior, Ds Dorsalsack, Gp Ganglion parietale, NP? Nervus parietalis (Rudiment), PA Parietalalage, Pa Paraphyse, Rf Reissnerscher Faden, SCO Subcommissuralorgan.

Aus geschichtlichen Gründen gehört an die Spitze dieser Betrachtung die Hypothese von DESCARTES, welcher die Seelentätigkeit in dieses Organ verlegte (vgl. SAINTON und DAGNAN-BOUVERET).

Einer eingehenden vergleichend-anatomischen Untersuchung hat STUDNIČKA die Parietalorgane unterworfen, als Ausstülpungen des Zwischenhirndaches die Paraphyse, den Dorsalsack, die Parietalalage — von LEYDIG zuerst unter dem Stirnleck festgestellt — und die Zirbel unterscheiden gelehrt. Rudimente dieser Teile haben sich bei Säugetierembryonen ebenfalls nach-

¹⁾ Da mehrfach die Anamnese nicht ausreichte, konnten Nulliparae und Multiparae bei der Berechnung nicht getrennt werden. Dies beeinträchtigt natürlich die für das weibliche Geschlecht gefundene Verhältniszahl.

weisen lassen, als konstantes Gebilde die Zirbel. O. MARBURG identifiziert den Recessus suprapinealis mit dem Dorsalsack (Abb. 13). Hatte er schon früher Reste des Nervus parietalis gefunden, so wurden von ihm weiter die verschiedensten Säugetiergehirne (54 verschiedene Ordnungen) auf das Vorhandensein der Zirbel durchmustert und mit wenigen Ausnahmen dem Zirbelparenchym gleichwertige Zellkomplexe nachgewiesen. Regelmäßig festgestellt wurde ein durch flimmerndes Zylinderepithel gekennzeichnete Bezirk am Schaltstück

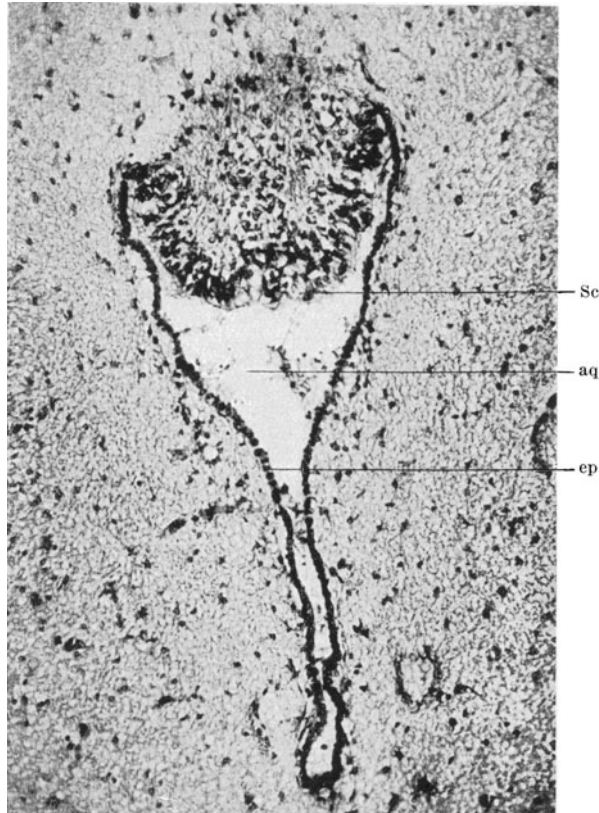


Abb. 14. Subkommissuralorgan vom Meerschweinchen (4168) (Sc). aq Aquaeductus Sylvii. ep Ependymepithel. Mikrophotogramm. Zeiß Obj. 16 mm, Oc. 4. (Vergr. 110fach. Eigenes Präparat.)

der hinteren Kommissur, das sog. subkommissurale Organ. Es liegt dieses an dem vordersten Abschnitt der oberen Wand des Aquaeductus Sylvii (BAUR-JOKL). Ist auch die physiologische Dignität des Subkommissuralorgans noch unklar, so weist seine Struktur doch auf eine wahrscheinlich sekretorische Funktion hin. Die eingefügte Abbildung (S. 699) zeigt Lage und Aufbau des Subkommissuralorgans bei *Cavia cobaya*, das vielleicht ähnliche Leistungen verrichtet, wie sie als Teilfunktionen der Zirbel angenommen werden (Abb. 14).

Mehrere Theorien über die Aufgabe der Zirbeldrüse lauten ja dahin, daß das Organ die Verteilung des Liquor cerebrospinalis regeln soll. So hat KRABBE die Epiphyse auch als ein perzeptives Organ erklärt für die Liquorzirkulation, und die Liquorbildung.

Die Lagebeziehung der Epiphyse zur Tela choroidea und zum Plexus (WALTER), wie der Nachweis von der Zirbel zur Vena magna verlaufender Nerven (KOLMER und LÖWY) endlich die Darstellung der Randgeflechte und ihre noch zu erörternde Veränderung bei intrakranieller Drucksteigerung und „allgemeinen Störungen der Blutzirkulation“ führten die genannten Forscher dahin, in der Glandula pinealis ein den intrakraniellen Butumlauf regulierendes (WALTER), die Liquorsekretion beeinflussendes Organ zu erblicken.

KOLMER und LÖWY stellen diese Hypothese auf für die Zirbel der Ratte. Vielleicht wäre sie auch für andere Säugetiere gültig. Die vergleichende Anatomie legt es nahe eine verschiedene Funktion des Corpus pineale für die einzelnen Tierarten zu vermuten. So besteht bei den Carnivoren die kleine Epiphyse fast nur aus Pinealzellen (KRABBE), beim Schaf wie schon erwähnt fast nur aus Neuroglia. Beim Gürteltier (*Dasypus*) will BROMAN (cit. nach KRABBE) ein in der Schnauze gelegenes, der Zirbel ähnliches Gebilde gefunden haben. WALTERS oben genannte Ansicht stützt sich auf beim Menschen erhobene, histologische Befunde.

Den physiologischen Zusammenhang denkt sich WALTER derart, daß zunächst Druckschwankungen im Bereich des 3. Ventrikels auf sich die Epiphyse und die Tela choroidea übertragen. Von dieser treten Gefäße und mit ihnen „sympathische Nervenfasern“ (WALTER) in die Epiphyse ein. Der spezifische Reiz würde wahrscheinlich durch das Gefäßsystem den Randgeflechten, damit den Parenchymzellen und von hier auf dem Wege der erwähnten Nerven, vielleicht auch durch die Kommissurenfasern dem Plexus und dessen Gefäßen zu- geleitet.

Daß seine Ansichten wesentlich theoretische sind, dessen ist sich WALTER bewußt; da er nur eine Art von Parenchymzellen, nämlich die Ursprungszellen der Randgeflechte kennt, so lehnt WALTER jede Funktion der Zirbel im Sinne einer endokrinen Drüse ab. Über die Berechtigung hierzu wird später noch die Rede sein.

Für den Ausgleich der Druckschwankungen des Liquors möchte MARBURG dem vorhin genannten Subkommissuralorgan eine besondere Aufgabe zuschreiben. Es ist bei allen Tieren vorhanden (BAUR-JOKL), während das Konarium bei denjenigen fehlt oder nur kümmerlich entwickelt ist, deren Integument starke Verhornung, eine äußerst „geringe vaskuläre Empfindlichkeit zeigt“. Es vermutet daher MARBURG, es könnte die Zirbel von Einfluß sein auf das Vasomotorensystem, besonders auf die Hautgefäße. So wäre also dem unscheinbaren Organ, als welches uns die Epiphyse erscheint, möglicherweise eine Aufgabe bei der Wärmeregulation zuzuschreiben.

Die physiologischen Wirkungen der Zirbeldrüsenextrakte näher zu besprechen, führt von dem eigentlichen Thema zu weit ab.

Ich verweise nur auf die Experimente von DIXON und HALLIBURTON, KIDD, JORDAN und EYSTER, wie L. FRÄNKEL, welche nach Injektion von Epiglandol eine Dilatation der Kopfgefäße (FRÄNKEL), der Darmgefäße (JORDAN, EYSTER), eine Abnahme des Milzvolumens (OTT und SCOTT) ergaben. BATELLI und STERN injizierten Epiphysenextrakt unmittelbar in die Seitenventrikel und beobachteten neben einer allgemeinen pressorischen Wirkung Auftreten von Schlafsucht.

Erwähnen möchte ich die galaktogoge Wirkung des Pineal- extraktes (MACKENZIE), die an laktierenden Ziegen konstatiert worden ist (OTT und SCOTT). Daraus schon den Schluß zu ziehen, daß die Zirbel auch einen Einfluß auf das weibliche Genitalsystem habe, finde ich nicht be- rechtigt¹⁾. Wissen wir doch, daß den allerverschiedensten Organextrakten

¹⁾ Eine Beziehung der Zirbeldrüse zu den weiblichen Genitalien wird damit an und für sich nicht in Abrede gestellt.

in freilich wechselnder Stärke eine milchtreibende Wirkung zukommt (ASCHNER und GRIGORIU, O. FELLNER, BERBLINGER), bei laktierenden Tieren kann es sich sehr wohl um eine Leistungssteigerung der Zellen durch körperfremdes Eiweiß handeln, ohne daß eine spezifische Hormonwirkung vorzuliegen braucht.

Damit kommen wir zur Erörterung derjenigen Versuche, welche auf den Beweis für eine inkretorische Funktion der Zirbeldrüse hinzielen.

Bei Epiphysentumoren des Menschen konnte mehrfach eine Adipositas beobachtet werden. (Fall KNY, 32jähr. Mann; KÖNIG, 45jähr. Mann; DALY, 23jähr. Mann; MARBURG, 9jähr. Mädchen; LUCE, 9jähr. Mädchen; LÖWENTHAL, 23jähr. Soldat; LÖHLEIN, 15jähr. Mann; RORSCHACH, 27jähr. Mann.) Auch APERT und PORAK fanden bei einer Fettsüchtigen eine Zirbelgeschwulst. MARBURG hat nun die Adipositas auf eine gesteigerte Funktion der Glandula pinealis zurückführen wollen¹⁾, wie sie ja gewissen, den sog. zusammengesetzten Neubildungen der Zirbel eigen sein könnte, hat aber auch andere Möglichkeiten der Entstehung der Fettsucht zugelassen. Wer Hirntumoren der verschiedensten Art in größerer Zahl zu sezieren Gelegenheit hatte, dem wird der oft gute Ernährungszustand, insbesondere der mitunter reichliche Panniculus adiposus dabei bekannt sein. Ob nun ganz allgemein bei intrakranieller Drucksteigerung die Schädigung eines am Boden des Dienzephalon gelegenen Stoffwechselzentrums (ERDHEIM, ASCHNER, LESCHKE) oder die Fernwirkung auf den Hirnanhang zur Adipositas führt, kann heute meines Erachtens erst Gegenstand der Erörterung sein.

Daß schwere Veränderung der Neurohypophyse nicht die genitale Dystrophie erzeugt, habe ich an anderer Stelle darzulegen mich bemüht, und LUCE hat nach mir ebenfalls die neurohypophysäre Genese der Adipositas abgelehnt. Neue, 1923 mitgeteilte Beobachtungen, z. B. solche von totaler Verkäsung der Neurohypophyse wie des Trichters und der hinter ihm liegenden Bezirke bei nicht stark generalisierter Tuberkulose bestärken mich in der seinerzeit gewonnenen Ansicht. Ich kann mich daher der Deutung LÖHLEINS für die Adipositas bei dem von ihm kurz mitgeteilten Zirbelteratom nicht anschließen²⁾, ebensowenig aber vermag ich die Suprematie eines Stoffwechselzentrums, zentralsympathischen Ursprungs (LUCE) für die von mir gemachten Beobachtungen anzuerkennen.

Fütterungsversuche mit Zirbeldrüsensubstanz haben weiterhin einen Einfluß derselben auf den Fettumsatz ergeben. MARBURG erwähnt eigene Erfahrungen bei Patienten, die Epiglandol erhalten hatten.

Nach dem Vorschlage KIDDS die Wirkung der Zirbelsubstanz junger Tiere im Experiment zu prüfen, nahm MC. CORD an Hunden, Meerschweinchen und Hühnern sehr ausgedehnte Versuche nach dieser Richtung hin vor.

Ihr Ergebnis läßt sich dahin kurz zusammenfassen, daß mit Zirbeldrüsen-tabletten (kleine Mengen!) gefütterte Tiere erheblich rascher an Gewicht zunehmen als die Kontrolltiere und männliche wieder weit mehr als weibliche. An dieser beschleunigten Entwicklung sind auch die Keimdrüsen beteiligt, (Precocious sexual development). Mit Pinealsubstanz vorbehandelte Meerschweinchen zeigen eine größere Fruchtbarkeit. Auch BERKELEY stellte an mit Zirbeldrüsen gefütterten Katzen schnelleres Wachstum fest. Ein Einfluß der Zirbel auf den Stoffumsatz ist danach wahrscheinlich. Es könnte aber wohl erwogen werden, ob die schnellere Reifung der Keimdrüsen nicht nur Teilsymptom des allgemeinen rascheren Wachstums ist. Die Versuchsergebnisse von GROEBBEL und KÜHN scheinen darauf hinzuweisen. Sie konstatierten ein rascheres Wachstum der Froschlarven, wenn dem Aquariumwasser getrocknete Zirbeldrüsensubstanz

¹⁾ MARBURG deutet so auch die Fälle NOTHNAGEL, wie E. MÜLLER.

²⁾ Ich verweise auf die Bearbeitung dieses Falles durch KLAPPROTH.

(Rind) zugesetzt war, während Zusatz von Hodensubstanz (Stier) die Entwicklung der Froscharven beschleunigte. Dem widersprechend ist die Angabe der Autoren SISSON und FINNEY. Verfütterten sie jungen albinotischen Ratten über mehrere Wochen Kalbszirbeldrüsen, so blieben die Ratten kleiner als die Kontrolltiere.

Die Angaben über die Folgen der experimentellen Zirbelentfernung lauten auffallend verschieden und die Ergebnisse des Tierversuches müssen meines Erachtens vorläufig in ihrem Wert danach beurteilt werden, wie weit sie für dieselbe Art von Versuchstieren als konstant gelten dürfen.

Die ersten Experimentatoren (EXNER und BOESE, SARTESCHI 1910) hatten außerordentliche Operationsverluste. Später sah SARTESCHI bei epiphyseopriven

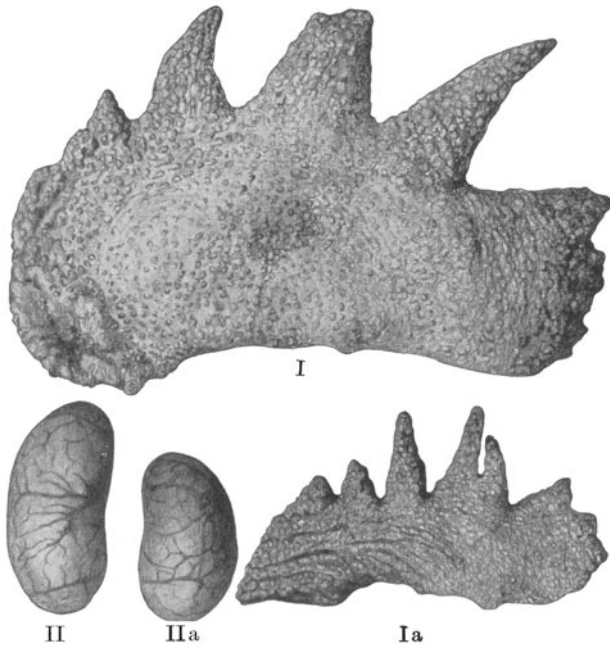


Abb. 15. Kamm (I) und Hoden (II) eines Hahns nach Exstirpation der Zirbel. Ia und IIa desgl. vom Kontrolltier (FOÀ). (Nach TRAUTMANN, Abb. 42.)

männlichen Hunden und Kaninchen überstürzte Entwicklung der Testes, auch Adipositas. Ebenfalls beschleunigte sexuelle Reifung konstatierten FOÀ wie ZOIA bei jungen Hähnen, während CRISTEA bei 12 Tieren, von 30, welche die Operation sieben Monate überlebten, eine Atrophie der Hoden gefunden zu haben angibt. Gerade die FOÀschen Versuche sind aber sehr bemerkenswert, mit ausführlichen Protokollen und Abbildungen versehen, welche den Unterschied zwischen Kontrolltieren und den epiphysenlosen Hühnern deutlich zeigen. Ich gebe von den FOÀschen Tabellen einige Zahlen gekürzt wieder (s. S. 703).

Es wurden die Kontrolltiere dem gleichen vorbereitenden Eingriff am Schädel unterzogen, die Zirbel selbst wurde nicht entfernt.

Aus FOÀs Experimenten geht hervor, daß bei jungen Hühnern eine vollständige Exstirpation der Epiphyse technisch möglich ist, die Tiere diese Operation hinreichend lange mit dem Leben überstehen. Anfänglich bleiben die jungen Hähne gegenüber den Kontrolltieren in der Entwicklung zurück,

Tabelle 4 (gekürzt nach C. Foà).

Hahn	323. Tag nach Epiphysenentfernung	Kontrolltier
	Körpergewicht 2050 g	2015 g
	Hodengewicht 22 g	13 g
	Gewicht des Kammes 88 g	50 g
Hahn	261. Tag nach Epiphysenentfernung	Kontrolltier
	Körpergewicht 1725 g	1770 g (?!)
	Hodengewicht 18 g	11 g
	Gewicht des Kammes 72 g	41 g
Hahn	325. Tag nach Epiphysenentfernung	Kontrolltier
	Körpergewicht 2125 g	2140 g
	Hodengewicht 20 g	15 g
	Gewicht des Kammes 79 g	49 g

dann aber setzt eine rasche Zunahme der Keimdrüsenentwicklung wie der Ausbildung der Geschlechtszeichen ein (sexueller Instinkt, Kamm-bildung) (Abb. 15). Bei Hennen hat die Zirbelentfernung nicht die geschilderten Folgen. Die histologische Untersuchung der übrigen endokrinen Drüsen der operierten Hühner ergab keine Abweichungen vom normalen Bau. An der Hodenhypertrophie nehmen Samenkanälchen wie Zwischengewebe teil. An männlichen Ratten wurde eine ähnliche beschleunigte Entwicklung nach Entfernung der Zirbel beobachtet, doch gleichen sich die Unterschiede in den Erscheinungen am epiphyseopriven Tier und am Kontrolltier ziemlich schnell wieder aus.

Eine stärkere Entwicklung der Zwischenzellen des Hodens fanden auch URECHIA und GRIGORIU bei Hähnen, deren Zirbel entfernt war. Die Spermiogenese scheint nicht stärker gewesen, nicht früher aufzutreten zu sein als bei den nicht operierten Tieren. Wenn die Autoren von einer freilich nur vorübergehenden Abschwächung der akzidentellen Sexuszeichen sprechen, gleichzeitig die Vermehrung der eosinophilen Epithelien der Adenohypophyse hervorheben, so kann man meines Erachtens das Gesamtergebnis nicht im Sinne der FOÀschen Versuche buchen. Eine vollkommene Bestätigung dieser kann hingegen IZAWA mitteilen und zwar fand er sowohl bei jungen epiphyseopriven Hähnen wie Hennen die prämatüre somatisch-sexuelle Entwicklung. Von 36 operierten Küken überstanden ein weibliches und vier männliche den Eingriff, die Unterschiede im Hodengewicht sind so auffallend, daß sie an dieser Stelle in tabellarischer Übersicht eingefügt werden sollen. Die Hodenhypertrophie wurde nach 182–220 Tagen nach der Zirbelentfernung gefunden. Spermatogenese und Zwischenzellen zeigten die Hoden, viele große Follikel die Ovarien.

Tabelle 5.

Zahlen nach IZAWA	Alter in Tagen	Körpergewicht	Hodengewicht
Zirbelloser Hahn	210	1820	14,30
Gleichaltes Kontrolltier	210	1200	1,49
Zirbelloser Hahn	251	1950	18,00
Gleichaltes Kontrolltier	251	1600	7,00

Somatisch-sexuelle Frühreife bei epiphyseopriven Hähnen sah auch CLEMENTE. Interessant sind die weiteren Angaben dieses Autors, daß zirbellose Hennen konzipieren können, daß die Nachkommen zirbelloser Eltern ebenfalls eine vorzeitige sexuell-somatische Entwicklung darbieten. Diese Folge tritt

auch ein, wenn der Hahn allein zirbellos ist, nicht dagegen durch die Paarung zwischen zirbellosem Weibchen und Normalmännchen.

Dieser übereinstimmende Ausfall in den Versuchen von FOÀ, ZOIA, IZAWA, CLEMENTE, denen abweichend nur die Befunde CRISTEAS sowie URECHIAS und GRIGORIU gegenüberstehen, deutet auf eine inkretorische Funktion der Glandula pinealis hin, zeigt den Einfluß des Zirbel auf die Keimdrüsen, mag nun diese Organkorrelation eine rein chemische oder chemisch-nervöse über sympathische Zentren im Bereich der Corpora mamillaria sein. Schlechthin negativ (KRABBE) kann man also die Versuche der Zirbelexstirpation nicht nennen, auch wenn die genannten Resultate den Angaben zuwiderlaufen, welche die Zirbelabtragung als belanglos erklären.

An Batrachierlarven fand ADLER nach thermokaustischer Zerstörung der Zirbel keine verfrühte Entwicklung, mit der gleichen Methodik bei jungen Ratten vermißten LÖWY und KOLMER Folgen für den Hoden.

Erwähnt sei noch, daß HORRAX an Hunden, Kaninchen, Katzen nur über erfolglose Experimente berichten kann, daß ihm die Zirbelentfernung bei Meeresschweinchen glückte. Die mir nur im Referat zugänglichen Folgerungen von HORRAX (Jahr 1916) erscheinen einander widersprechend, insofern als das Hodengewicht epiphyseopriver Tiere geringer ist als bei Normalmeerschweinchen, Spermiogenese und Samenblasenfüllung bei jenen aber stärker gewesen sein sollen als bei diesen. Endlich vermochte DANDY Hunde, denen er in den ersten Lebenswochen das Corpus pineale exstirpiert hatte, bis über 1 Jahr am Leben zu erhalten. Er beobachtete keinerlei Folgeerscheinungen der Operation und erklärt die Zirbel als ein „nicht lebenswichtiges“ Organ.

Veränderungen an anderen endokrinen Drüsen als den Keimdrüsen nach Zirbelabtragung sind bisher nicht bekannt geworden (IZAWA). Die von URECHIA und GRIGORIU erwähnte Hypertrophie der Neurohypophyse wird man mit Recht anzweifeln dürfen.

Die Korrelationen zwischen anderen endokrinen Drüsen und Glandula pinealis und die daraus möglichen Schlüsse auf die inkretorische Funktion der Zirbel werden in einem besonderen Abschnitt behandelt werden.

Wird die Zirbel frei transplantiert (EXNER und BOESE), so fällt sie schneller Resorption anheim. Dies würde erklären, weshalb die Überpflanzung des Organs von Froschlarve auf Froschlarve keine Wirkung erkennen läßt (HOSKINS).

Wegen der Methodik zur experimentellen Untersuchung der Zirbeldrüse sei endlich auf den Artikel von KOLMER verwiesen.

Blicken wir rückwärts, so ist das meiste, was wir der experimentellen Bearbeitung der Frage entnehmen können, noch wenig eindeutig, wir müssen offen zugeben, daß uns die physiologische Bedeutung der Zirbel einseitigen ziemlich unklar ist. Um so reizvoller wird das Problem! Zu diesem vermögen auch die Erfahrungen aus der menschlichen Pathologie Klärendes zu liefern. So oft ja haben die Folgeerscheinungen krankhafter Organveränderung dazu beigetragen, die physiologische Aufgabe eines Organs besser zu verstehen.

Daß die innersekretorischen Drüsen stets in ihrer Gesamtheit zu betrachten und zu berücksichtigen sind, liegt auf der Hand für jeden, der sich in das Wesen der inneren Sekretion vertieft hat. Statt bilderreicher Vergleiche müssen mühsam und oft wenig lohnend für den Einzelnen alle einschlägigen Beobachtungen zusammengetragen und auf ihre Beweiskraft kritisch durchgesehen werden.

Was wir bis heute an pathologisch-anatomischen Veränderungen der Glandula pinealis kennen, ist wenig im Vergleich zur pathologischen Anatomie anderer endokriner Drüsen.

V. Pathologische Morphologie der Zirbeldrüse.

A. Aplasie und Hypoplasie, Sklerose, Atrophie.

Völliger Mangel der Epiphyse scheint außerordentlich selten vorzukommen. MÖLLER erwähnt das Fehlen der Zirbel an einem menschlichen Gehirn ohne Erörterungen über die Folgen dieser Aplasie anzuschließen¹⁾. ZANDRÉN stellte bei der Autopsie eines 16 $\frac{1}{2}$ -jährigen Jünglings eine Zirbelaplasie fest. Die Hoden dieser Menschen waren hypoplastisch, entsprachen in ihrer Entwicklung etwa dem 2. Lebensjahr; die übrigen Blutdrüsen waren normal. Vom 10. Lebensjahre an war ein allgemeines Zurückbleiben in der Entwicklung festgestellt worden. Ebenso fehlte in 2 Fällen von angeborenem Hydrocephalus internus die Zirbel (WALTER), eine sekundäre Entartung mit völliger Atrophie ist aber nicht auszuschließen. Die Zugehörigkeit zur Aplasie ist also fraglich.

Auf die Deutung dieser Beobachtungen komme ich später zu sprechen.

Als hypoplastisch kann die von ASKANAZY und BRACK untersuchte Epiphyse bezeichnet werden. Sie wog nur 0,04 g, es waren aber in ihr alle „charakteristischen Zellen“ vorhanden. Die genannten Forscher erwähnen die Einkerbungen am Kern der Parenchymzellen, nennen aber nicht die Kerneinschlüsse (Kernkugeln).

Bemerkenswert ist, daß sich außerdem Mikrozephalie mit partieller Mikrogyrie, Porenzephalie (ASKANAZY) fand. Bei tuberöser Hirnsklerose mit Frühreife (10 Monate alter Knabe) fand KRABBE (1923) an der Zirbel keine Veränderung. Bei 2 Fällen mikrogryrer Hirnsklerose im frühen Kindesalter sah ich ebenfalls die Zirbel in ihrer üblichen Struktur, jedoch auch keine überstürzte Entwicklung.

Zu den Sklerosen könnte eine weitere Beobachtung KRABBEs gezählt werden, bei welcher die Zirbel eines normal entwickelten, 12-jährigen Mädchens große Mengen von Bindegewebe enthielt.

Die Bindegewebvermehrung kann mit Untergang der Parenchymzellen kombiniert sein, in seltenen Fällen resultiert daraus unter sichtbarer Verkleinerung der Glandula pinealis eine Atrophie.

Über Störungen des Stoffwechsels der Parenchymzellen habe ich besondere Angaben nicht finden können. Amyloide Degeneration der Wand der Zirbelgefäße ist bei generalisierter Amyloidose nichts Seltenes.

Die früher geschilderten Kalkkonkremente sind nicht als Ausdruck einer Kalkstoffwechselstörung zu betrachten, sondern gehören in das Gebiet dystrophischer Verkalkung. Die sehr häufige hyaline Entartung des Zirbelbindegewebes wird oft von Kalkabscheidung begleitet.

Eine vollständige Verkalkung der Zirbel erwähnt WALTER. Die Altersatrophie der Zirbel, die keine hohen Grade zu erreichen pflegt, wurde schon früher berührt. Völlige Verkalkung im Greisenalter habe ich nicht gefunden.

B. Zysten.

Sie verursachen bisweilen eine nicht unbeträchtliche Vergrößerung des Organs, im jugendlichen wie höheren Alter, kommen solitär wie multipel vor (Abb. 16).

Ein Teil der Zysten wird begrenzt von faseriger Glia, deren innerste Lagen einen körnigen Zerfall der Gliafibrillen zeigen. Der Zysteninhalt ist zähflüssig und grauweiß (Abb. 17).

¹⁾ Bei unvorsichtigem Abziehen der Dura, bei Verwachsungen zwischen den Hirnhäuten kann leicht die Zirbel von der Kommissur abgerissen werden. Wichtig, um falsche Beurteilung zu vermeiden. KRABBE erklärt die Berichte über völliges Fehlen der Zirbel für Täuschungen.

Andere Zysten liegen mitten im Parenchym, dessen Stützsubstanz anscheinend eine Verflüssigung durchgemacht hat, wobei die Parenchymzellen abgestoßen werden in den entstehenden Zystenraum und selbst dabei untergehend den Gewebeschwund vergrößern. An solchen Zysten bilden Parenchymzellen die Wandbekleidung. Ependymzellen habe ich nie als Auskleidung der Innenfläche an

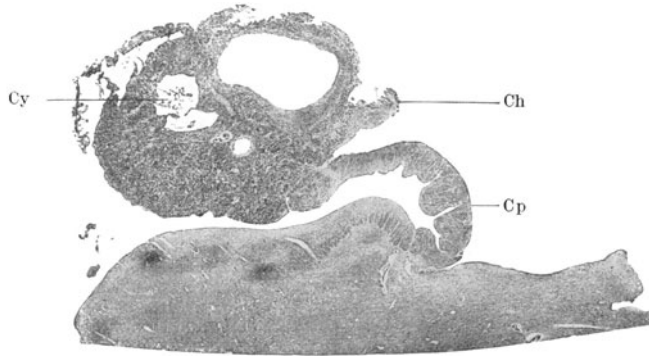


Abb. 16. Zirbeldrüse eines 5jährigen Knaben von multiplen Zysten durchsetzt. Sagittalschnitt (2731). Cy Cysten. Ch Commissura habenularum, Cp Commissura posterior. (Zeiß Planar. Vergr. etwa 7fach.)

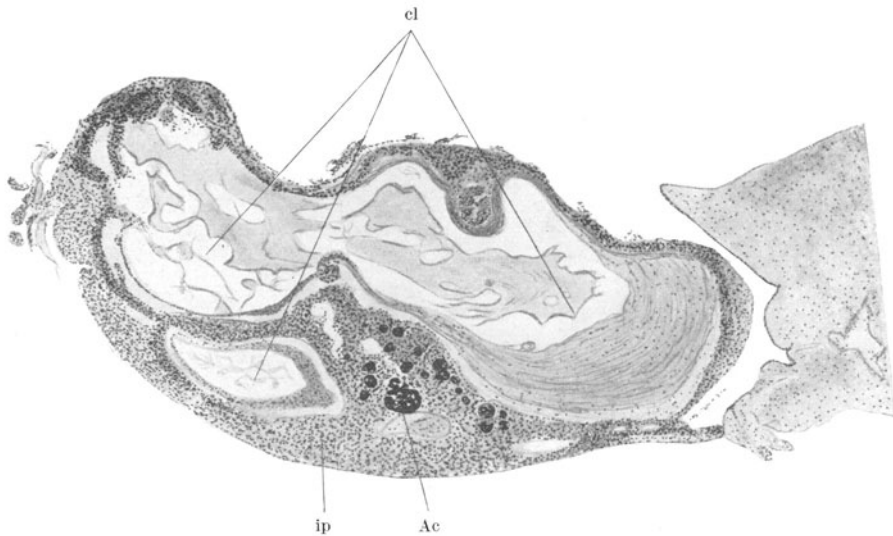


Abb. 17. Durch mehrfache Zysten stark vergrößerte Zirbeldrüse einer 22jährigen Frau (2483). Zysten mit homogenem, kolloidartigen Inhalt (cl); z. T. von Zirbelparenchym. z. T. von faseriger Glia begrenzt. Ac Acervulus. Intaktes Zirbelparenchym vorhanden (ip). (Lupenvergr. Zeichnung.)

diesen Zysten gefunden (Abb. 18). Die Entstehungsweise der Zysten ist umstritten. Während KRABBE wie ASKANAZY die Zystenbildung auf eine Gliawucherung um abgeschnürte Teile des Epiphysendivertikels zurückführen (Abb. 19), meinen MARBURG wie SCHLESINGER, daß aus einer Verflüssigung der Glia und Resorption der verflüssigten Teile die Zysten hervorgehen. Beides trifft wohl zu. Auch

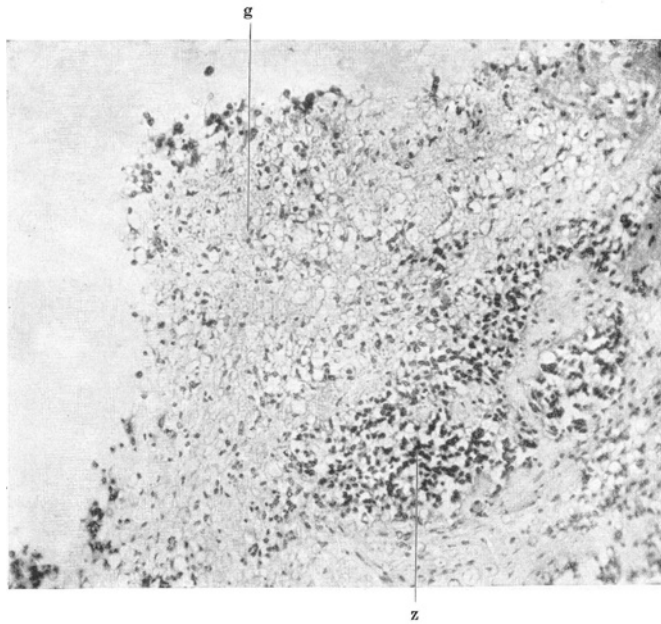


Abb. 18. Wand einer Erweichungszyste der Zirbel. Aufgelockerte Glia (g), Zirbelzellen (z). (2763). 4-jähriger Knabe. Diphtherie. Mikrophotogramm. Zeiß. Objektiv 16 mm. Okular IV. (Vergr. 120fach.)

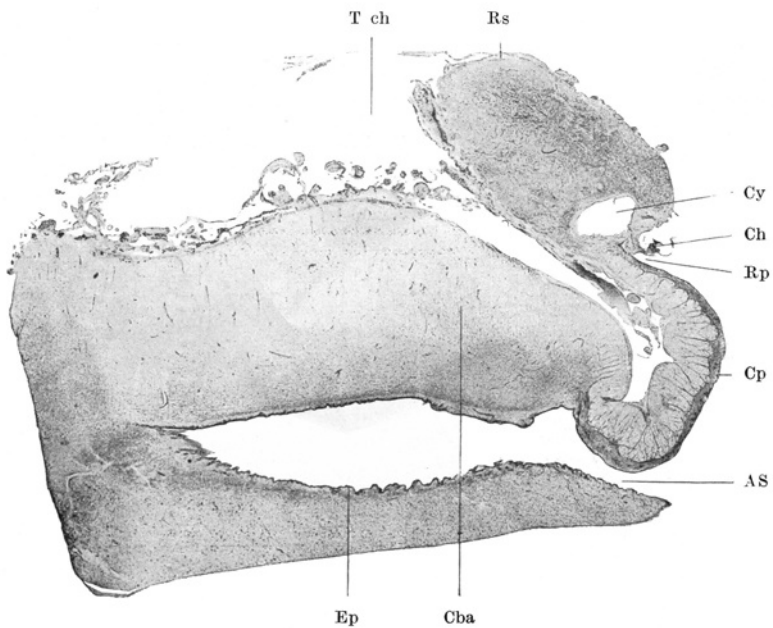


Abb. 19. Sagittalschnitt durch die Epiphysis cerebri und das Mittelhirn (2254). 31-jähriger Mann. Cyste (cy) aus einer Abschnürung des Epiphysendivertikels hervorgegangen, Rp Recessus pinealis, Ch Commissura habenularum, Cp Commissura posterior, Rs Recessus suprapinealis, Cba Corpus bigeminum anterius, AS Eingang zum Aquaeductus Sylvii, Ep Ventrikelendypendym, T ch Tela chorioidea. (Zeiß Planar. Vergr. 7fach. Eigenes Präparat.)

LAVASTINE kennt Erweichungszysten (Pseudozysten) und echte durch Ependymeinstülpung entstandene. Ich halte die Entstehung der Zysten für eine

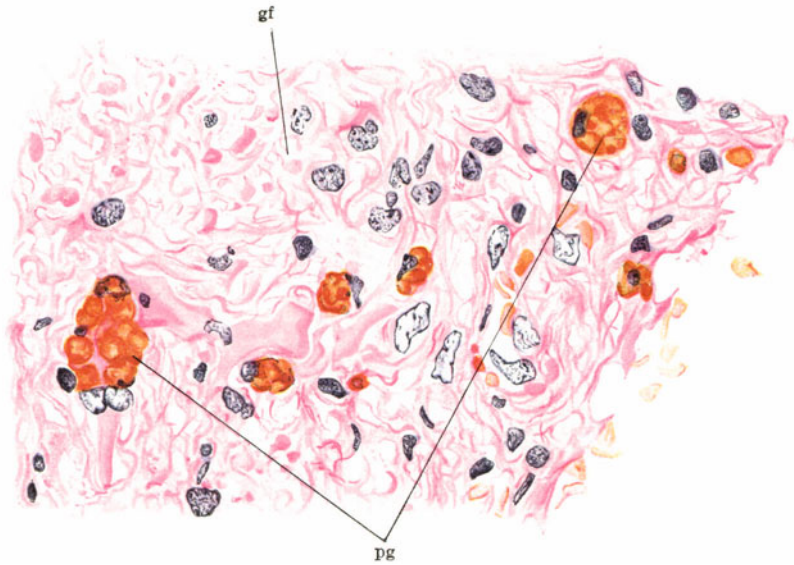


Abb. 20. Randpartie aus einer größeren Zirbelzyste (Gewicht der Zirbel 0,365 g). pg blutpigmenthaltige Gliazellen, gf faserige Glia. 9-jähriges Mädchen, Mikrozephalie, Mikrozephalie (3309). (Vergr. 1000fach.)

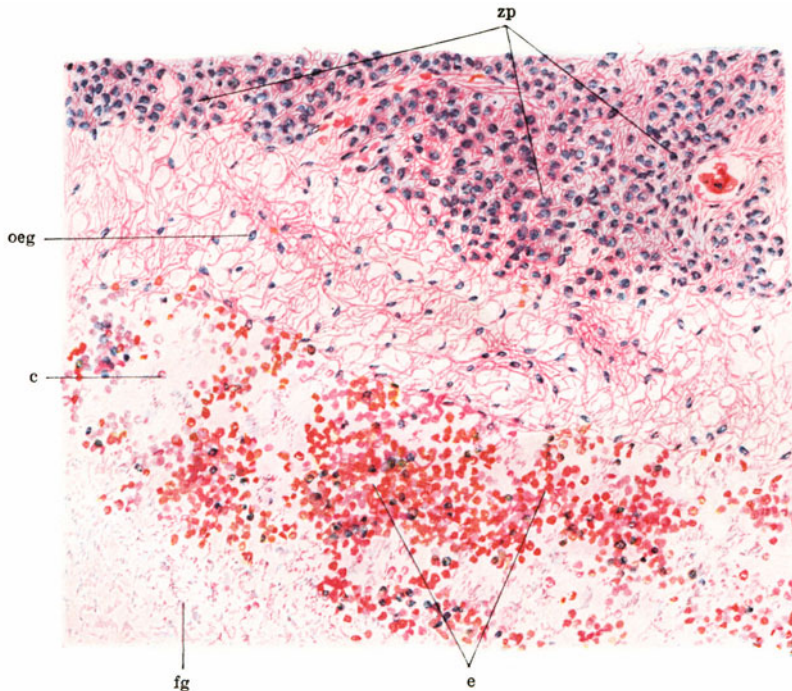


Abb. 21. Blutextravasat (e) in einer zystisch veränderten Zirbel. Normales Zirbelparenchym (zp), faserige Glia (fg), ödematös durchtränkte Glia (oeg). 35-jähriger Mann. Encephalitis lethargica (4234). Gewicht der Zirbel 0,560 g. (Vergr. 150fach.)

verschiedenartige. Darauf deutet schon die erwähnte verschiedene Wandbeschaffenheit hin, die Lokalisation einmal in den basalen gliareichen Bezirken des Organs wie andererseits mitten im Parenchym. Das Fehlen eines ependymalen Wandbelags darf nicht ohne weiteres für die Entstehung durch Erweichung herangezogen werden. Wir wissen ja, daß auch bei der Hydromyelia, der angeborenen Erweiterung des Zentralkanal, die epitheliale Auskleidung nachträglich verloren gehen kann. Auch größere Zysten bleiben nicht selten symptomlos, stellen einen autoptischen Zufallsbefund dar (STANTON). Da auch neben großen Zysten stets noch Parenchym erhalten bleibt, sind Zirbelsymptome durch Zysten meist nicht zu erwarten.

Die hier erörterte Veränderung der Zirbel hat VIRCHOW als Hydrops cysticus bezeichnet.

Zirbelzysten von recht beträchtlicher Größe haben GARROD (16jähr. Mann), RUSSEL (23jähr. Mann), CAMPBELL (33jähr. Frau) beschrieben. Auch SCHMIDTS Fall 32 (21jähr. Mann) halte ich für eine Zirbelzyste.

Bei einer 50jährigen Frau fand NIEDEN 20 bis 25 Zysten in dem walnußgroßen Konarium. M. NEUMANN (Fall 1) sah einen Hydrops epiphyseos kombiniert mit einem ganglionären Gliom der Vierhügel (28jähr. Frau).

In der Zystenwand fand ich gelegentlich hämatogenes, eisenhaltiges Pigment, teils frei, teils in Gliazellen (Abb. 20), was schon FRIEDREICH erwähnt. Trotzdem möchte ich nicht annehmen, daß Zysten durch Blutungen in das Zirbelparenchym zustande kommen, meine vielmehr, daß hier dieselben Verhältnisse vorliegen wie in Gliomen, daß die in der erweichten Glia liegenden Gefäße bei Blutdrucksteigerung zerreißen (Abb. 21).

C. Primäre Blutungen

in der Zirbel kleineren Umfangs sind nach SCHLESINGER nicht selten — 12mal unter 24 Fällen —. Er ist der Ansicht, daß es sich um frische Blutaustritte handelt, da er keine reaktiven Vorgänge in der Umgebung sah. Größere Hämorrhagien beschrieben ASKANAZY (26jähr. Frau mit Nephrozirrhosis und Herzhypertrophie, Größe der Zirbel — 18:13:8 mm —) und SIMON. Toxisch bedingte Blutungen sind mir in der Zirbel mehrfach begegnet. So in der Epiphyse eines 2jährigen Knaben (5024) bei leukämischer Lymphadenose mit starker hämorrhagischer Diathese. In 2 Typhusfällen fand ich erhebliche Extravasate, das eine Mal bei einer 29jährigen Frau, die am 24. Krankheitstag gestorben war (4673) (Abb. 22), das andere Mal bei einem 22jährigen, in der 4. Krankheitswoche gestorbenen Manne (4761).

Die Kapillaren sind von ausgetretenen Erythrozyten umkleidet, die Leukozyten nicht abgesondert, so daß man mit RIBBERT und A. STÜBEL eine diapedetische Blutung annehmen darf.

In Groß- und Kleinhirn fand ich in den erwähnten Fällen keine Blutungen, doch halte ich im allgemeinen eine Mitbeteiligung des Nervensystems für wahrscheinlich. Haben uns doch die Untersuchungen von SPIELMEYER wie WOHLWILL gezeigt, daß beim Typhus schwere Ganglienzellenveränderungen und degenerative Prozesse an der Gefäßwand vorkommen.

Über die Ausdehnung der Blutungen bei Typhus orientiert die Abb. 22. Über die Folgen von Blutungen habe ich einstweilen kein Urteil.

Bei Typhus scheinen Zirbelhämorrhagien häufiger zu sein. Sie sind makroskopisch erkennbar (GHON-ROMAN).

Zystische Umwandlung großer Zirbelbezirke zusammen mit älteren Extravasaten sah ich in einem weiteren Falle (5055). Die Gliaerweichung und Resorption der erweichten Masse haben solchen Umfang erreicht, daß die Gefäße angiomähnliche Konvolute bilden.

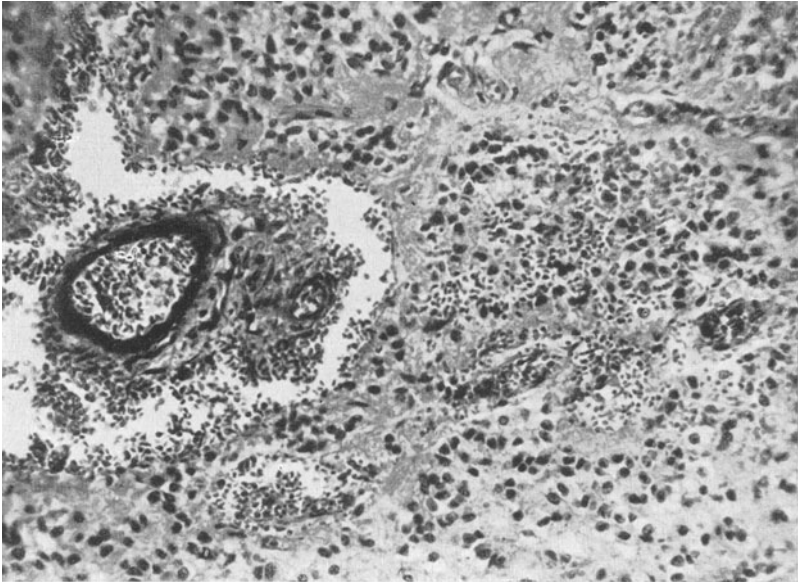


Abb. 22. Blutung in der Zirbeldrüse bei Typhus (29jährige Frau 4673 Text). Größeres Gefäß. Darum extravasirierte Erythrozyten, Auflockerung des Zirbelparenchyms durch das ausgetretene Blut. (Mikrophotogramm, Objektiv 16 mm, Okular 8, Zeiß. Balglange 35 cm.)

D. Thromben in den Zirbelgefäßen

beobachtete SCHLESINGER (72jährige Frau); sah ich in der Zirbel einer Greisin, und zwar auf dem Boden starker Arteriosklerose der Zirbelarterien. Außer-

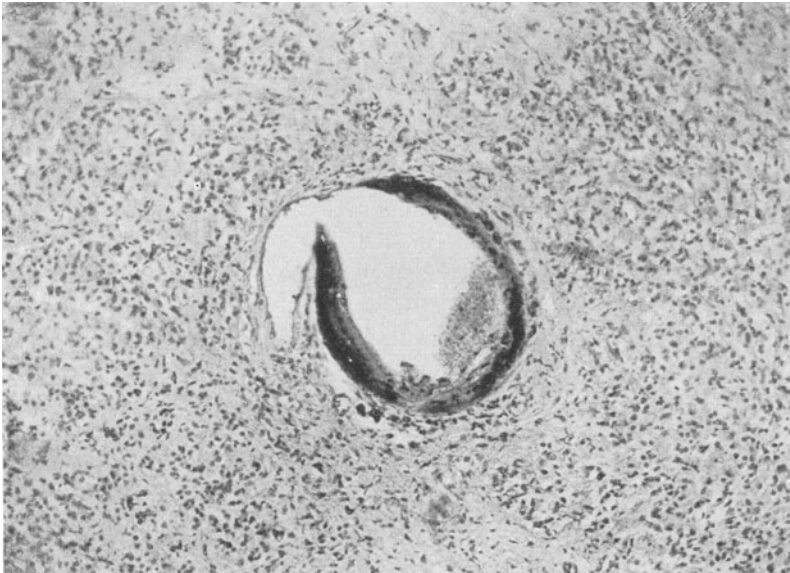


Abb. 23. Sklerose einer Zirbelarterie. Starke Intimaverfettung (Sudanfärbung); geringe Sklerose an den übrigen Hirnarterien (5417). (Zeiß Objekt AA, Okular 2. Balglange 35.)

dem fanden sich in dem 0,425 g schweren Organ vielfache kleine Blutungen, die mitten im Zirbelparenchym lagen.

Sklerose der Zirbelarterien trifft man nicht selten; hyaline Umwandlung von Arteriolen und Lipoidverfettung ohne gleichartige Veränderung entsprechender Gefäße in anderen Hirnabschnitten. Weitere begonnene Untersuchungen müssen zeigen, ob mit der Gefäßdegeneration ein Parenchymschwund in der Zirbel verbunden ist. (Abb. 23).

Auf dem Boden von Arteriosklerose können Rhexisblutungen entstehen, in einem Falle war die Blutung in der 0,385 g schweren Epiphyse mit bloßem Auge zu sehen (5849). Sklerose mit Verkalkung zeigt die Abb. 24.

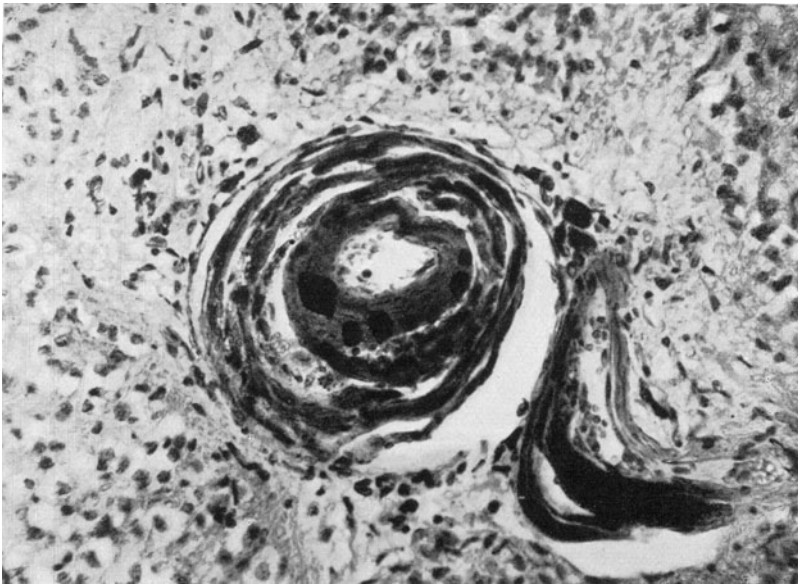


Abb. 24. Starke Atherosklerose der kleinen Zirbelarterien. Kalkablagerung (5417).
(Objekt 16 mm. Okular 8. Zeiß.)

E. Akute Entzündungen

nicht eitrigen Charakters sind bisher in der Glandula pinealis nicht beschrieben worden. Von der Kernexkretion betont KRABBE ausdrücklich, daß sie keinen degenerativen Vorgang darstellt.

Abszesse in der Epiphyse

sollen bei eitriger Meningitis häufiger vorkommen (BIRCH-HIRSCHFELD). Ich habe bisher bei den verschiedensten Formen fortgeleiteter wie hämatogener eitriger Meningitis nie Zirbelabszesse feststellen können.

F. Von spezifischen Entzündungen

erwähnt JOSEPHY bei allgemeiner generalisierter Tuberkulose Miliartuberkel im Konarium. In zwei eigenen Fällen stellte ich ein Übergreifen der tuberkulösen Meningitis auf das Zirbelparenchym fest, und zwar von der Dorsalfläche des Organs her (Abb. 25), dort wo die Pia den Recessus suprapinealis bedeckt.

Das eine Mal war die Verkäsung im Organ nicht unbeträchtlich — Abb. 26 (29jähr. Frau) — immerhin aber noch reichlich Parenchym erhalten geblieben, das andere Mal nur ein miliärer Tuberkel am Rand vorhanden im Beginne der Verkäsung stehend. Gleichzeitig durchsetzt von verkästen Konglomerattuberkeln waren Hypophyse und Epiphyse in SCHLAGENHAUFERS Beobachtung (27jähr. Fräulein). Die dabei vorhandene schwere Kachexie erklärt SCHLAGENHAUFER in Anlehnung an SIMMONDS durch die weitgehende Zerstörung des Hirnanhangs.

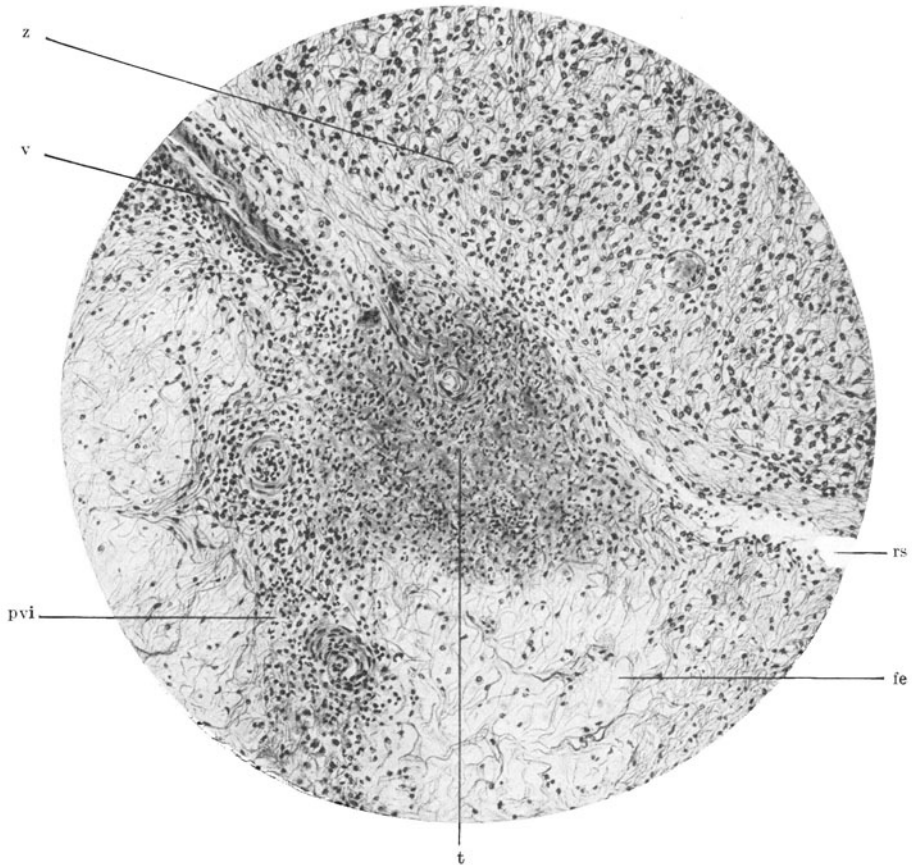


Abb. 25. Tuberkulöse Leptomeningitis. Tuberkel (t) auf die Zirbel (z) übergreifend. 12jähriger Knabe (3746). z normales Zirbelparenchym, t Tuberkel, pvi perivaskuläre zellige Infiltrate, v meningeale Vene, rs Recessus suprapinealis. (Zeichnung. Vergr. 83fach.)

Von syphilitischen Veränderungen

sind Gummien in der Zirbel bekannt geworden. LORD sah bei multiplen Gehirngummien, auch eine gummöse Veränderung der Zirbel. PONTOPPIDAN hat wohl Recht, wenn er die in seinem Falle auf den Vierhügeln gelegene Geschwulst (31jähr. Mann) als ein syphilitisches Granulom anzusprechen geneigt ist, das vom Plexus ausgehend die Glandula pinealis nur mittelbar betrifft. Produktive Entzündungen in der Zirbel bei angeborener Lues vermißte ich in mehreren untersuchten Drüsen. Im Sekundärstadium der Lues fand ich in der Zirbel

einer 20jähr. II para (4225) im Stroma perivaskuläre plasmazelluläre und lymphozytäre Infiltrate. Diese waren auch in der Bindegewebskapsel des Organs vorhanden, während eine Meningitis fehlte. Das spezifische dieser Entzündung ist nicht unbedingt sicher, doch Lagerung und Typus der Exsudatzellen sprechen einigermaßen für dieluetische Genese.

Bei der progressiven Paralyse sind auch in dem Epiphystenstroma die Plasmazellen in größerer Menge zu sehen, vor allem in der Umgebung der Blutgefäße (JOSEPHY, KRABBE). Auch Blutungen bei Paralyse werden von LAVASTINE angeführt.

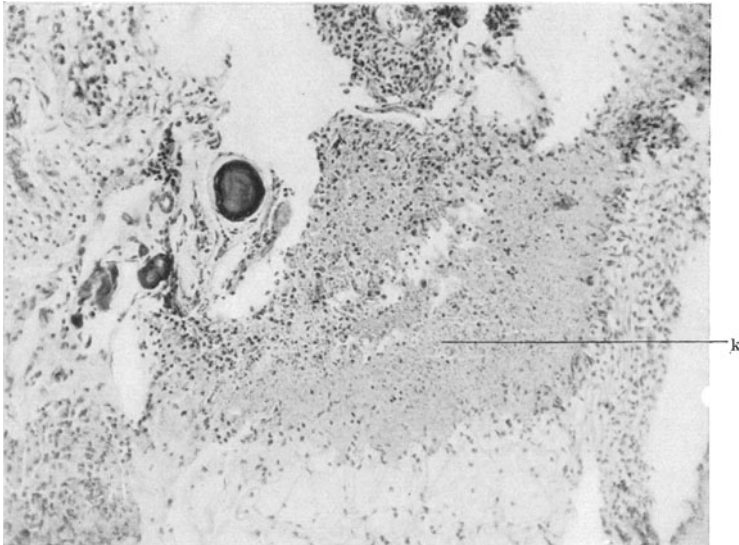


Abb. 26. Ausgedehnte Verkäsung der Zirbelrandzone (k) bei Meningitis tuberculosa (2397). 29jährige Frau. (Mikrophotogramm. Zeiß, Objektiv 16 mm, Okular 4. Vergr. 140fach.)

An dieser Stelle will ich noch der Beteiligung der

G. Zirbel bei multipler Blutdrüsensklerose

gedenken. Den übrigen endokrinen Drüsen gleichsinnige Veränderungen sind auch in der Glandula pinealis festgestellt worden. Diese Tatsache läßt sich zugunsten der Anschauung mit anführen, welche die Epiphyse den endokrinen Drüsen zuzählt. Die anatomischen Veränderungen bei der Insuffiçance pluri-glandulaire bestehen (CLAUDE und GOUGEROT) im wesentlichen in einem Übergang von Drüsenparenchym und Zunahme des Stützgewebes der Blutgefäßdrüsen. Die Ursache dieser Organveränderung ist keine einheitliche, die verschiedensten Infektionen kommen in Frage. Gerade die elektive Schädigung mehrerer endokriner Drüsen — z. B. der Hypophyse, der Keimdrüsen, der Nebennieren — brachte FALTA zu der Vorstellung, daß eine Art Systemerkrankung vorliegt, von ihm als multiple Blutdrüsensklerose bezeichnet. Ob diese Bindegewebsvermehrung aber das Ausheilungsstadium entzündlicher Vorgänge in den Blutgefäßdrüsen ist, oder ob in solchen Fällen nicht eher eine primäre Bindegewebsdiathese vorliegt (WIESEL), ist bis jetzt unentschieden.

Jedenfalls vermag der mit der Bindegewebszunahme einhergehende oder dieser vorangehende Parenchymuntergang zu Funktionsausfall, zu Insuffizienzerscheinungen seitens der endokrinen Drüsen zu führen.

In UEMURAS Arbeit findet sich ein Fall von multipler Blutdrüsenklerose mit Beteiligung der Zirbel beschrieben. Die Sektion eines 29jährigen Mannes ergab neben einer hypertrophischen Leberzirrhose mit Ikterus und Milztumor hochgradige Atrophie der Hoden und eine fast völlige Verödung der Zirbel. Diese war nicht mehr mit bloßem Auge zu erkennen, ihre fibröse Kapsel sehr verdickt. Das interlobuläre Bindegewebe des Organs ist nicht vermehrt, wohl aber der gliöse Anteil. Die spärlichen noch nachweisbaren Zirbelzellen sind atrophisch, lassen keine Kerneinschlüsse erkennen.

Eine solche Atrophie der Zirbel ist selbstverständlich streng abzutrennen von den früher geschilderten Veränderungen im höheren Alter.

H. Hypertrophien und Hyperplasien.

Vieles, was besonders in der älteren Literatur unter dem Namen Zirbelhypertrophie oder Hyperplasie (BELL) beschrieben worden ist, gehört zu den Zirbelvergrößerungen durch Zystenbildung oder zu den Adenomen, deren Abgrenzung gegen die Hyperplasien keine scharfe ist.

LAVASTINE unterscheidet einfache Hypertrophien und solche mit Sklerosierung. Im letzteren Falle kann eine Bindegewebszunahme auf Kosten des Parenchyms mit gleichzeitiger Organvergrößerung vorhanden sein. Oder es liegt, wie früher schon dargetan, eine Hypertrophie mit Hyperplasie der Glia vor.

Ob man nun die Zellen der oben beschriebenen Randflechte WALTERS zu nervösen Gebilden besonderer Art zählt oder als besonderen Typus von Gliazellen betrachtet (HORTEGA), ihre von WALTER genau studierte Veränderung muß unter dem Abschnitt Hypertrophie Berücksichtigung finden.

Zunächst dehnte WALTER seine Untersuchungen aus auf die Zirbelstruktur bei Hirntumoren mit intrakranieller Druckerhöhung und auf allgemeine Zirkulationsstörungen. Bei 12 intrakraniellen Tumoren unter 17 — also in „75%“ (WALTER) aller Fälle stellte WALTER eine Zirbelhypertrophie fest. Über die verschiedenen Grade dieser Hypertrophie gewinnt man am ehesten ein Bild, wenn ich hier anführe, daß für Fall 10 die Maße der tumorartig vergrößerten Epiphyse mit 1,5:1,4:0,5 cm angegeben werden, während im Falle 14 die Zirbel mit 0,8:0,7:0,5 cm als auffallend groß bezeichnet wird. Diese letztgenannten Zahlen bleiben aber noch etwas hinter dem Mittelwert der Zirbelgröße (UEMURA) (vgl. S. 681) zurück. Andere Zahlenangaben finde ich bei WALTER (1923) nicht. Ich ziehe den Schluß, daß die Hypertrophie der Randflechte in einer makroskopisch nachweisbaren Vergrößerung der Zirbel nicht immer zum Ausdruck kommt, was auch WALTER erwähnt (S. 423). Die Größe der Zirbel schwankt physiologischer Weise sehr, weit mehr als das absolute Gewicht. Dieses scheint WALTER nie festgestellt zu haben. Wenn auch das absolute Gewicht nicht gar zu viel besagt — siehe oben — so würde eine starke Hypertrophie der Randflechte wahrscheinlich doch durch Gewichtszunahme nachweisbar werden.

Bei „extrakraniellen Erkrankungen des Gefäßsystems“ insbesondere Kreislaufstörungen durch Endokarditis findet WALTER ebenfalls Zirbelhypertrophie, wenn auch nicht so stark wie bei Störungen in der intrakraniellen Blutzirkulation.

Auch unabhängig von solchen Faktoren kann einmal Hypertrophie der Zirbel in der von WALTER geschilderten Form vorkommen.

Und was bedingt die Hypertrophie überhaupt? Schon bei den üblichen Färbemethoden fallen den Kapillaren und bindegewebigen Septen entlang stark gefärbte (Eosin) kernlose Bänder auf, WALTERS „Randschleier“ (Abb. 27).

Benachbarte Randschleier reichen von beiden Seiten bis an die Kapillaren, die Bindegewebsfasern sind spärlich und der „alveoläre“ Bau der Zirbel ist undeutlich geworden. Der Prozeß beginnt meist im Zentrum der Zirbel und erstreckt sich auf die intraparenchymatösen Kapillaren ebenfalls. Im Alveolus beginnt die Hypertrophie in der Peripherie, die Zellen treiben zahlreiche Plasmafortsätze vor, die bei weit fortgeschrittenem Prozeß sich parallel anordnen. Die weiteren histologischen Einzelheiten dieses eigenartigen, noch keineswegs völlig

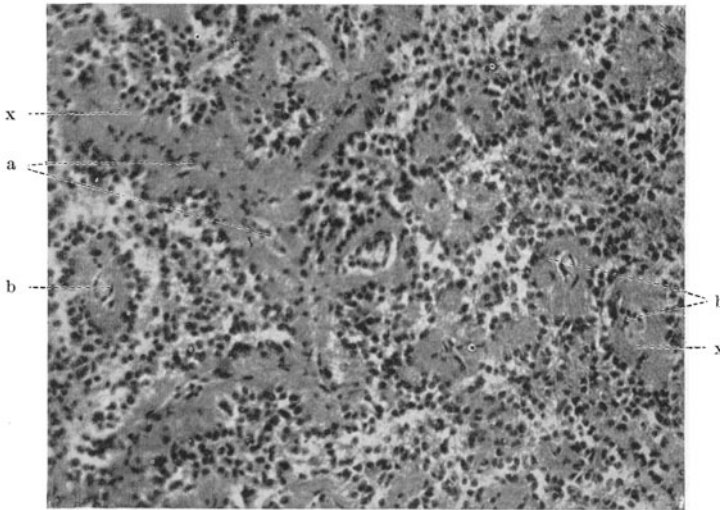


Abb. 27. a Septen, x Randschleier, b Kapillaren. (Nach WALTER. 1923. S. 425.)

klaren Vorganges müssen in WALTERS Arbeiten nachgesehen werden. Dort sind auch die Gründe angeführt, die WALTER gegen JOSEPHYS Ansicht geltend macht, wonach es sich um Gliawucherungen handelte.

Einen der Gründe will ich hier nennen: wuchert die Glia, so gehen in diesem Bezirk die Randflechtsfasern unter, also müssen diese von Gliafasern getrennt werden (WALTER).

WALTERS Vorstellung über die Funktion der Zirbel wurde schon im Vorangegangenen besprochen. Die Zirbelhypertrophie faßt er als eine „Arbeitshypertrophie“ auf, verursacht durch die wiederholten Gefäßreize, wie sie bei „Zirkulationsstörungen durch Stauung, venöse Hyperämie“ hervorgerufen werden.

So beachtenswert die WALTERSche Feststellung ist, so schließen naturgemäß die daraus gezogenen Folgerungen noch viel Hypothetisches in sich ein.

I. Die Gewächse der Zirbel.

Neben den Zystenbildungen in der Zirbel sind echte Neubildungen, Gewächse, die häufigsten anatomischen Veränderungen.

Sie machen klinische Erscheinungen, die in allgemeine Hirndrucksymptome, lokale mesencephale Drucksymptome und eigentliche

Zirbelsymptome — O. MARBURG — eingeteilt werden können. Als besondere Zeichen einer Zirbelaffektion spricht MARBURG eine vorzeitige beschleunigte, somatische und sexuelle Entwicklung und Adipositas an. Es wurde oben auseinandergesetzt, daß die epiphysäre Genese der Fettsucht bei Zirbelgewächsen nicht feststeht. Dagegen bin ich der Ansicht, daß auch bei Erwachsenen als Folge einer Zirbelschädigung eine genitale Hypertrophie vorkommt. Das wird später noch darzulegen sein.

Von PELLIZZI ist die vorzeitige geschlechtliche Reifung zusammen mit überstürztem Körperwachstum, wie er sie bei zwei Knaben beobachtete, als

1. Makrogenitosomia praecox

bezeichnet worden. Vielfach wird statt dessen auch von einer Pubertas praecox gesprochen. Wie ich hier gleich betone, ist die Genese der vorzeitigen sexuellen und somatischen Reifung keine einheitliche. Um so notwendiger erscheint es mir, möglichst genau zu umgrenzen, was unter dem Namen Pubertas praecox verstanden und zusammengefaßt werden soll. Das wesentlichste Merkmal unter allen Erscheinungen der Pubertät ist das Einsetzen der Geschlechtsdrüsenfunktion, die Bildung reifer Geschlechtszellen und eine Verstärkung der inneren Sekretion der Keimdrüsen. Wenn vorzeitig in den Hoden die Spermienbildung erfolgt (Fälle PELLIZZIS), die Ovulation beginnt, dann sprechen wir mit Recht von geschlechtlicher Frühreife. Die scharfe Ausprägung der genitalsubidiären wie extragenitalen Geschlechtszeichen geht in demjenigen Lebensabschnitt vor sich, den wir Pubertätsjahre nennen.

Mögen nun die Geschlechtsmerkmale in ihrer ersten Anlage selbst unabhängig sein von den Keimdrüsen (HALBAN), jedenfalls deuten die gegen STEINACHS Lehre von der Pubertätsdrüse sich wendenden Arbeiten (STIEVE, TIEDJE, SCHMINCKE-ROMEIS, STERNBERG, BERBLINGER, vgl. hier Literatur) darauf hin, daß in den samenbildenden Zellen die Stoffe — Hormone — gebildet werden, welche die Entfaltung der Geschlechtsmerkmale fördern.

Man muß meines Erachtens den Reifungsgrad der Keimdrüsen in dem als Makrogenitosomia praecox benannten Syndrom als wichtigstes Zeichen voranstellen. Neben der vorzeitigen Keimdrüsenreifung haben wir die anderen Merkmale, wie überstürzte körperliche Entwicklung hinsichtlich Körpergewicht und Körpergröße, vorzeitige Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Es wären hier zu nennen: Hypertrophie des Penis, übergroße Entwicklung der Labien, Schambehaarung, Achselhöhlenbehaarung, Bartentwicklung, Stimmbruch, Brustdrüsenentwicklung¹⁾. Ich stelle also entschieden den Reifegrad der Keimdrüsen, die Keimdrüsenhypertrophie in den Vordergrund.

Ich trage Bedenken, wenn sich bei einem 13jähr. Knaben lediglich eine „vorzeitige Behaarung der Brust und Schamgegend“ findet (Fall LINSER), das Pubertas praecox zu nennen. Die Hoden werden in diesem Falle als dem Alter gemäß entwickelt erklärt. ASKANAZY, der die LINSERSche Beobachtung unter den Beweisen für eine „progressive hyperplastische Entwicklung“ durch den „Einfluß von Geschwulstgewebe“ anführt, weist selbst auf die Schwierigkeit hin, dieses einzige auf vorzeitige Geschlechtsreife deutende Zeichen von einer Hyper-

¹⁾ Auf die psychische Entwicklung bei allgemeiner Frühreife kann hier nicht eingegangen werden, sie hält nicht immer Schritt mit dem Grade der sexuellen Entwicklung. Erwähnt sei nur, daß bei Zirbelgeschwülsten mit geschlechtlicher Frühreife die Intelligenz eine auffallend gute sein kann. ASKANAZY schlägt die Bezeichnung Präcocitas psycho-somogenitalis vor.

trichosis acquisita abzutrennen. OLIVET hat sich vor einiger Zeit dahin erklärt, daß die Terminalbehaarung des Weibes kein Geschlechtsmerkmal sei, nur beim Manne unter dem inkretorischen Einfluß der Keimdrüse zu einem solchen werde. Ich habe ihm darin nicht folgen können (1924), zugleich gezeigt, daß beim Manne gewisse Parallelen sich finden zwischen der Stärke der Terminalbehaarung und dem Nebennierengewicht. Gesichtsbehaarung und stärkere Stammbehaarung trifft man beim Weibe, das Verhältnis von Ovariengewicht zum Nebennierengewicht kann dabei zugunsten des letzteren verschoben sein.

Diese kurzen Hinweise auf die möglichen Faktoren für das Auftreten des Terminalhaarkleides des Menschen schützen wohl vor einer Überschätzung von Behaarungsanomalien als Zeichen sexueller Frühreife. Es mag sein, daß eine derartige Behaarung gerade der Genitalgegend als Forme fruste der genitalen Frühreife angesprochen werden kann. Wenn man aber die pineale Genese gewisser Fälle von Pubertas praecox widerlegen will, sollte man zum Gegenbeweise nur Fälle mit vollkommenem Syndrom ohne Zirbelveränderung heranziehen. Abwägbar gegeneinander sind auch nur ausreichend klinisch wie anatomisch untersuchte Fälle.

Von dem gewöhnlichen Längenwachstum des Körpers unterscheidet sich dasjenige bei der Makrogenitosomia nur durch sein Zeitmaß (NEURATH). Ja, es scheint einleuchtend, daß auch eine epiphyseogene Kleinwuchsform vorkommt (WEIL, LEREBOLLET), wenn man an den Einfluß der Keimdrüsenreifung auf den Schluß der Epiphysenfugen denkt. Sind die sexuell-somatisch frühreifen Kinder zunächst an Körperlänge ihrem Lebensalter voraus, so bleiben sie schließlich kleiner als normal sich entwickelnde Kinder, weil das Längenwachstum früher und schneller abschließt. Durch KRABBE ist das Verhalten der Knorpelknochengrenzen bei Frühreife mit Zwergwuchs im Röntgenbild verfolgt worden. Von dem ganzen PELLIZZISCHEN Syndrom werden sich über die Reifezeit hinaus nur eine gewisse Überentwicklung der Keimdrüsen und eine besonders starke Ausprägung der Geschlechtsmerkmale erhalten eventuell mit Kleinwuchs. Als Folge von Zirbel- oder Nebennierentumoren könnte jenseits der Pubertät nur die genitale Hypertrophie in Erscheinung treten. Nun habe ich beiderseitige Hodenhypertrophie bei einem Zirteltumor eines 35jährigen Mannes feststellen können (1920), und WASSMUND hat eine fast gleichwertige

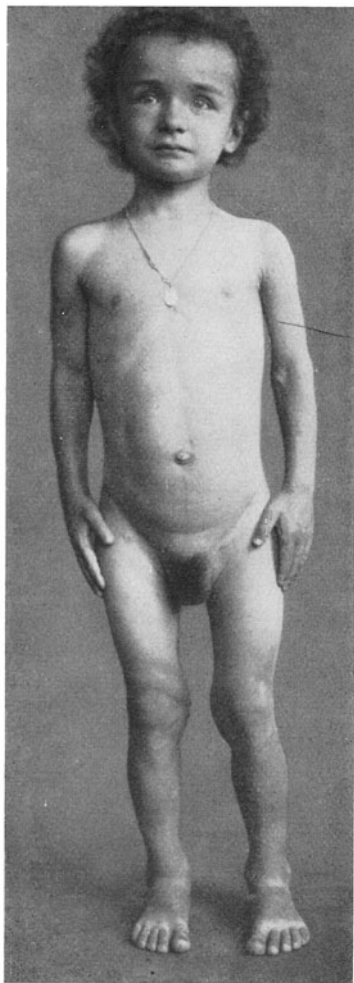


Abb. 28. Makrogenitosomia praecox bei Nebennierentumor. 6jähriges Mädchen. Malignes von der Nebennierenrinde ausgehendes Gewächs operativ entfernt. Bei der Sektion wurden Lungen und Gehirnmetastasen gefunden. Hypertrophische Klitoris. Genitalbehaarung. Abnorme Körperlänge. Beobachtung von AMBROŠIĆ und BAAR.

Vergrößerung der Hoden bei einem 26jährigen Soldaten mit Ganglioneurom der Nebenniere beobachtet ¹⁾).

Das sind Feststellungen, die mich veranlaßten, den Entwicklungsgrad der Keimdrüsen in den Vordergrund aller Erscheinungen auch bei der Frühreife zu setzen. Andere (REUBEN und MANNING) wollen unter Frühreife eine vorzeitige Entwicklung des ganzen Körpers verstanden wissen oder erklären die Makrogenitosomia praecox auch in ihren



Abb. 29. Geschlechtliche Frühreife. 10 Monate alter Knabe. Penis 5 cm lang, Skrotum stark entwickelt, Hoden haselnußgroß. Pubes um die Radix penis. Körperlänge normal. Geringe Mikrocephalie. Imbezillität. Spastische Parese der unteren Extremitäten. Photographie von KRABBES Abb. 2. — Pubertas praecox 1917.

Teilungssymptomen als den Ausdruck „disharmonischer Entwicklung“ (Proinotropie, R. RÖSSLE). Unter Proinotropie versteht RÖSSLE verfrühtes, übertriebenes Wachstum, unter Proteroplasmie allgemein beschleunigte Entwicklung.

Auf Grund sicherer Beobachtungen kennen wir eine Makrogenitosomia praecox 1. bei Gewächsen der Nebennierenrinde (Abb. 28), 2. bei Neoplasmen der Zirbeldrüse, Hypoplasie der Zirbel, 3. bei primären

¹⁾ Ich räume ein, daß der Fall WASSMUND pathogenetisch schwierig zu erklären ist, weil nicht ein von der Nebennierenrinde ausgehendes Gewächs, sondern ein von der Marksubstanz abzuleitendes Gewächs vorliegt. Die linke Nebenniere hat allerdings ein verhältnismäßig hohes Gewicht (10 g), was an eine kompensatorische Hypertrophie mit gesteigerter Funktion denken lassen könnte.

Geschwülsten der Keimdrüsen (Fälle VÉREBELY, SACCHI). Auch ein primärer Hypergenitalismus (Abb. 29), eine isolierte genitale Frühreife bei Mädchen, ohne anatomische Veränderung der Ovarien müssen anerkannt werden. Eine ähnliche Einteilung der Pubertas praecox-Formen findet sich bei LEINER, welcher unterscheidet: 1. den Ovarian Type, 2. den Adrenal-Cortex Type, 3. die Hypergonidale Condition, 4. die Pineal-Tumours. Der hier abgebildete Fall von Pubertas praecox stammt von einer Beobachtung KRABBES. Bei der Sektion wurde keine Zirbelveränderung gefunden. Ich habe das Bild, welches die genitale Hypertrophie deutlich zeigt, deshalb bei dem primären Hypergenitalismus eingefügt. Dagegen erscheint es mir durchaus fraglich, ob ein Hydrozephalus allein zur vorzeitigen Geschlechtsentwicklung führt. W. MAYER, der ein Kind mit Hydrozephalus und überentwickeltem Genitale klinisch untersuchte, denkt auch an eine eventuelle Mitbeteiligung der Epiphysis cerebri.

Auffallend bleibt jedenfalls die Tatsache, daß unter den Beobachtungen von geschlechtlicher und körperlicher Frühreife zusammen mit Nebennierengeschwülsten das weibliche Geschlecht ungleich häufiger beteiligt ist, als das männliche. AMBROŠIĆ und BAAR verweisen auf 19 autopsisch festgestellte Fälle anlässlich ihrer eigenen Mitteilung, so daß 20 Beobachtungen 17 weibliche, nur 3 männliche Kinder betreffen. Über beschleunigte somatische Entwicklung eines 13jähr. weiblichen Scheinzitters wird auch von SCHWARZ berichtet. Es fanden sich bei diesem multiple Geschwülste vom Bau der Nebennierenrinde, teilweise lokalisiert im Ovarium und der Nebenniere. Bisher ist kein Fall von Makrogenitosomia praecox mit Zirbeldrüsen- und Nebennierengeschwulst beim weiblichen Geschlecht durch die Obduktion bekannt geworden¹⁾.

Soweit ich die ausländische Literatur überhaupt einsehen konnte, finden sich in dieser wie unter den deutschen Veröffentlichungen vom Jahre 1800—1925 anatomische Veränderungen des Corpus pineale, nämlich Aplasien, Hypoplasien, Atrophien, Sklerosen, Blutungen, entzündliche Prozesse, Hypertrophien, primäre und metastatische Blastome, zusammen genommen 170 mal beschrieben²⁾ (z. T. beiläufig in Arbeiten anderen Inhalts³⁾). Mit Recht haben schon MARBURG, PAPPENHEIMER, GOLDZIEHER darauf aufmerksam gemacht, daß gerade viele der Geschwülste nicht genügend histologisch untersucht sind, daß es fraglich ist, ob echte Blastome vorlagen.

Wenn ich alle irgendwie unsicheren Fälle ausscheide, auch die beiseite lasse, bei denen die Angaben über das Alter wie das Geschlecht fehlen, so fallen auf das männliche Geschlecht 91,4% echte primäre Zirbelgeschwülste, dagegen nur 8,5% auf das weibliche Geschlecht. Eine Zusammenstellung nach den einzelnen, dabei festgestellten Geschwulstformen will ich an dieser Stelle nicht bringen, nur bemerken, daß unter den 47 histologisch genügend untersuchten Fällen 19 sichere Teratome sich befinden, 4 teratoide Neubildungen vorhanden sind, zwei endlich (OGLE, GOLDZIEHER), die trotz anderer Bezeichnung wahrscheinlich den Teratoiden nahestehen (ASKANAZYS Deutung⁴⁾).

¹⁾ Dieser Satz ist mit dem im folgenden gemachten Vorbehalt zu verstehen.

²⁾ Anmerkung: Darunter sind mitgezählt 17 eigentl. in diesem Artikel zuerst mitgeteilte Befunde.

³⁾ Die dieser Berechnung zugrunde gelegten Fälle sind Seite 737 unter den Autorennamen zusammengestellt. Die Übersicht über die Zirbelgeschwülste, welche FUKUO 1914 brachte, enthält einige irrtümliche Angaben. Ich bemerke nochmals, daß der Fall OESTREICH derselbe ist wie der von HEUBNER und HOLZHÄUER.

⁴⁾ Nach endgültigem Abschluß dieses Abschnittes (Mai 1925) erschien eine Arbeit von HORRAX und BAILEY, in der über 12 Tumoren des Pinealorgans berichtet wird. Diese Arbeit konnte bei der obigen Berechnung nicht mehr berücksichtigt werden; ich verweise auf Korrekturnachtrag Seite 753.

Von den Teratomen — diese Geschwulstform im weitesten Sinne verstanden — kommt wiederum nur ein Fall auf das weibliche Geschlecht.

2. Was die

Gestalt und die Ausbreitungsweise

der Zirbelgeschwülste ganz allgemein anbelangt, so liegen die auf die Glandula pinealis beschränkten beweglich auf der Lamina quadrigemina, lassen an ihrem vorderen Pol den Zusammenhang mit der Commissura posterior und den Zirbelstielen erkennen (Abb. 30).

Der Ausgangspunkt von der Epiphysis cerebri ist hier vollständig sicher. Hat die Neubildung eine gewisse Größe — etwa die einer Nuß — erreicht, dann wirkt sie verdrängend und komprimierend auf die angrenzenden Teile des Mittelhirns und des Kleinhirns. Die Vierhügel werden abgeflacht, besonders deren vordere Prominenz, der Aquaeductus Sylvii wird zusammengepreßt, ist oft nur noch für eine ganz dünne Sonde wegsam.

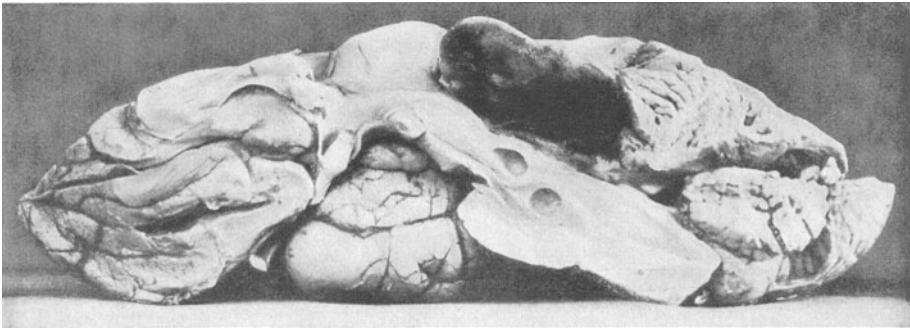


Abb. 30. Gliom (Spongioblastom) der Glandula pinealis. Medianschnitt durch das Gehirn; rechte Hälfte. Vorderer Pol der Geschwulst auf dem Pulvinar des Thalamus opticus dexter, hinter dem Zerebellum anliegend. Infiltratives Wachstum in die Vierhügelplatte hinein. Kompression des Aquaeductus Sylvii. Im Pons 2 Zysten. Erweiterung der Hirnventrikel. 35jähriger Mann (2705) mit Hodenhypertrophie. Fall BERBLINGER veröffentlicht 1920. (Photographie.)

Als Folge dieser Verlegung des Aquäduktus sehen wir dann so häufig bei den Zirbelneoplasmen einen Hydrocephalus internus auftreten, der eine besondere Bedeutung hat für die richtige Beurteilung der im Verlaufe von in der Zirbel lokalisierten Blastomen sich einstellenden genitalen Störungen. Auf das Pulvinar der Sehhügel sich ausdehnend, hinterläßt das Zirbelgewächs hier muldenartige Vertiefungen. Größere Geschwülste reichen mit ihrem vorderen Pol in den dritten Ventrikel hinein, während ihr hinterer Pol zwischen Großhirn und Kleinhirn über das Velum anterius sich drängt, überdeckt von der Tela chorioidea.

Sehr große Geschwülste der Epiphyse füllen den ganzen dritten Ventrikel aus, die Thalami optici auseinanderschiebend (Abb. 31, 32). Das Splenium des Balkens, die Fornixschenkel, werden durch die vorspringende Zirbelneubildung gedehnt, und es zeigt dieser Bezirk schon bei der üblichen Freilegung des Corpus callosum eine Vorwölbung nach oben. Zapfenförmige Fortsätze scheinen an den Zirbelgewächsen ebenfalls häufig zu sein. Sonst läßt sich über das makroskopische Aussehen der Blastome nichts einheitliches sagen. Gliome wie Sarkome und Krebse greifen in späteren Stadien des Wachstums

auf die Substanz der Vierhügel über, durchsetzen den Aquäduktus, erreichen die Pedunculi cerebri und den Pons.

Wichtig für die Bestimmung des Ausgangspunktes der Tumoren ist auch, daß die Zirbel an der gewöhnlichen Stelle nicht aufgefunden wird. Es kann freilich das Organ gelegentlich durch eine primär von der Lamina quadrigemina ausgehende Geschwulst weitgehend oder vollständig zerstört werden. Mehrere Beobachtungen dieser Art gibt es, bei denen der Ausgangspunkt der Neubildung nicht mehr sicher festzustellen war GOWERS, 24jähr. Mann, SCHNEIDER, 17jähr. ♀, BIANCONE, 18jähr. Mann, M. NEUMANN, Fall 1, 28jähr. Frau, WILLIAMSON, 14jähr. Mädchen.)

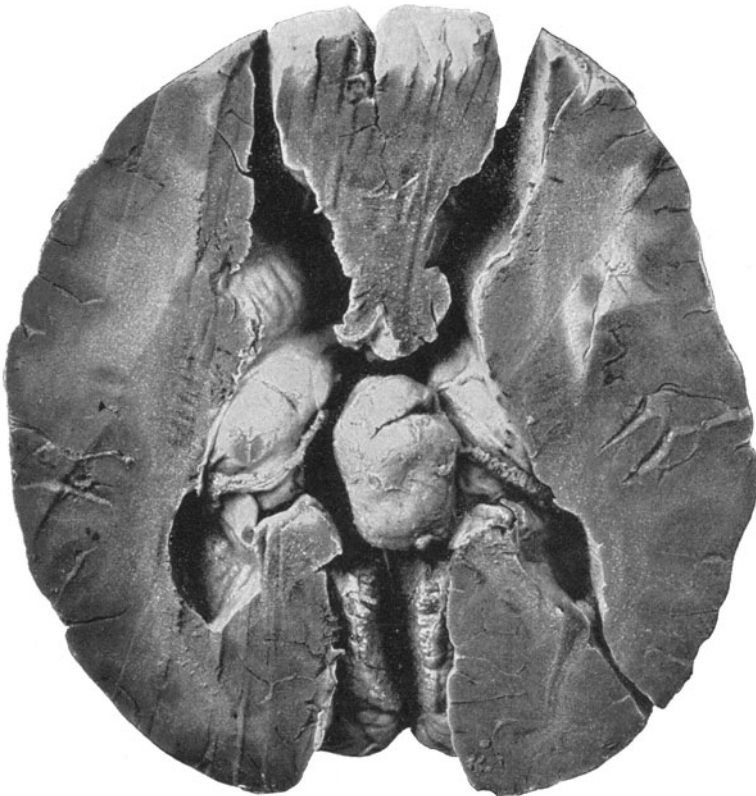


Abb. 31. Zirbeladenom den dritten Ventrikel ausfüllend (Fall 3 UEMURA).

Die makroskopische Beurteilung genügt nicht. Ich verfüge über mehrere eigene Beobachtungen, die zeigen, daß man am vorderen Pol eines Zirbeltumors ein zirbelähnliches Gebilde finden kann, das mikroskopisch eben doch nicht die Zirbel ist, anderenfalls kann in einer scheinbar von der Epiphyse ausgehenden Neubildung der Vierhügelgegend mitten in jener die unveränderte Zirbel nachgewiesen werden.

Einen Fall letzterer Art erwähne ich hier in Kürze, da ich in einem späteren Abschnitt auf seine Bedeutung für die Frage nach der Zirbelfunktion zurückgreifen muß:

Die Sektion eines 9 Jahre alten, normal entwickelten Knaben (4800), der mesenzephalische Symptome dargeboten hatte, offenbarte eine Geschwulst der

Vierhügelgegend unter der Tela chorioidea. Im vorderen Abschnitt des Gehirns wurde die unveränderte Zirbeldrüse nachgewiesen. Die 9 g schweren Hoden boten mikroskopisch eher das Bild einer geringen Unterentwicklung.

Daß bei der Lokalisation der Zirbelgeschwülste die Sektion deutliche anatomische Zeichen intrakranieller Druckerhöhung, Hydrocephalus internus und Hirn-ödem durch Kompression der Vena magna Galeni auffinden läßt, ist klar. Auch ausgedehnte Venenthrombose kann die Folge von Zirbelneoplasmen sein, so sah ich bei Zirbelkrebs (Pinealoma malignum) eine Verlegung der Venae cerebri internae, der Vena magna Galeni und der Zirbelvenen durch Thromben

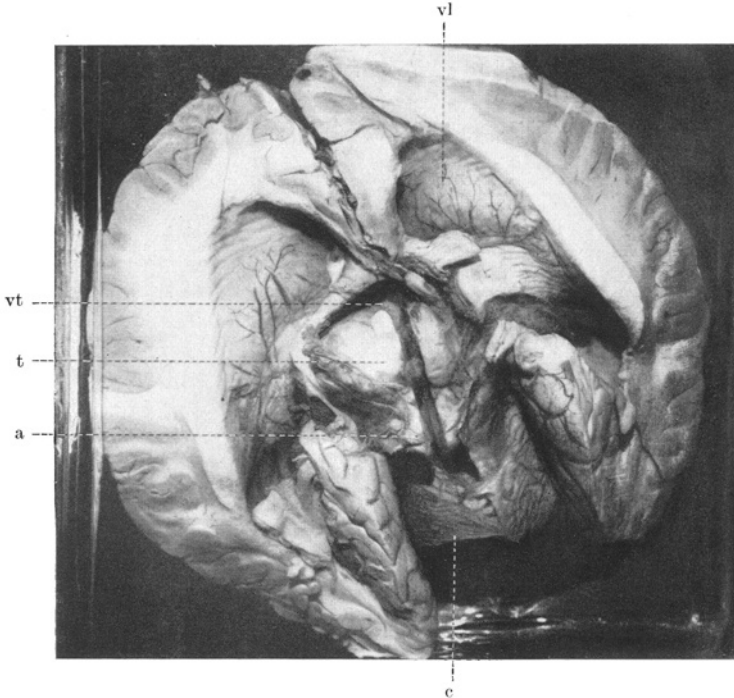


Abb. 32. Adenom (a) und Teratom (t) der Zirbeldrüse (Fall KLAPPROTH, P. J. Marburg 4433). Hydrocephalus internus vi; vt 3. Ventrikel, c Cerebellum. Median ist aus dem Tumor ein Stück herausgeschnitten.

(Abb. 33). Die Hirndrucksymptome treten keineswegs früh klinisch in Erscheinung, „wahre Dauer der Krankheit und die Zeit des Manifestwerdens der Symptome können wesentlich differieren“ (O. MARBURG).

Aus der Reihe der

a) Binde substanzgewächse

sind ausgereifte Formen bisher kaum beobachtet, oder wenigstens nicht mitgeteilt worden. BLAUE spricht von einem fibrösen Tumor der Glandula pinealis, HIRTZ will ein Lipom gesehen haben. Was Autoren aus älterer Zeit als Psammome beschrieben haben, sind teilweise nur durch reichlichen Konkrementgehalt ausgezeichnete Epiphysen.

Ebensowenig wie an anderen Orten ist für die Zirbel die Aufstellung des Psammoms als besondere Geschwulstform statthaft.

Die unreifen Blastome, aus dem gliösen Anteil der Epiphyse, aus dem bindegewebigen Stützgerüst hervorgehend, sind oft nicht so eingehend untersucht

und geschildert, daß sie an bestimmter Stelle in das onkologische System sich unterbringen ließen. Sehr oft begegnet man der Bezeichnung Gliosarkom. Ich möchte vermuten, daß die echten Sarkome durch die wahren Gliome an Häufigkeit übertroffen werden, wobei freilich die Gliome alle möglichen Reifungsgrade zeigen, was man für die unausgereiften Formen mit dem Namen glioblastisches Sarkom zum Ausdruck bringen mag.

Als echtes

β) Sarkom,

und zwar von fibroplastischem Typus, ist von UEMURA (Fall 1, 59jähr. Mann) eine Geschwulst angesprochen worden. Sie besteht aus drei deutlich

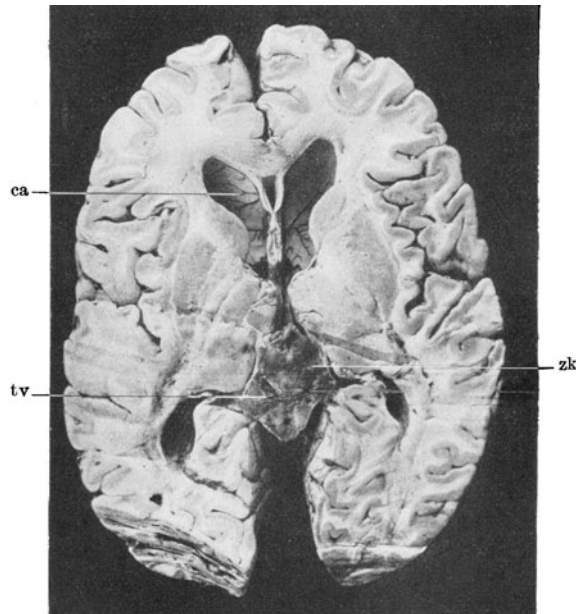


Abb. 33. Horizontalschnitt durch das Gehirn. Ansicht der oberen Hälfte. Zirbelkrebs (zk), thrombosierte Vene (tv), erweiterte Vorderhörner (ca) der Seitenventrikel. (BERBLINGER, Fall 2.)

gegeneinander abgrenzbaren Schichten; einer äußeren schmalen, gebildet von Zirbelgewebe mit Kerneinschlüssen in den Pinealzellen, einer mittleren und inneren Lage von fibrillärem wie zellreichem Bindegewebe. Hier aber sind Acervulus vorhanden und gliaähnliche Fasern. Ob ein wirkliches Fibrosarkom vorlag, erscheint mir nicht völlig sicher. DANA, BERKELEY, GODDARD, CORNELL erwähnen beiläufig ein Fibrosarkom in der Zirbel eines 40jährigen Mannes. Nach der Schilderung, die KÖNIG von einem psammösen Sarkom der Glandula pinealis gibt, wird die zellreiche Peripherie der Neubildung anscheinend ebenfalls von Zirbelparenchym gebildet. KÖNIG (S. 19) nennt große polygonale Zellen mit wenig Plasma und bläschenförmigem Kern. Das Geschwulstinnere besteht aus zellreichen Faserbündeln, zwischen denen offenbar hämatogenes Pigment liegt. Symptome machte diese nur kirschgroße Neubildung nicht. Hatten die erwähnten Tumorformen nicht zerstörend auf die

Nachbarschaft übergreifen, höchstens an ihrer Basis Ausbreitung auf die Vierhügelplatte gefunden, so gilt das gleiche für eine von HART als

Angiosarkom

bezeichnete Neubildung in der Zirbel eines 24 Jahre alten Mannes. Die Gewächszellen sind hier alveolär angeordnet, zeigen „vielfach ein fast epitheliales Aussehen“. Interzellulärsubstanz ist zwischen ihnen nicht immer vorhanden. Die meist rundlichen Blastomzellen haben einen bläschenförmigen Kern mit großem Nukleolus, das Plasmavolumen ist gering. Zahlreiche Mitosen konnte HART wahrnehmen, nicht dagegen nervöse Elemente¹⁾. Die Geschwulst wird als Angiosarkom aufgefaßt, weil in manchen Zellhaufen ein unregelmäßiges zentrales Lumen zu erkennen ist. Ob neben dem Geschwulstgewebe noch Reste von normalem Zirbelparenchym vorhanden waren, läßt sich nach HARTS Angaben nicht entscheiden. Eine nußgroße Zirbelgeschwulst bei einem 16jährigen Manne hat GOLDZIEHER als angioplastisches Sarkom angesprochen und diese Diagnose durch ausführliche Beschreibung zu begründen versucht. ASKANAZY hat aber auf die große Ähnlichkeit dieser Beobachtung mit dem von ihm gesehenen ersten Fall von Chorionepitheliom der Zirbel (19jähr. Mann) aufmerksam gemacht und sich gegen die Deutung als angioplastisches Sarkom erklärt. Die Geschwulst war infiltrativ in die vorderen Vierhügel eingedrungen, diese zerstörend und hatte den Aquaeductus Sylvii erreicht. Ein gleiches Verhalten macht in einer Mitteilung von WILLIAMSON, die ein 14jähriges Mädchen betrifft, die Entscheidung unmöglich, ob der taubeneigroße Tumor von der Zirbel selbst oder von der Lamina quadrigemina ausgegangen war. Diese aus Rund- und Spindelzellen zusammengesetzte Neubildung kann aber hier als Typus

von Sarkomen niederer Gewebsreife

in der Zirbel genannt werden. Daß selbst solche Sarkomtypen nicht immer auf die Vierhügelplatte übergreifen, diese vielmehr nur abflachen, lehrt GIEBELS Fall 1 (25jähr. Mann, geistig auffallend früh entwickelt; kastaniengroße Zirbelgeschwulst).

Aus der Polymorphie der Tumorzellen, aus der Abwesenheit geformter Zwischensubstanz leitet GIEBEL die Sarkomdiagnose ab; Zirbelhypertrophie, eine epitheliale Neubildung, werden abgelehnt. Von der Zirbel hatten sich nur Teile des Stützgerüsts erhalten.

Als Sarkome sind ferner gedeutet worden die Fälle GOWERS (24jähr. Mann), KNY (35jähr. Mann, Rundzellensarkom), HÖSSLIN (9jähr. Knabe), FINKELNBURG (Sarkom in der Hypophyse und Epiphyse eines 18jähr. Mannes), TURNER, PIAZZA (22jähr. Mann), HENROT BIANCONE (18jähr. Mann) und M. NEUMANN (Fall 2, 11jähr. Knabe), kleinzelliges Rundzellensarkom. Ein Teil dieser Gewächse griff auf die Nachbarschaft über.

MORQUIO (12jähriger Knabe), BRUSA (3jähriges Kind mit Schlafsucht und Hydrozephalus ohne endokrine Störungen. Die autoptisch festgestellte Zirbelgeschwulst bezeichnet BRUSA als kleinzelliges Sarkom.

Angaben über andere Sarkomformen, speziell über lymphoplastische Sarkome, habe ich nirgends gefunden.

Als eine weitere selbständige Geschwulstform füge ich hier die

γ) Melanome

ein, die bisher zweimal in der Zirbel festgestellt worden sind.

OGLE sah ein primäres „Melanosarkom“ in der Epiphyse einer 32jährigen Frau. Als Metastase eines primären malignen Melanoblastoms der Haut konnte ich in der Zirbel eines 42jährigen Mannes melaninhaltige Tumorzellen nachweisen. Die Glandula pinealis war nicht sichtbar vergrößert, enthielt in Zellen, die denen der übrigen Organmetastasen glichen, ein mikrochemisch wie Melanin sich ver-

¹⁾ Freundliche briefliche Mitteilung (1920) von Professor G. HART †.

haltendes, körniges Pigment. Teils fand sich auch freies Pigment dieser Art (Abb. 34).

Neben dieser von Tumorzellen durchsetzten Partie lag intaktes Zirbelparenchym (Abb. 35), die Kalkkonkremente waren im Organ sehr reichlich vor-

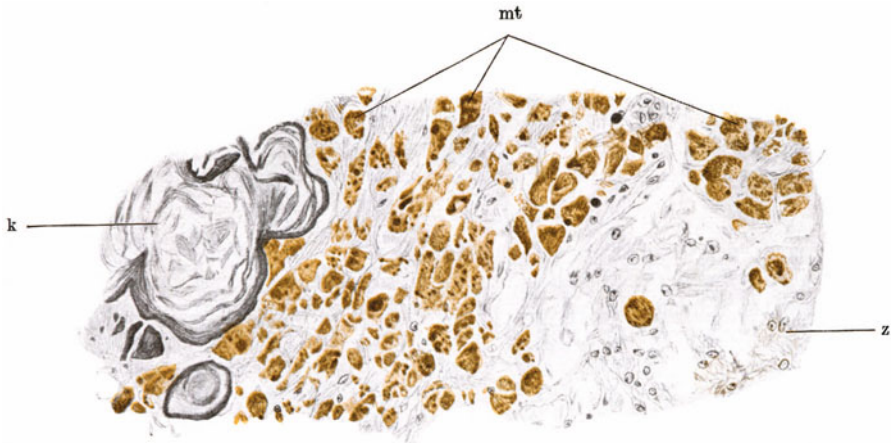


Abb. 34. Metastase eines malignen Melanoblastoms in die Zirbel. Melaninhaltige Tumorzellen (mt). Zirbelparenchym (z), geschichtete Kalkkonkremente (k). (4181). (Zeichnung.)

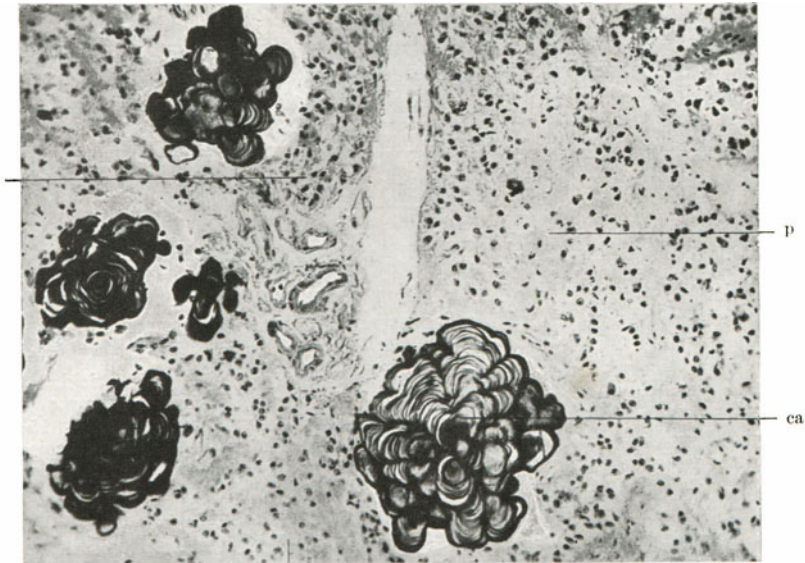


Abb. 35. Metastatisches Zirbelmelanom. Abschnitt mit reichlichem unveränderten Zirbelparenchym (p). Corpora arenacea (ca). 42jähriger Mann (4181). Mikrophotogramm. (Zeiß Objektiv 16 mm, Okular IV. Vergr. 140fach.)

handen. Die Hoden, zusammen ohne Nebenhoden 36 g schwer, boten trotz der sehr schweren Geschwulstkachexie lebhaftere Spermio-genese, die Zwischenzellen, nicht absolut an Zahl vermehrt, waren reichlich vorhanden und groß.

Ist auch der Gehalt der normalen Zirbel an Melanin, wie oben erörtert wurde, gering, so können die primären melanotischen Gewächse in Analogie gesetzt

werden mit Neoplasmen gleicher Art in den übrigen Abschnitten des Nervensystems. Diese werden abgeleitet von nicht weiter differenzierten Zellen des Neuroektoderms, denen wie den Abkömmlingen des Ektoderms die Fähigkeit zur Melaninbildung eigen ist. GRAHL¹⁾ hat bei symmetrischen Pigmentflecken im Gehirn einer Neugeborenen Anfänge der Pigmentbildung in Zellen gesehen, die er vom Neuroepithel ableitet, ähnliches fand ich bei einem weiblichen Säugling in mangelhaft differenzierten Gliazellen bei multiplen Melanomen der Haut wie des Nervensystems²⁾. So verfügen wir also über Erklärungsmöglichkeiten für das Vorkommen auch primärer Melanome in dem Corpus pineale.

Die genannte Geschwulstform kann somit einen Übergang bilden zu den Neubildungen aus Nervengewebe verschiedenster Differenzierungshöhe, die als

δ) Gliome

oder Gliosarkome der älteren Autoren bekannt geworden sind.

Ich will mich hier auf die Wiedergabe einiger wesentlicher Befunde an Gliomen niederer Gewebsreife beschränken, welche ich den Arbeiten von PAPPENHEIMER, RAYMOND und CLAUDE wie eigener Beobachtung entnehme.

(PAPPENHEIMER, 10jähr. Knabe, walnußgroße Geschwulst; RAYMOND und CLAUDE, 10jähr. Knabe; BERBLINGER, 35jähr. Mann, vgl. 1920.)

PAPPENHEIMER fand zweierlei Geschwulstzellen, die einerseits mit den Ependymepithelien des Plexus chorioideus weitgehend übereinstimmten, und ferner Gliazellen, ein plasmatisches Synzytium bildend.

In dessen Maschenwerk liegen mit den Gliazellen in Verbindung stehende Fibrillen gliöser Abkunft. Von dem Untersucher wird auch die Möglichkeit eingeräumt, daß manche der Zellen erstgenannter Art Neuroblasten sind. Die von PAPPENHEIMER in der Geschwulst nachgewiesenen embryonalen Muskelfasern veranlassen ihn nicht, ein bigerminales Mischgewächs anzunehmen, vielmehr stellt er die beobachtete Neubildung nahe den zusammengesetzten Zirbelneoplasmen MARBURGS. PAPPENHEIMER spricht von einem ependymalen Neurogliom, welches sich aber in seinem Wachstum infiltrativ verhielt.

Kleine dunkle Gliazellkerne, faserige Glia parallel zu Bündeln geordnet, wie Wirbel bildend, hellkernige Zellen und epithellose Erweichungssystem in einer Zirbelgeschwulst bestimmen RAYMOND und CLAUDE zur Diagnose Gliom. ASKANAZY macht hierzu den Einwand, daß nur Teile der Neubildung untersucht sind, meint, daß, sofern nicht ein Teratom vorgelegen haben könnte, mindestens das Gliom ein sehr wenig differenziertes sei (Glioma sarcomatodes, ASKANAZY, Seite 66).

Der 10 Jahre alte Knabe bot deutliche Zeichen einer vorzeitigen Entwicklung, er wog 39 kg, hatte eine Körperlänge von 1,38 m. Er war bei starkem Hydrozephalus zwar apathisch, aber nicht unintelligent. Die Schamhaare entsprachen einem Alter von 14 bis 15 Jahren, die äußeren Genitalien waren klein, die Hoden viele Interstitialzellen aufweisend „im Zustande aktiver Proliferation“, zeigten einen Entwicklungszustand der Kanälchen, wie er vor der Pubertät angetroffen wird.

Nach meinen obigen Darlegungen dürfte man hier nicht von einer Makrogonitosomia praecox reden, denn die Keimdrüsen boten nicht das Bild eingetretener Reifung.

Die beiden Verfasser machen eine durch den Hydrozephalus herbeigeführte „Atrophie“ der Hypophysis für den Stillstand der Hodenentwicklung verantwortlich. RAYMOND und CLAUDE nehmen, was hier nicht weiter erörtert werden soll, eine pluriglanduläre Insuffizienz an.

In einer eigenen Beobachtung bei einem 35jährigen Soldaten mit Zirbelgliom konnte ich eine sicher über das Durchschnittsgewicht hinausgehende

¹⁾ GRAHL, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1906.

²⁾ BERBLINGER, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 219. 1915.

Hypertrophie beider Hoden feststellen. Wie ich in meiner Mitteilung ausführte, kann ein Teratom sicher ausgeschlossen werden. (Abb. 36).

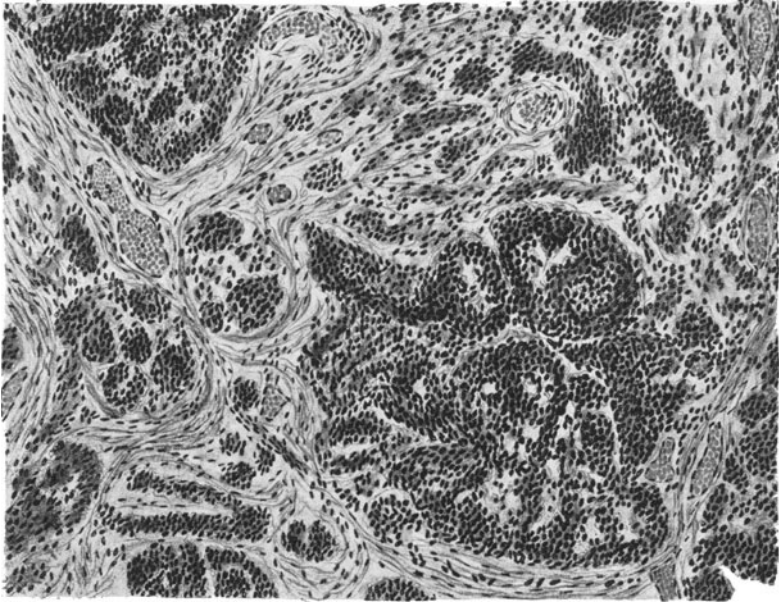


Abb. 36. Partie aus einem Zirbelgliom. Alveoläre Gruppierung der Geschwulstzellen, breites, bindegewebiges gefäßhaltiges Stroma. Fall BERBLINGER I (2705) 35jähriger Mann. (Zeichnung Vergr. SEIBERT. Objektiv 2, Okular I.)

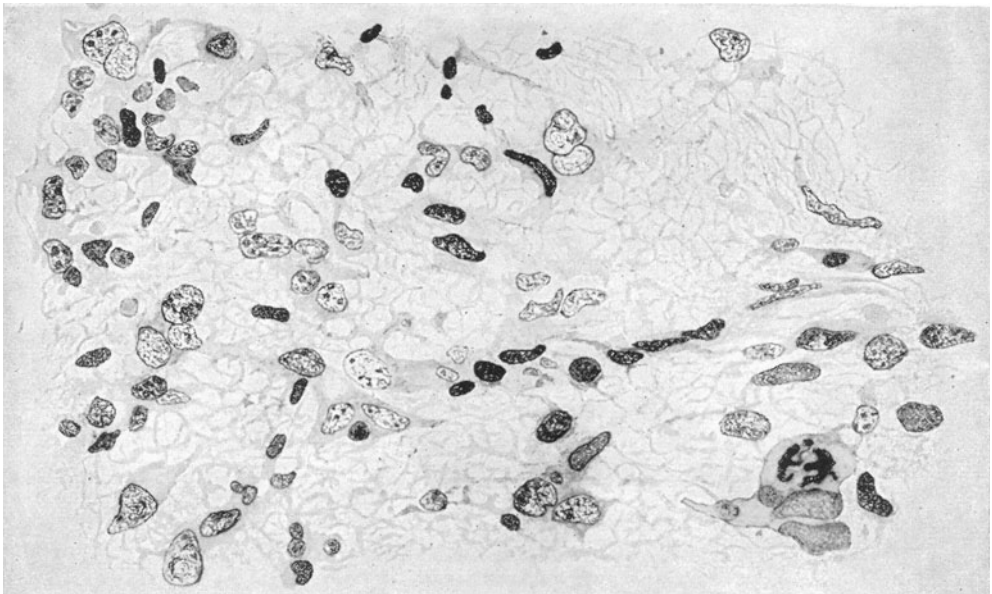


Abb. 37. Zirbelgliom (Fall BERBLINGER) (2705). Starke Vergr. Zeichnung Immers $\frac{1}{12}$. (Okular II. Vgl. Text S. 48.)

Hellkernige Zellen bilden ein plasmatisches Syncytium, in diesem sind Gliafibrillen zu finden. Weiter begegnet man kleinen dunklen Kernen und auffallend großen Kernen, die an Neuroblasten erinnern (Abb. 37). Das Wachstum der Geschwulst war ein infiltratives, wie wir es bei den Gliomen finden (STUMPF). Weite Gefäße, Extravasate, entzündliche Vorgänge komplizieren das histologische Bild. Schleimgewebe, Knorpel, Knochen fehlen sicher.

Fraglos handelt es sich um ein sehr wenig differenziertes Gliom, das aber von der Zirbel selbst ausging, in dem normale Zirbelzellen nicht mehr vorhanden waren.

Ich habe damals einem Vorschlage RIBBERTS folgend von einem Spongioblastom gesprochen, weil es mir wohl möglich erschien, daß manche der Geschwulstzellen noch vor der Stufe der Sonderung in Neuroblasten und Glioblasten ständen.

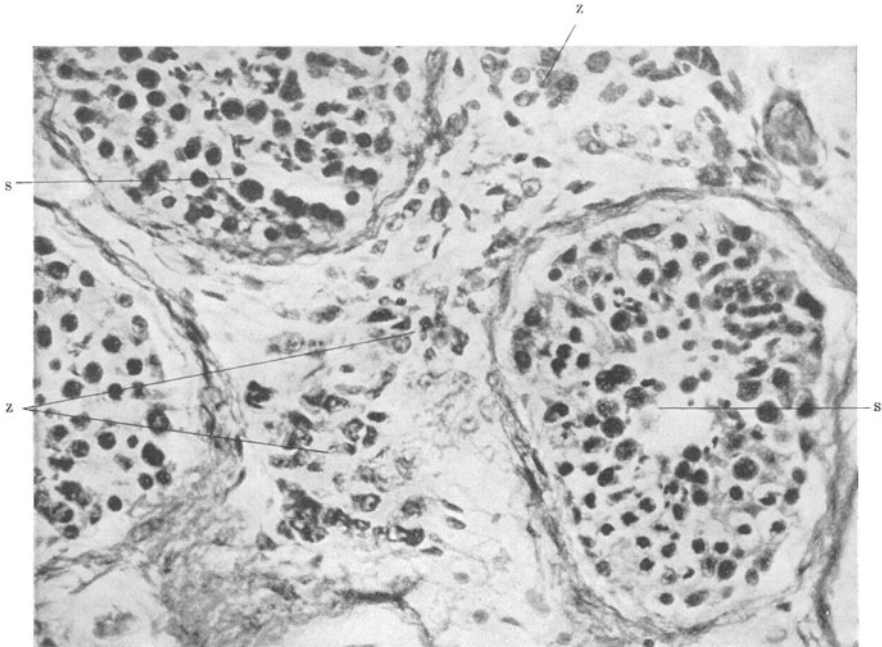


Abb. 38. Hypertrophischer Hoden (r). 38 g schwer ohne Nebenhoden. 35 jähriger Mann mit Zirbelgliom (2705). Lebhaftige Spermiogenese in allen Kanälchen (s). Kanälchenwand nicht verändert. Zahlreiche, große Zwischenzellen (z). Mikrophotographie. (Vergr. 250fach.)

Die Hoden — linker ohne Nebenhoden 35 g schwer, rechter o. E. 38 g wiegend, Maße 6:3,5:3,5 cm — müssen, wie ich an genannter Stelle ausführte, als hypertrophisch bezeichnet werden¹⁾. In allen Kanälchen, deren Wand nicht verändert ist, herrscht eine äußerst lebhaftige Spermiogenese; die Zwischenzellen sind groß und zahlreich — Abb. 38. Wie ich damals schrieb, sind die Zwischenzellen sehr entwickelt, ohne daß eine herdförmige Hyperplasie vorliegt. BAAR zitiert unrichtig, ich hätte eine Zwischenzellenvermehrung festgestellt. Ich habe gerade betont, daß man es nicht mit einer pathologisch veränderten Keimdrüse zu tun hat, sondern lediglich mit einem Organ, das sich rein quantitativ von dem Hoden eines gesun-

¹⁾ Das Durchschnittsgewicht beider Hoden ohne Nebenhoden beträgt nach meinen Untersuchungen 25 g.

den Mannes unterscheidet. Auf die ursächliche Verbindung dieser Hoden-hypertrophie mit der Zirbelgeschwulst komme ich später zu sprechen.

Den bisher genauer geschilderten Fällen von Zirbelgliom können die ange-liebert werden, die teilweise auch unter dem Namen Gliosarkom veröffent-licht worden sind.

FEILCHENFELD (18jähr. Mann), SCHULZ (28jähr. Mann ohne genauere Beschreibung), CHRIST (18jähr. Mann), ZENNER (13jähr. Knabe), REINHOLD (19jähr. Mann), LAWRENCE (16jähr. Jüngling), VERGER, zit. nach FUKUO (42jähr. Frau), UEMURA (Fall 2, 30jähr. Frau), HOWELL (3 Fälle, 42jähr., 22jähr., 29jähr. Mann). BUSINCO (28jähr. Frau, Neuroglioma cysticum).

Unentschieden ist der Ausgangspunkt in den Beobachtungen von DUFFIN, 25jähr. Mann, NOTHNAGEL, 17jähr. Mann, M. NEUMANN, Fall 2, 28jähr. Frau. In diesem letzten Falle handelt es sich um ein „ganglionäres Neurom der Vier-hügelplatte mit Übergreifen auf die Vierhügelplatte, bei SCHMINCKES kurzer Mitteilung bestimmt um ein neuroepitheliales Gliom (22jähriger Mann). Auf die Zirbel übergreifende Gewächse sind die von MARTIN erwähnten Fälle (23jähriger Mann und 13jähriges Kind ohne Zeichen von Frühreife). ROR-SCHACH beschrieb eine Gliosarcoma gangliocellulare bei einem 27jährigen, seit der Jugend Fettsüchtigen. Es bestand außerdem rechtsseitiger Kryptorchis-mus. Vom linken Hoden wird nur die „Funktionstüchtigkeit“ hervorgehoben.

An der walnußgroßen Geschwulst fand RORSCHACH eine Schicht von Zirbel-gewebe, eine weitere von Ependymzellencharakter, mit drüsenschlauchähnlichen Bildungen, schließlich eine Neuroglialage mit Verödungszysten. Ob die vor-handenen Ganglienzellen vom Ganglion parietale abzuleiten oder vorgebildete veränderte Ganglienzellen sind, vermochte RORSCHACH nicht zu entscheiden.

Die festgestellte Zoneneinteilung stellt das Gewächs doch nahe zu denjenigen Neubildungen, die MARBURG als

ε) zusammengesetzte Geschwülste

eine besondere, nur der Zirbel eigentümliche Tumorform, bilden läßt. Beobachtet wurde diese von MARBURG bei einem 9jährigen Mädchen mit hydrozephalischem Krania und starker Fettsucht. Keimdrüsen und Hirnanhang waren nicht verändert.

Daß MARBURG auch die Fälle von NOTHNAGEL (21jähr. Mann), FRIEDREICH (59jähr. Mann), TURNER, PAPPENHEIMER (10jähr. Knabe) für zusammengesetzte Geschwülste zu erklären geneigt ist, sei hier, ohne daß ich dazu Stellung nehme, bemerkt.

Welche Besonderheiten bieten nun die zusammengesetzten Geschwülste ?

Sie zeigen auf dem Querschnitt „deutlich drei übereinander liegende Schich-ten“. Die am meisten nach oben gelegene „dorsalste“ umschließt Zirbelzellen, in manchmal unregelmäßiger Anordnung. An der Grenze zur zweiten Schicht sind außerdem Ependymzellen zu finden, welche den Hauptbestandteil der zweiten Schicht ausmachen, jedoch mit Zellen des Plexus chorioideus unter-mischt sind. Die Ependymzellen bilden rundliche und längliche, von kubischem Epithel überzogene, drüsenschlauchähnliche Hohlräume. Nun folgt als dritte unterste Schicht Glia, wobei die Gliazellen an Menge die Fasern übertreffen. In ihrem Wachstum verhalten sich diese zusammengesetzten Tumoren wie Gliome, aber die Entwicklung solcher Neoplasmen ist nur denkbar dort, wo Glia, Plexus, Ependymepithel und Zirbelparenchym nebeneinander vorkommen. Alle diese Gewebsarten gehen in letzter Linie aus dem äußeren Keimblatt hervor, und es schließen sich diese zusammengesetzten Neubildungen nach MARBURGS Auffassung am nächsten an die Karzinome an. Die beschriebene Geschwulst-form ist für die Zirbel allein typisch; sie enthält sogar vermehrt Zirbelgewebe. Ob dieses funktionell normalem Parenchym gleichwertig ist, läßt MARBURG offen. Wie ich früher auseinandersetze, liegt aber hier der Angelpunkt für

die ganzen Betrachtungen, die über die Koinzidenz von Zirbel-tumoren mit Makrogenitosomia praecox angestellt werden können. Wie schwer es ist, nach dem morphologischen Bilde den Grad der Funktion abzuschätzen, zeigen auch die epithelialen Neubildungen des Corpus pineale.

ζ) die Adenome und Krebse.

Nur wenige Geschwülste dieser Art sind bisher in der Zirbel gefunden worden. Für die oben berührte Frage nach Sekretionsvorgängen in der Epiphyse und ihren Beziehungen zur Genitalfunktion wird es besonders darauf ankommen, in den echten Adenomen fortsatzlose Pinealzellen ausfindig zu machen.

UEMURA (Fall 3) hat in einem Adenom — Präparat der alten Sammlung des Basler pathologischen Instituts — 4 Zellformen unterscheiden können. Typische Drüsenzellen, jedoch wie ich bemerke, ohne Kerneinschlüsse, Übergänge zu Drüsenzellen, Ependymzellen und eine vierte Zellform, die wahrscheinlich den fötalen Zirbelzellen entspricht. UEMURA nennt die Neubildung Adenom in Analogie mit den Adenomen des Hirnanhanges, wengleich auch eine eigentliche Drüsenbildung fehlt.

In der Zirbel der Ziege hat TRAUTMANN ein Adenom gefunden, es bestand aus vergrößerten Pinealzellen. Innerhalb dieses Bezirkes waren Glia wie Bindegewebe ganz spärlich.

Auch in A. MAYERS Fall scheint es sich um ein Adenom gehandelt zu haben (24-jähr. Mann). Ebenfalls zu den epithelialen Neoplasmen zählt HUEBSCHMANN eine bei der Sektion eines 11 Jahre und 4 Monate alten Knaben gefundene Zirbelgeschwulst¹⁾. Der Junge zeigte eine überstürzte Entwicklung, die als Makrogenitosomia bezeichnet werden darf. Bei einer Körperlänge von 136 cm, einem Körpergewicht von 39,7 kg waren Penis und Hoden abnorm groß, reichliche Spermio-genese und viele Zwischenzellen (HUEBSCHMANN). Das wäre einer der Fälle von geschlechtlicher Frühreife bei einer epithelialen Neubildung der Zirbel. Den Übergang zu den echten Krebsen bilden die

malignen Adenome.

Die Bösartigkeit offenbart sich hier in dem Übergreifen auf die Vierhügel und die Thalami optici, Fall LÖWENTHAL, 23-jähr. Soldat. LÖWENTHAL konstatierte alveolär gruppierte Epithelien, von welchen ein Teil Kerngranulationen enthielt, wie sie die Pinealzellen haben (Abb. 39).

Was diese Beobachtung besonders lehrreich gestaltet, ist die hochgradige Fettsucht.

Innerhalb eines Jahres wurde bei dem 23-jährigen Soldaten eine Gewichtszunahme von 65 kg auf 74,9 kg festgestellt, bei einer Körperlänge von 168 cm. Erst nach dieser Gewichtszunahme traten Hirndruckerscheinungen und mesenzephalische Symptome auf. Die Fettverteilung erinnerte etwas an den weiblichen Typus. Bartwuchs und Haarwuchs waren von gewöhnlicher Stärke, unbehaart war die Linea alba, schwach behaart die Achselgegend. Penis 11 cm lang, Hoden von normaler Größe.

LÖWENTHAL unterstreicht das Fehlen einer Epithelatrophie am Hoden. Die Spermio-genese ist mangelhaft. Die Zwischenzellen erwiesen sich als mäßig vermehrt. So denkt Verfasser an einen hemmenden Einfluß des überfunktio-nierenden Zirbelgewebes im Adenom auf die Hodenfunktion, während er die Adipositas auf einen Hyperpinealismus zurückführen möchte. Die geringe Spermio-genese könnte auch nur Folge der Krankheitsdauer sein. Die Frage nach der Entstehung der Fettsucht ist meines Erachtens noch nicht spruchreif, ich verweise auf die früheren Ausführungen.

Völligen Fettschwund hatte in einer Beobachtung HEMPERS (24-jähr. Mann) ein zweifellos destruktiv wachsendes

¹⁾ Herr Professor HUEBSCHMANN hatte die Güte, mir auf eine Anfrage mitzuteilen, daß die Geschwulst nicht unter die Teratome gerechnet werden kann.

Karzinom

der Zirbel herbeigeführt. HEMPEL glaubt wenigstens, daß die schwere Kachexie epiphysären Ursprungs sei, die Folge des Zirbelkrebses. Über das Verhalten der Hoden werden Angaben nicht gemacht. Die Zirbelgeschwulst besteht aus epithelialgruppierten Zellen mit hellem, bläschenförmigen Kern, diese Gebilde liegen in einem Netzwerk von Bindegewebe und werden mit den Zellen des embryonalen „Processus pinealis“ verglichen. Des weiteren haben DALY (23jähr. Mann) und MASSOT (19jähr. Mann) Krebse in der Zirbel gesehen.

Die histologische Beschreibung dieser aus älterer Zeit stammenden Fälle berührt nicht die histogenetische Ableitung der Gewächsbestandteile von einer bekannten Parenchymzellenform.

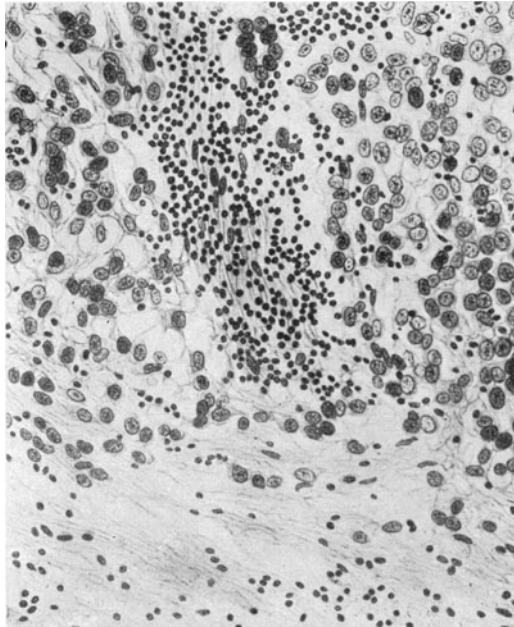


Abb. 39. Malignes Adenom der Zirbeldrüse. „Randpartie der Geschwulst mit Einwachsen in die Gehirnsubstanz und daher von nicht mehr ganz typischem Bau.“ Vergr. 1:250. (Photographie nach LÖWENTHALS farbiger Abbildung Tafel IX.)

Ich vermag hier eine eigene, und wie ich sehe die in der Literatur einzige Beobachtung von metastasierendem Krebs der Zirbel einzufügen. Sie darf daher, obwohl sie gesondert veröffentlicht worden ist, an dieser Stelle genauer geschildert werden.

Ein im August 1923 unter wenig ausgeprägten Erscheinungen erkrankter 32jähriger Mann mit einem Körpergewicht von 45,9 kg (Körperlänge 167 cm) bot während eines langen Aufenthaltes in der Klinik Stauungspapille beiderseits; später vollständige Amaurose. Herabgesetzte Pupillenreaktion. Nystagmus horizontalis. Ptosis. Atrophie der linken Zungenhälfte. Beidseitige Abducens- und Fazialisparese. Internusparese. Paraplegia inferior mit Hypotonie und Areflexie. Blasen-Mastdarmlähmung. Hypästhesie. Apathie.

Daß bei diesem neurologischen Befund an eine Enzephalomyelitis, aber auch an Tumor cerebri gedacht wurde, ist wohl verständlich.

Bei der Sektion (4938) des sehr abgemagerten Mannes (36,5 kg Körpergewicht) fand ich eine in der Zirbel lokalisierte Geschwulst (vgl. Abb. 33, S. 723) von beträchtlicher Größe, die in die Lamina quadrigemina hineingewachsen war. Mäßiger Hydrocephalus internus. Aquäduktus etwas zusammengepreßt, Vena magna Galeni durch Thrombus verschlossen.

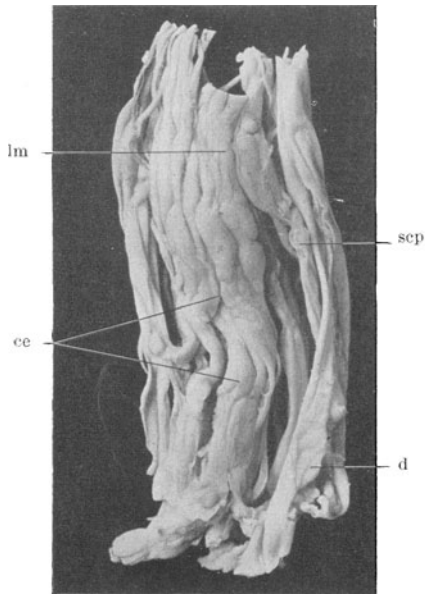


Abb. 40. Lumbal- u. Sakralmark mit Cauda equina. Dura (d) eröffnet. In der Leptomeninx Tumormetastasen (lm) (ce). Einzelne Nerven spindelförmig verdickt (scp). Primärer Zirkelkrebs. Fall 2. BERBLINGER.

Auffallend waren Verdickungen an mehreren Hirnnerven (III, IV, VI, VII, VIII, IX, XII) und der Kaudanerven. Endlich war die Leptomeninx über dem Lumbalmark verdickt. (Abb. 40).

An den Hoden (beide ohne Nebenhoden 20 g schwer) war eine Degeneration des samenbildenden Epithels wahrzunehmen, Vermehrung der Zwischenzellen, aber keine Atrophie. Die übrigen endokrinen Drüsen zeigten nichts Besonderes.

Die mikroskopische Untersuchung ergab eine einwandfreie Übereinstimmung zwischen der in der Zirbel gelegenen Neubildung und den Zellwucherungen im Bereich der genannten Nerven. Im Lendenmark fand sich ebenfalls eine von dem Subarachnoidealraum her übergreifende Neubildung (Abb. 41). Die Fortsetzung vom Subarachnoidealraum auf die Lymphe der zerebrospinalen Nerven läßt die eingefügte Abb. 42 deutlich erkennen.

Histologisch kann kein Zweifel sein, daß es sich um Metastasen handelt, als Ausgangspunkt die Zirbelgeschwulst anzusehen ist. Denn diese baut sich auf aus fortsatzlosen Zellen, deren Kerne die

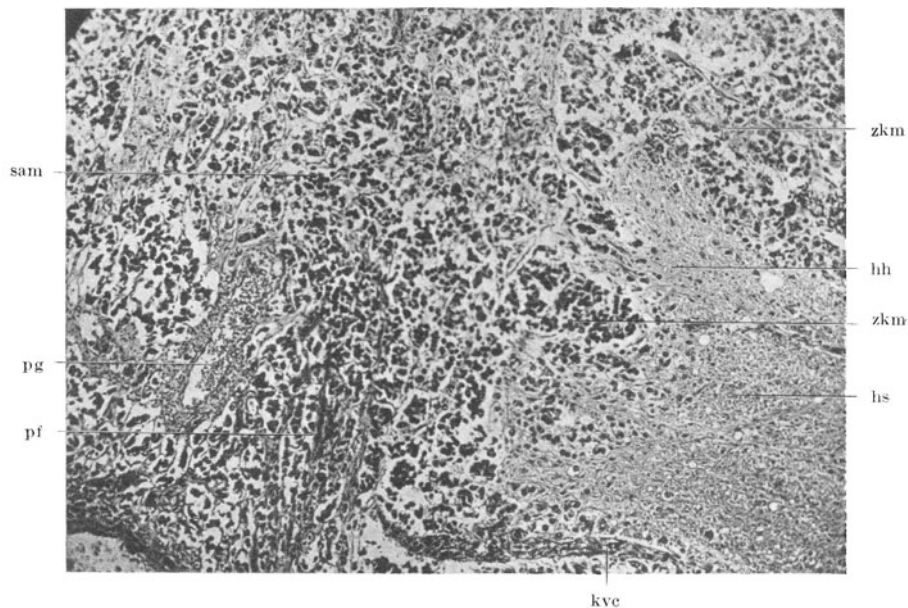


Abb. 41. Abschnitt aus einem Querschnitt durch das Lendenmark, hintere Zirkumferenz. Ausgedehnte Krebsmetastase im spinalen Subarachnoidealraum (sam). Zirkulär angeordnete Fasern der gefäßhaltigen Pia (pg) von Geschwulstzellen durchsetzt (pf). Vordringen des Krebses entlang den Gefäßen der Vaso corona (kvc). Krebszellenkomplexe im Rückenmark (zkm). Hinterhorn (hh). Hinterstrang (hs). Primärer Zirkelkrebs. Fall 2. BERBLINGER.

typischen Kerneinschlüsse enthalten (Abb. farbig 43), die ich oben eingehend als Kennzeichen beschrieb, die wir mit KRABBE und JOSEPHY als Pinealzellen bezeichnet haben und bei ihrer Form und Plasmabeschaffenheit nicht mit den

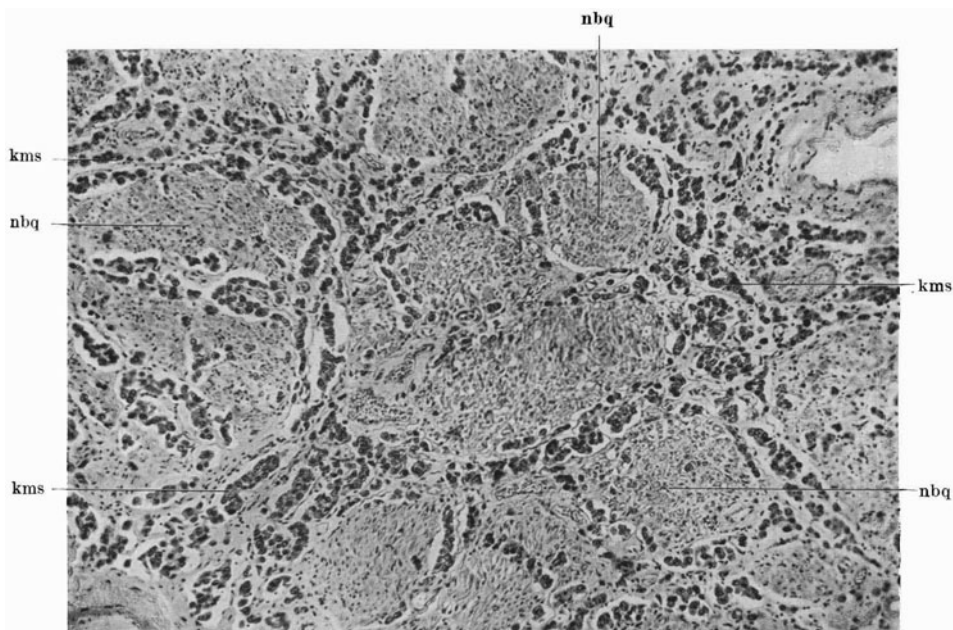


Abb. 42. Querschnitt durch eine vordere Wurzel unmittelbar am Lendenmark. Querschnitte von Nervenfaserbündeln (nbq), in diesen nur teilweise Faserquerschnitte sichtbar. In der Subarachnoidalscheide in epithelartiger Anordnung die Zellen der Zirbelkrebsmetastase (kms). Fall 2. BERBLINGER.

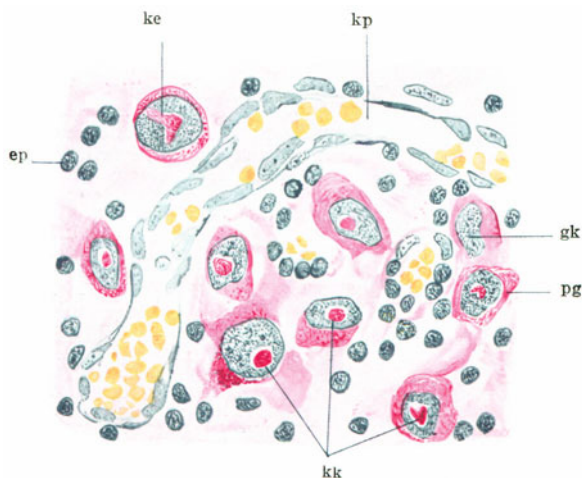


Abb. 43. Zellformen des Zirbelkrebses. Große, hellkernige Zellen mit eingekerbtem Kern (gk), mit ziemlich scharf begrenztem Plasma (pg). Kerneinschlüsse teils zentral (kk), teils peripher im Kern liegend. Öffnung des Kerns mit Ausstoßung des Kerneinschlusses [Kernexkretion (ke)]. Kleine Pinealzellen von embryonalem Typus (ep). Kapillare (kp). Methylgrün-Pyronin. Fall 2. BERBLINGER.

WALTERSchen Randgeflechtzellen identifizieren können. Zellen von embryonalem Typus sind außerdem vorhanden.

Die klinischen Erscheinungen sind durch die anatomischen Befunde hinreichend geklärt.

Die Metastasierung erfolgte wie das für Plexuskrebse bekannt ist, durch den Liquor im Subarachnoidealraum. Die Bösartigkeit ergibt sich ohne weiteres aus dem destruktiven Wachstum, das wir in den Vierhügeln (Abb. 44), wie im Lendenmark, wie in den Nerven feststellten.

Ich habe wegen der Identität der Geschwulstzellen mit den Pinealzellen die Bezeichnung Pinealoma malignum vorgeschlagen, womit diese Form der Zirbelkrebsse gekennzeichnet werden soll, so wie wir die Adenome, benigne Pinealome nennen könnten.

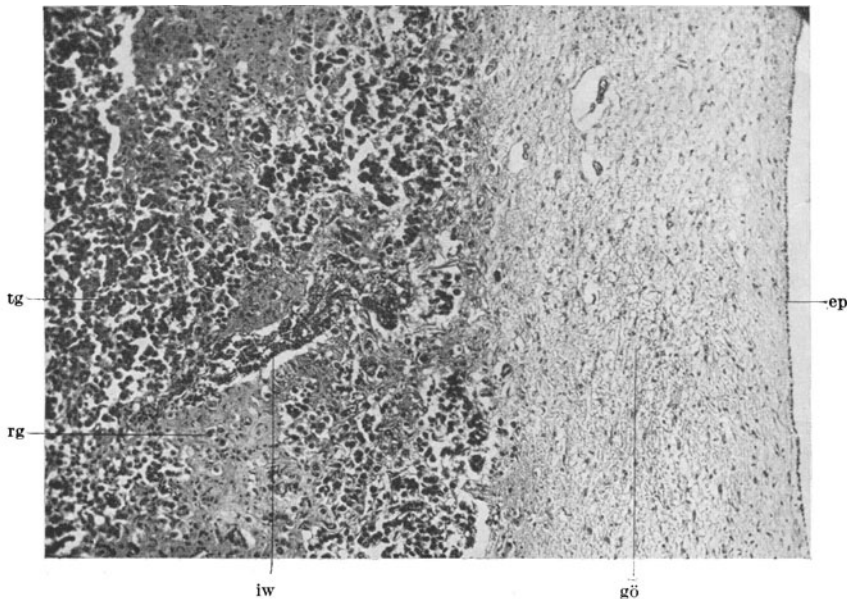


Abb. 44. Partie aus dem Zirbelkrebs. Tumorgewebe (tg) infiltrativ wachsend (iw) in die ödematös veränderte Glia (gö). Bei (rg) Reste von Ganglienzellen der Vierhügelgegend. (ep) Ependymepithel von der Decke des Aquaeductus Sylvii. Fall 2. BERBLINGER.

Mit dieser gewählten Bezeichnung soll auch ein funktionelles Moment gekennzeichnet werden. Wir dürfen wohl annehmen, daß in solchen Fällen auch die Krebszellen noch die gleiche Funktion ganz oder teilweise gewährleisten, welche den Pinealzellen unter physiologischen Bedingungen beigelegt wird.

Innersekretorische Störungen waren in dem geschilderten Falle nicht vorhanden. Der früher zeugungsfähige Mann wurde erst mit dem Ausbruch des Leidens impotent. Die kurz erwähnte regressive Hodenveränderung wird man wohl nur auf das langdauernde, mit allgemeiner Abzehrung einhergehende Leiden zurückzuführen haben.

Die aus der Beobachtung für die Frage nach der Funktion der Glandula pinealis möglichen Schlüsse werden in einem späteren Abschnitt Besprechung finden.

Im Rahmen der Klassifikation der primären Zirbelneoplasmen beweist der Fall entgegen einem von KRABBE geäußerten Zweifel, daß es primäre Zirbel-

krebse gibt. Er lehrt weiter, welche Bedeutung den Kerneinschlüssen für die histogenetische Ableitung in der Zirbel gefundener Gewächse zukommt. Ob man nun fortsatzlose Zellen gelten läßt oder in diesen nur Vorstufen der Randgeflechtzellen sehen will, beiden sind Kerneinschlüsse eigentümlich und diese ermöglichen die Identifizierung der Geschwulstzellen mit den Parenchymzellen und damit im einzelnen Falle die Entscheidung: primärer Zirbelkrebs mit Metastasen.

MASSOTS Patient hatte eine starke Polyurie. Die gleiche Störung in der Harnausscheidung erwähnen bei Zirbelgeschwülsten v. HÖSSLIN und HJUMANS, VAN HASSELT, VAN DEN BERG. Bei einem von „Blutungen und entzündlichen

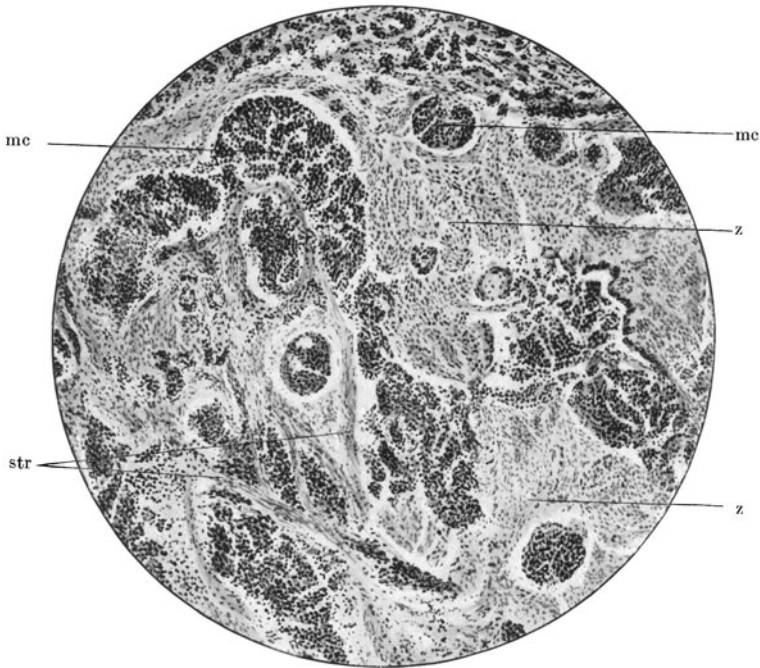


Abb. 45. Metastase eines Brustkrebses (mc) in der Zirbeldrüse. Zirbelparenchym (z). Stroma (str). 72jährige Frau mit Polyurie. Fall v. GIERKE. Zeichnung nach einem Präparat (4171). (SEIBERT Okular 1, Objektiv 2.)

Prozessen“ durchsetzten Zirbelgewächs sah NAKAMURA Diabetes insipidus, den er jedoch mit Veränderungen der Regio infundibularis in Zusammenhang bringt.

Auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Polyurie und Zirbelerkrankung hat aber erst v. GIERKE hingewiesen, welcher in der Glandula pinealis einer, trotz zahlreicher Organmetastasen fettreichen Leiche eines 72jährigen Weibes Krebszellenkomplexe fand. Die Krebszellen treten im mikroskopischen Bilde als dunkle Stränge hervor, zwischen denen Lager von Drüsenzellen liegen (Abb. 45). Deren Kern ist chromatinarm, zackig begrenzt und enthält Granulationen im Sinne DIMITROWAS. Die Krebszellen sind glykogenhaltig, die Parenchymzellen dagegen glykogenfrei (v. GIERKE). Sicherlich ist hier noch Zirbelparenchym vorhanden, und v. GIERKE erwähnt die Möglichkeit, daß die Reizung dieses Drüsenrestes durch den einwachsenden Krebs Anlaß zur Polyurie geben könnte, diese jedoch aufhört, wenn durch den Krebs die

Epiphyse vollständig zerstört worden ist. Eine solche Überlegung erscheint mir insofern berechtigt, als im Bereich der Hypophyse und des Zwischenhirns anatomische Veränderungen fehlen. Metastasen in der Zirbel bei Brustkrebs (47jähr. Frau), bei primärem Pankreaskrebs (55jähr. Mann) erwähnt ASKANAZY. In diesen Fällen fehlte jedoch die Polyurie. Endlich beobachtete FÖRSTER eine Metastase eines Markschwammes in die Zirbel (37jähr. Mann).

η) Metastatische Geschwülste der Zirbel

finde ich in der Literatur 6 mal vermerkt.

Es sind dies die Fälle FOERSTER, v. GIERKE, ASKANAZY (2), WALTER (1923), 54jährige Frau Epitheliometastase in der Zirbel) und der Fall JACOBI-WALTHER. Das Präparat des letztgenannten findet sich in der Sammlung des pathologischen Instituts Jena (S. 439, 1920). Es ist also nicht die ganze Zirbelgeschwulst, welches ein metastatisches Rundzellensarkom darstellte, auf noch vorhandene Reste von Zirbelgewebe untersucht worden. Der Primärtumor saß im rechten Eierstock, beide Nebennieren waren „fast vollständig“ durch Sarkomknoten ersetzt. Vermerkt ist beginnender Morbus Addisonii. Die Folgen der sicherlich sehr umfangreichen Sarkometastasen lassen sich hier sehr schwer beurteilen, weil gleichzeitig die erwähnten anderen endokrinen Drüsen erheblich verändert gefunden wurden. Ob, um mich eines kurzen Ausdrucks zu bedienen, Hypopinealismus oder sogar Apinealismus durch die Zirbelmetastase hervorgerufen worden war, läßt sich aus dem angegebenen Grunde schwer abschätzen.

Den Ärzten war die starke Schambehaarung, Achsel- und Kopfbehaarung der 21jährigen Kranken aufgefallen. Hypogenitalismus infolge des rechtsseitigen Ovarialsarkoms kann kaum vorgelegen haben, da Gravidität eingetreten war. Nach dem früher Gesagten ist die Terminalbehaarung mit abhängig von der Nebennierenfunktion. Diese ist aber sicherlich erheblich herabgesetzt gewesen. Es ist daher immerhin diskutabel, die besonders starke Behaarung mit der Einschränkung einer hemmenden Leistung der Zirbel in Verbindung zu bringen. Ich bin mir aber klar, daß ein so verwickelter Fall von allen weitgehenden Folgerungen abhalten muß.

Zum Schlusse erwähne ich hier noch eigene Beobachtungen von Geschwulstmetastasen in der Epiphyse bei noch erhaltenem Zirbelgewebe und ohne endokrine Störungen.

1. 38jähriger Mann, 1,64 m Körperlänge, Körpergewicht: 40 kg, Hoden: 24 g schwer. Metastase eines Plattenepithelkrebses in der 0,232 g schweren Zirbel, ausgehend vom Krebs des Sinus frontalis. Krebsmetastasen auch in der Hypophyse (vgl. BERBLINGER 1923, Nr. 4496). Keine Polyurie, keine genitale Dystrophie.

2. 44jährige Frau, Körperlänge 152 cm, Körpergewicht: 52 kg. Rezidiv eines Brustkrebses nach Mammaamputation vor 5 Monaten (4672). Ausgedehnte Krebsmetastasen im Skelettsystem, in Milz, Leber, Nieren, Magen, Dünndarm, Vagina, Lungen, Meningen, Thyreoidea, Nebenschilddrüsen, Nebennieren, Ovarien, Pankreas, Adeno- und Neurohypophyse und in der Zirbel. Diese 0,190 g schwer.

3. 4933. 42jährige Frau. Rezidiv eines Brustkrebses mit Metastasen. Solche auch in der Epiphyse.

4. 4983. 65jähriger Mann, Melanoblastom der Planta pedis. Organmetastasen. Eine in der 0,360 g schweren Zirbel.

Zähle ich dazu die oben erwähnte Melanometastase im Konarium, so verfüge ich selbst über 5 Beobachtungen von Geschwulstmetastasen in diesem Organ, im ganzen liegen also 11 Fälle vor, während KRABBE 1923 nur 2 Fälle aus der Literatur anführt.

9) Mischgeschwülste der Zirbeldrüse.

Ganz auffällig häufig wurden in der Zirbel Mischgeschwülste festgestellt. Unter den 47 Fällen, die ich oben als anatomisch ausreichend untersucht erklärte, sind 25 in die Gruppe der Teratome und Teratoide gehörig¹⁾.

Vergleicht man nun Alter und Geschlecht in den Fällen von sicherem Teratom und anderen Geschwulstformen, so ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 6.

Fälle	A. Teratome, Teratoide		B. Andere Geschwulstformen	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
I. Jahrzehnt	7	1	2	1
II. „	14	0	5	0
III. „	3	0	7	1
IV. „	0	0	2	1
V. „	0	0	1	0
VI. „	0	0	2	0

Also unter 25 Teratomfällen stehen 22 in den ersten beiden Lebensjahrzehnten, von den Trägern anderer Geschwulstformen befinden sich dagegen nur 8 im gleichen Lebensalter.

Zählt man die anatomisch nicht geklärten Fälle noch mit, so sind unter den 39 nicht teratoiden Formen 35 Angehörige des männlichen, 4 des weiblichen Geschlechts. Auf die einzelnen Lebensalter verteilt ergibt sich:

Tabelle 7. Nicht teratoide Blastome.

Lebensjahrzehnt	Anatomisch genügend geklärt: 22 Fälle		Anatomisch zweifelhaft: 17 Fälle	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
I.	2	1	2	0
II.	5	0	6	0
III.	7	1	5	0
IV.	2	1	2	1
V.	1	0	1	0
VI.	2	0	0	0

¹⁾ Zur Gruppe A sind gerechnet die Fälle: Sichere Teratome: ASKANAZY, BAILEY, BÖHM, v. FRANKL-HÖCHWART, M. FRANK, FUKUO, GAUDERER, GIEBEL II, GUTZEIT, HUETER, KLAPPROTH-LÖHLEIN (zugleich Adenom), LUCE, O. MEYER, DE MONCHY, P. NEUMANN, ODERMATT, OESTREICH-SLAWYK, HIJMANNS v. BERG, TAKEYA. Teratoide (von manchen Autoren wenigstens so umgedeutet: FALKSON, GOLDZIEHER (angioplastisches Sarkom), COATS, WEIGERT, OGLE, SCHMINCKE. Zur Gruppe B sind gerechnet als anatomisch ausreichend untersucht die Fälle: PAPPENHEIMER, RAYMOND und CLAUDE, O. MÄRBUrg, M. NEUMANN, FEILCHENFELD, REINHOLD, HUEBSCHMANN-FRANK, MASSOT, HART, GIEBEL I, UEMURA II, RORSCHACH, A. MAYER, LÖWENTHAL, HEMPEL, BERBLINGER I, BERBLINGER II, OGLE, KÖNIG, UEMURA III, FRIEDREICH, NOTHNAGEL. Weil anatomisch nicht ausreichend untersucht oder weil nach der Beschreibung unklar, sind folgende Fälle nicht mitgezählt: MORQUO, HÖSSLIN, CHRIST, ZENNER, FINKELNBURG, HOWELL, PIAZZA, HOWELL II (Tumor aus Pinealzellen), SCHULZ, LAWRENCE, DALY, DANA, KNY, VERGER, HOWELL III, JOHAN, LEREBOUTLET, MAILLET BRIZARD, im ganzen also 17 Fälle.

Anmerkung: Die anatomisch genau untersuchten Fälle: UEMURA III (Adenom), BUSINCO (ependymäres Gliom), BRUSA (3jähriges Kind Sarkom), PATTI („Epifisoma“) blieben unberücksichtigt, weil Angaben über Alter oder Geschlecht fehlen. Ebenso ließ ich drei bei FUKUO angeführte Fälle, nämlich HENROT, WILLIAMSON, JOUKOWSKY, außer Betracht. Sie blieben mir auch im Referat unzugänglich.

Zu der Gruppe A (25 Teratome) habe ich alle diejenigen Geschwulstformen gezählt, die irgendwie den teratoiden Blastomen nahestehen könnten, auch dann, wenn wie in den Fällen KLAPPROTH und DE MONCHY ein sehr erheblicher Teil der Neubildung aus hyperplastischen Zirbelgewebe vom Typus des Adenoms bestand; für die Gruppe B, sicher nicht teratoide Formen, beschränkte ich mich, wie gesagt auf die mikroskopisch ausreichend untersuchten Fälle.

Für die nachfolgende prozentuale Berechnung muß ich bemerken, daß der Fall LEREBoullet, weil er nur als Zirbeltumor bezeichnet ist, gegen UEMURAS Fall III Adenom ausgetauscht werden durfte.

Es ergibt sich dann bei gleich gebliebenen Ausgangszahlen, daß

die Teratome und Teratoide . . 39 $\frac{0}{0}$
 die nicht teratoiden Blastome . . 60,9 $\frac{0}{0}$

aller Zirbelneubildungen ausmachen, während KRABBE (1923) unter allen beschriebenen Zirbelgeschwülsten etwa nur $\frac{1}{4}$ Teratome fand.

Die Frühreife (Makrogenitosomia praecox) kann natürlich nur in den ersten beiden Jahrzehnten zutage treten, sie fehlte aber bei 8 Teratomträgern, war bei 2 Kindern im Alter von 10 und 11 Jahren vorhanden, bei denen in der Zirbel sicher keine Mischgeschwulst vorlag.

Bei dem Vorwiegen der Teratome der Zirbel im jugendlichen Alter wird die häufige Verbindung mit einer Makrogenitosomia weniger auffallend, und wir fragen weiter, was die Vorliebe der Zirbel für die Entstehung von Teratomen erklären könnte.

Unter den Mischgeschwülsten

einfacherer Art ist eine von FALKSON beschriebene Neubildung zu nennen, welche neben Zysten mit Ependymepithel und Knorpel einem Spindelzellensarkom ähnliche Abschnitte aufwies. Diesem geweblichen Aufbau wird die Bezeichnung FALKSONS, Chondrozystosarkom nicht ganz gerecht, der Nachweis von epithelbekleideten Zysten schließt die Zirbel als Ausgangspunkt des Neoplasmas nicht aus. Erscheinungen von Frühreife an dem 16jährigen Menschen werden nicht erwähnt, hervorgehoben ist der ziemlich gute Ernährungszustand.

Vegetative Störungen fehlten auch bei dem von WEIGERT seziierten 14jährigen Knaben. Die Geschwulst der Epiphyse baut sich auf aus epidermoidalen Bildungen, Haarbälgen, Haaren, Talgdrüsen, aus Knorpel, Fettgewebe, glatten Muskelfasern, Zysten mit zylindrischem Epithel. Neben den blastomatösen Bezirken sah WEIGERT noch Reste von Zirbelsubstanz.

Ebenso konnten GAUDERER, P. NEUMANN, ASKANAZY, KLAPPROTH neben dem Teratom noch Zirbelparenchym nachweisen. An einem mir überlassenen Präparat von C. HUETERS Beobachtung konnte ich ebenfalls noch typische Pinealzellen erkennen (Abb. 46).

So konnte auch FRANK neben dem Teratom der Zirbel noch verhältnismäßig viel erhaltenes Epiphysenparenchym finden und erklärt damit das Ausbleiben spezieller Zirbelsymptome bei dem allerdings schon 20jährigen Manne.

Keine Angaben über etwa noch vorhandene Anteile der normalen Glandula pinealis machen FUKUO, GIEBEL (Fall 2), LUCE, FALKSON, COATS, LÖHLEIN. FUKUO fand in dem Zirbelteratom fibrilläres Bindegewebe, Kapillaren, Venen, Arterien, Fettgewebe, Knorpel, mit Perichondrium, Knochenbälkchen mit Osteoblasten und Markräumen mit Markzellen, Ossifikationsvorgänge an der Epiphysenlinie, ferner Plattenepithelzellen mit Verhornung, Talgdrüsen, Haare, entodermale Zysten mit schleimbildendem Epithel und glatten Muskelfasern in der Umgebung.

GIEBEL untersuchte nur Stücke des Zirbelepidermoids, LUCE verweist auf die von FAHR gestellte Teratomdiagnose.

Der Fall LUCES gewinnt dadurch an besonderem Wert, daß die Diagnose einer Zirbelgeschwulst aus besonderen Lokalsymptomen wie aus einem Kalkschatten im Röntgenbilde intra vitam richtig gestellt wurde. Übrigens liegt hier die erste Beobachtung von einem Zirbelteratom bei einem weiblichen Kinde vor, das übrigens keine Zeichen der geschlechtlichen Frühreife gezeigt hatte.

LÖHLEIN fand Abkömmlinge aller drei Keimblätter in einem Teratom des Corpus pineale. Es fanden sich hier auch einer Hirnanlage ähnliche Formationen



Abb. 46. Teratoblastom der Zirbeldrüse eines 19jährigen Mannes. Fall HUETER. Zeichnung nach einem Präparat von Herrn Prof HUETER. Drüsenähnliche Bildungen (db,) entodermale Bildung, von Zylinderepithel begrenzter, von Muskelzellen umgebener Hohlraum (Darmanlage?) dr. Muskelfasern (m). Plattenepithelzellhaufen (ektodermal) ph. Typische Pinealzellen (p). (Zeichnung. SEIBERT. Objektiv 2, Okular 1.)

(Abb. 48). Die fehlenden sekundären Geschlechtsmerkmale, die unterentwickelten Hoden werden als *Dystrophia adiposogenitalis* angesprochen, die durch hydrozephalischen Druck auf die Pars posterior hypophyseos ausgelöst sein soll. Dazu hatte ich mich schon oben geäußert. Es bliebe aber noch festzustellen, ob eine primäre Unterentwicklung der Hoden vorgelegen hat oder eine hypophyseogene Dystrophie. Beides kann sich auch kombiniert vorfinden. Daß meine Vermutung zutreffend war, davon habe ich mich an den Präparaten KLAPPROTHS überzeugen können. Die Hoden sind zweifellos unterentwickelt, die Zwischenzellen nach meiner Ansicht spärlich. Der Grad der Epithel-

differenzierung entspricht nicht demjenigen bei einem 15jähr. Menschen. Ich halte deshalb diesen Fall für eine Kombination einer Zirbelneubildung (Adenom und Teratom) mit primär unterentwickelten Keimdrüsen. Die Fettverteilung entspricht nicht dem Typus FRÖHLICH. Die Proportionen des Körpers wurden nicht festgestellt, es kann deshalb nicht entschieden werden, ob ein Eunuchoidismus oder ein Infantilismus vorlag. Das ist meine Auffassung von dem LÖHLEIN-KLAPPROTHschen Falle. Über die histologischen Einzelheiten hat KLAPPROTH berichtet. Der Zusammenhang zwischen Zirbel- und Keimdrüsenfunktion wird durch die skizzierte Beobachtung nicht hinfällig. Darüber fehlt uns noch die Erfahrung, wie sich die Hodenunterentwicklung späterhin ausgleicht bei

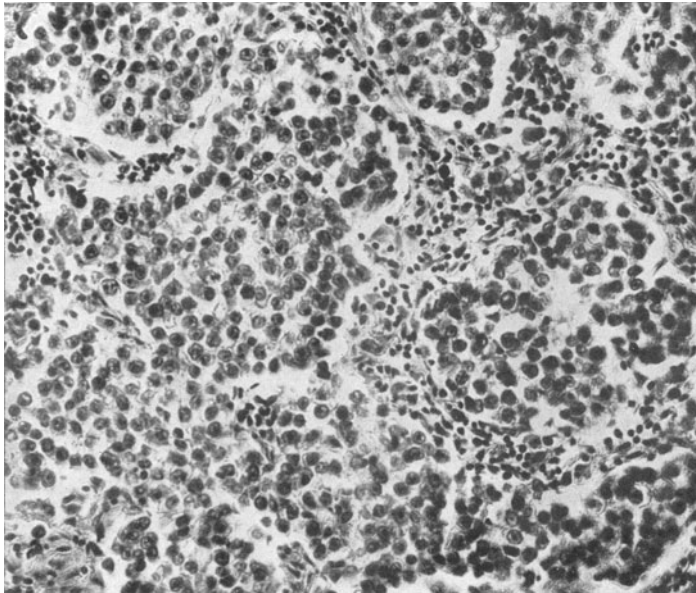


Abb. 47. Adenomatöser Teil eines Zirbelgewächses (Fall KLAPPROTH), (Teratom und Adenom kombiniert). Die großen hellkernigen Zellen, typische Pinealzellen, dazwischen kleine dunkelkernige Drüsenzellen von fötalem Charakter. 15jähriger Mann (Nr. 4433). (Vergr. etwa. 200fach.)

gleichzeitig, erhöhter Zirbeltätigkeit. Wenn ZANDRÉN bei Zirbelaplasie ebenfalls eine „Hypoplasie“ der Hoden feststellte, so bin ich geneigt auch hier an eine Kombination und nicht an eine Abhängigkeitsbeziehung zu denken. Der „Infantilismus“ (so zitiert im Referat) braucht daher nicht auf den Ausfall der nach ZANDRÉN erst mit der Geschlechtsreife einsetzenden inkretorischen Wirkung der Zirbel zurückgeführt zu werden. Hinsichtlich der Hodenveränderung scheinen mir die Fälle KLAPPROTH wie ZANDRÉN ähnlich zu sein. Absichtlich führe ich beide hintereinander an, weil der Befund an der Zirbel im KLAPPROTHS Falle gerade jene „adenomatösen“ wie „teratoiden“ Anteile (Abb. 47 u. 49) aufweist, welche nach ZANDRÉN die Makrogenitosomia praecox zustande bringen sollen. Die beiden einander so entgegengesetzten Befunde an der Epiphyse legten mir gerade die Annahme einer primären Unterentwicklung der Hoden nahe, auf welche ich KLAPPROTH aufmerksam machte. Noch fehlt es uns an Einsicht in die Korrelationen zwischen Zirbel und Hoden; ich wies jüngst (1922) darauf hin, wo ich auch ASKANAZYS und BRACKS interessanten Befund besprach.

Wenn sich hier bei einer dem Gewicht nach unterwertigen *Glandula pinealis* bei einem weiblichen Wesen Frühreife sicherstellen ließ, wie soll man dann nach ZANDRÉNS Anschauung eine gesteigerte Tätigkeit dieses Organs erwarten?

Ich bemerke nun, daß in 6 Beobachtungen von Zirbelteratomen¹⁾ Frühreife fehlte, aber auch jedesmal noch normales Zirbelgewebe neben der Geschwulst festgestellt werden konnte. Man wird doch zugeben, daß so auffällige Zeichen wie die Makrogonitosomie zu Lebzeiten nicht leicht übersehen werden, daß bei dem langsamen Wachstum der hochdifferenzierten Teratome ihre chemische Wirkung auf den Organismus sich längere Zeit hätte geltend machen können, wenn wirklich die „*Pubertas praecox* eine Funktion“ des Geschwulstgewebes ist. Ich möchte damit dem Einwand begegnen, daß Individuen, die am Ende des 2. Jahrzehnts stehen (Fall ASKANAZY, Fall HUETER, Fall FRANK), keine *Pubertas praecox* mehr bieten können. Gewiß nicht. Meines Erachtens aber wäre ein in den vorangegangenen Jahren sich offenbarer Einfluß des Zirbelleidens zu erwarten gewesen. Nun zu denjenigen Teratomen des Konariums, die mit Zeichen vorzeitiger geschlechtlicher wie körperlicher Entwicklung verliefen.

Einige dieser Fälle (3) konnte ich nicht im Original lesen, z. T. erscheint mir die Frühreife nicht sicher festzustehen (Fall BAILY und JELIFFE nur Fettsucht, HIJMANS, VAN HASSELT, VAN DEN BERG, TAKEYA). OGLES und GOLDZIEHERS Mitteilungen will ich nicht in den Rahmen der Betrachtung ziehen, weil die Zugehörigkeit dieser Zirbelgewächse zu den Teratomen immerhin angezweifelt werden kann. PAPPENHEIMER hat sich speziell gegen die Umdeutung gewendet, die ASKANAZY OGLES Alveolarsarkom widerfahren ließ, und hat es als ein ependymäres Gliom angesprochen. Ein infiltratives Wachstum zeigte das von O. MEYER beschriebene Teratom, welches sich in den Oberwurm des Kleinhirns hinein ausdehnte. O. MEYER erwähnt nur beiläufig das Fehlen von Zirbelgewebe, ohne bei der Schilderung des mikroskopischen Bildes auf diesen Punkt zurückzukommen.

Völlig untergegangen ist das Zirbelparenchym durch das Wachstum eines Psammosarkoms im Falle ÖSTREICH-SLAWYK-HEUBNER-HOLZHÄUER, durch eine Neubildung, die ASKANAZY auf Grund der nochmaligen Durchsicht der Präparate als Teratom erklärt.

BOEHM spricht nur von großen hellkernigen Zellen, die sich neben dem Teratomgewebe fanden, die eine Ähnlichkeit mit den Interstitialzellen des Hodens haben sollen. Wenn es sich aber um Zirbelreste handelt, so bestehen sie nach BÖHMS Meinung „jedenfalls aus stark degenerierten Zellelementen“.

Es bleiben noch drei Fälle, nämlich diejenigen von ODERMATT, v. FRANKL-HOCHWART und GUTZEIT, bei welchen neben dem Teratom Zirbelgewebe festgestellt wurde. ODERMATT spricht von einer nur schmalen Zone von Pinealzellen, ERDHEIM von einem fortschreitenden Vernichtungsprozeß des Zirbelparenchyms²⁾. GUTZEIT gelang es, in der Peripherie des Teratoms Zirbelgewebe nachzuweisen. Über die Gesamtmenge desselben läßt sich schwer ein Urteil gewinnen. Die drüsigen Formationen, welche GUTZEIT beschreibt, hat ASKANAZY dem Teratom zugehörig betrachtet, später sich aber dahin ausgesprochen, daß Zirbelgewebe in verhältnismäßig wohl erhaltenem Zustande gefunden worden sei.

Es können den oben genannten 6 Fällen von Zirbelteratom ohne Frühreife mit vorhandenem Zirbelgewebe 5 Fälle gegenübergestellt werden, bei

¹⁾ Fälle: GAUDERER, WEIGERT, ASKANAZY, HUETER, FRANK, MONCHY.

²⁾ ERDHEIM hat die histologische Untersuchung im Falle v. FRANKL-HOCHWART ausgeführt. Den erhobenen mikroskopischen Befund habe ich in meiner früheren Arbeit ausführlich wiedergegeben, auf die verwiesen sei (1920.)

denen nur spärliches intaktes Zirbelparenchym sich fand, Zeichen der Pubertas praecox sich dargeboten hatten.

Wie verhält es sich bei den letzteren nun mit dem Grad der Frühreife (Makrogenitosomia praecox) ?

Tabelle 8. Übersicht.

Autor	Alter	Körperlänge	Körpergewicht	Genitalien
1. ÖSTREICH-SLAWYK	4 $\frac{1}{2}$ Jahre männl.	1,08 m Riesenwuchs	20 kg Starker Pannikulus	Penis 9 cm, nicht erig. Hoden taubeneigroß, Pubes vorhanden.
2. ODERMATT	10 Jahre männl.	rasche Entwicklung seit 5. Lebensjahr. Stimmbruch	Pannikulus	Penis erig. 10 cm Erektionen
3. v. FRANKL-HOCHWART	5 $\frac{1}{2}$ Jahre männl.	123 cm statt 105 cm schnelle Entwicklung seit 3. Lebensjahr		Hoden haselnußgroß. Erektionen Pubes
4. GUTZEIT	7 $\frac{3}{4}$ Jahre männl.	„Großer Hirnschädel“	„gut ernährt“	Pubes. Über die Testes keine Angaben.
5. BOEHM	9 $\frac{1}{4}$ Jahre männl.	kräftig, für sein Alter sehr entwickelt, Stimme mutiert. Achselhaare.		Genitalien groß. Stammhaare. Erektionen.

Der Grad der Frühreife, der Makrogenitosomia praecox, geht nicht demjenigen der Zerstörung des Zirbelparenchyms direkt parallel in den angeführten Fällen. Was jedoch GUTZEITS Beobachtung anbelangt, so deuteten höchstens die Schamhaare auf eine vorzeitige sexuelle Entwicklung hin. Dieser Befund allein ist nach meiner oben geäußerten Auffassung nicht ausreichend um den GUTZEITSchen Fall als Makrogenitosomia praecox zu erklären. Gegen die pineale Genese der Makrogenitosomie spricht dieser Fall meines Erachtens nicht. Betrachtet man die vorzeitige Behaarung der Schamgegend als eine Forme fruste der Makrogenitosomia praecox, so müßte man wenigstens zulassen, daß die Frühreife hier nicht nur onkogen wäre, sondern auch ein Hypopinealismus ursächlich mit in Frage käme. Eine solche Möglichkeit hat ASKANAZY in seiner vorletzten Mitteilung zu dieser Frage (1920) selbst in Erwägung gezogen.

Ehe ich mich in Erörterungen darüber einlasse, wie man die Folgen einer in der Zirbel gelegenen Geschwulst für die Tätigkeit der Keimdrüsen erklären soll, sind noch einige Angaben über die Teratome und die Makrogenitosomia praecox notwendig.

Auf der Schnittfläche der

Teratome

wechseln kompakte und zystische Bezirke, grauweiße und dunkelrote Abschnitte. Von Organanlagen sind bisher gesehen worden: Epidermis mit Derivaten, Haare, Talgdrüsen, marklose Nervenfasern, embryonale Ganglienzellen,

Hirnanlage (Abb. 48), Schmelzanlagen, Zysten mit verschiedenem Epithel und muskulärer Wand, Darm, Respirationstraktusanlage, Knorpel, (Abb. 49)

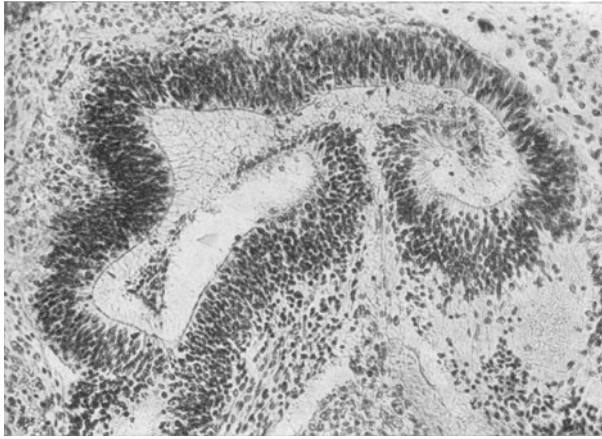


Abb. 48. Partie aus dem Teratomabschnitt des Zirbeltumors. Ependymähnliche Zellen um einen Hohlraum. Hirnanlage? Fall KLAPPROTH. (Vergr. etwa 100 fach.)

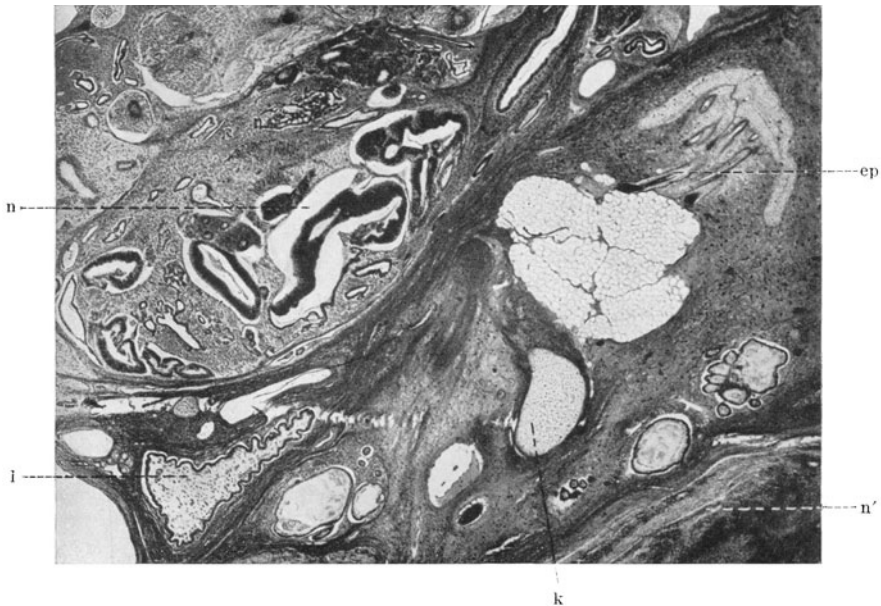


Abb. 49. Übersichtsbild vom Zentrum des Teratoms. Vergr. 17: 1. nn' Neuroepitheliale Bildungen, l entodermale Zysten, k embryonaler Knorpel, weiter oben Fettgewebe; ep Haarbälge und angeschnittenes Oberflächenepithel. (Nach KLAPPROTH, Tafelabb. I [Marburg 1922].)

Knochenbälkchen mit Markräumen und Knochenmarksparenchymzellen, endlich Fettgewebe.

Im allgemeinen ist die organbildende Fähigkeit des Geschwulstgewebes gering. Die organoiden Bildungen sind ganz systemlos innerhalb der Geschwulst

verteilt. Bindegewebe wie Muskulatur zeigen vielfach einen embryonalen Charakter.

Die Chorionepitheliome der Zirbel können als Teratome aufgefaßt werden, mit Überwucherung aller Gewebsbestandteile durch das fötale Chorionepithel. Die Zirbelteratome gehören dem embryonalen Typus an, ihr Gewebe entstammt „einem früh fötalen Keim“ (ASKANAZY); sie haben die Eigenschaften echter Geschwülste. — Das Geschwulstgewebe ist jünger als das des Geschwulstträgers.

Für das häufige Vorkommen intrakranieller Teratomblastome sind von ASKANAZY ansprechende Erklärungen gegeben worden. Ein eiwertiger Keim soll entweder von der Rathkeschen Tasche aus oder nach Schluß des Medullarrohrs von hinten oder oben her in die Schädelhöhle gelangt sein. GUTZEIT führt die Lage mancher Zirbelgeschwülste vor der Vierhügelplatte darauf zurück, daß die durch einen embryonalen versprengten Gewebskeim abnorm belastete Zirbel in ihrer ursprünglich nach vorne gerichteten Lage festgehalten worden sei. Es wäre also somit die Umlagerung unterblieben, welche die Zirbelanlage durchmacht (MARBURG). Doch zeigen nicht alle Zirbelneubildungen die genannte Lokalisation und ihre Lage im 3. Ventrikel selbst kann sehr wohl auch durch ein dorthin sich ausdehnendes Wachstum erklärt werden. Für die Beurteilung der bei Zirbeltumoren vorkommenden

Makrogenitosomia praecox

ist die Kenntnis des anatomischen Zustandes der Nebennieren wie besonders der Keimdrüsen wichtig, Angaben hierüber gibt es bisher nur wenige. FUKUO wie BÖHM haben die bei Zirbeltumoren festgestellten Frühreifezeichen tabellarisch zusammengestellt, ich darf auf die Tabellen dieser Autoren verweisen¹⁾. Das histologische Bild der Hoden wird nur von RAYMOND und CLAUDE, GOLDZIEHER und von HUEBSCHMANN mitgeteilt. Erstere finden das samenbildende Epithel noch im präpuberalen Zustande neben reichlichen Zwischenzellen, letzterer kann die Keimdrüsen (11½ Jahre alter Knabe) als vollkommen entwickelt bezeichnen. GOLDZIEHER erwähnt ebenfalls starke Spermiogenese und reichliche Zwischenzellen in dem großen Hoden. Eine für das Alter ungewöhnliche oder vorzeitige Behaarung der Scham- und Achselgegend kann wenigstens in PELLIZZIS Sinne nicht als Makrogenitosomia praecox bezeichnet werden. Es ist hier der Platz darauf hinzuweisen, daß Frühreife bei Knaben mit Zirbelgeschwülsten sicher gestellt ist ohne daß Teratome oder teratoide Geschwülste in Frage kommen.

Ich nenne hier den von FRANK-Leipzig und HUEBSCHMANN demonstrierten Fall und eine Mitteilung von JOHAN.

Ein 7jähriger Knabe, der sich bisher geistig und körperlich normal entwickelt hatte, erkrankt an Krämpfen, wird soporös. Die Entwicklung überstürzt sich, Körperlänge 129 cm, Körpergewicht 27,8 kg. Scham-Achsel-Barthaare treten auf. Bei der Sektion wird Vergrößerung des Penis, der Prostata, der Samenblasen festgestellt, Thymus 6,4 g. In den Hoden, die in ihrer Größe der beim Erwachsenen entsprechen, alle „Phasen der Spermiogenese mit vollentwickelten Samenfäden“. Zwischenzellen vorhanden. Die gefundene Zirbelgeschwulst leitet JOHAN von den Zellen der Glandula pinealis ab.

Ich kann mir nach dem Referat der in ungarischer Sprache erschienenen Arbeit keine rechte Vorstellung darüber machen, ob JOHAN ein Adenom (Pinealom nach meinem Vorschlag) anaplastischen Charakters annimmt. Hierfür scheint mir zu sprechen, daß JOHAN als Folge der Zirbelgeschwulst einen Apinealis mus vermutet, die eigenartigen Frühreifezeichen werden freilich auf eine pluri-glanduläre Insuffizienz bezogen, die ihrerseits wieder von der „Ausschaltung

¹⁾ BÖHMS Tabelle II enthält den oben in Anmerkung gerügten Irrtum, daß der Fall OESTREICH-SLAWYK und HOLZHÄUER, die sich auf dieselbe Beobachtung gründen, getrennt gezählt sind.

der Epiphyse“ abhängig erklärt wird. Diese anfechtbare Deutung kann hier übergangen werden. Jedenfalls kann man ein Teratom ausschließen und doch ist ausgeprägte Makrogenitosomia praecox vorhanden.

Die histologische Natur der Zirbelgeschwulst wird in dem von LEREBoullet, MAILLET, BRIZARD klinisch genau verfolgten Fall nicht angegeben. Er ist also in keine der Blastomformen einzuordnen, aber gekennzeichnet durch mesenzephalales Symptom (Blickparese nach oben) und Zirbelzeichen (Makrogenitosomia praecox bei 12jährigem Knaben). Ich gehe damit über zu den

VI. klinischen Beobachtungen.

die mit einiger Wahrscheinlichkeit eine Zirbelgeschwulst vermuten ließen. PELLIZZI sah bei einem 2 Jahre alten Knaben mit Hydrozephalus und vermutetem Zirbeltumor¹⁾ die Genitalien wie bei einem Erwachsenen entwickelt, Bart und Schambehaarung. In einer weiteren Beobachtung an einem fünfjährigen Knaben, der eine Körperlänge von 127 cm hatte, wurden im Ejakulat Spermien gefunden.

Fraglich sind die Fälle NICCOLAI (5jähr. Mädchen), MAYER (8jähr. Kind), OBMANN (4jähr. Knabe ohne zerebrale Symptome), MACHLELL, VAN D. HEIDE, HERZOG (3jähriges Mädchen mit Hirsutismus), LEREBoullet (12jähriger Knabe mit sexueller Frühreife und Kleinwuchs), BURCHI (weibliches Kind mit Frühreifezeichen), VOLHARD (8jähriges Mädchen mit Menstruatio praecox und Krampfanfällen), JESS (21 Monate alter Knabe mit Pubes- und Genitalüberentwicklung), MORSE (23 Monate alter Knabe, sexuell-somatisch überentwickelt). Mehr für sich, hat die Annahme einer Zirbelgeschwulst bei dem von BAAR untersuchten fünfjährigen Mädchen. Dieses bot zerebrale Erscheinungen, war mit der Körperlänge von 117 cm, dem Körpergewicht von 21,5 kg, seinem Alter weit voraus (Abb. 50).

Die Handwurzelknochen zeigten Ossifikationsverhältnisse, wie sie dem 12. Lebensjahre etwa entsprechen, die Clitoris war vergrößert, der Mons veneris behaart. — Menstruation fehlte. Sollte sich in diesem Falle die klinische Diagnose einer Zirbelgeschwulst durch die Autopsie als richtig erweisen, dann wäre damit festgestellt, daß auch beim weiblichen Geschlecht Frühreife und Zirbelgewächs zusammen vorkommen, während das Vorkommen einer pinealen Frühreife auch beim weiblichen Geschlecht durch den mehrfach genannten Befund von ASKANAZY und BRACK als sehr wahrscheinlich gelten kann. Die beiden weiblichen Kinder Fall MARBURG, Fall LUCE, bei denen die Sektion bisher ein Zirbelblastom ergab, ließen jede vorzeitige geschlechtliche wie körperliche Entwicklung vermissen, sie waren beide nur auffallend fett.

Starke Kalkablagerungen in der Zirbel sollen röntgenologisch nachweisbar sein (BOAS und SCHOLTZ, LUCE). HEKMANS Deutung, daß bei einem 11jährigen Mädchen auftretende Menstruation Folge einer Schädigung der Epiphyse durch Kopftrauma sei, ist mir recht zweifelhaft. Riesenwuchs mit vorzeitiger Geschlechtsreife bezieht FEIN auf Mitbeteiligung der Zirbel.

Über eine sehr interessante klinische Beobachtung von Pubertas praecox hat noch F. STERN berichtet. Ein 13jähriger Knabe, welcher eine typische epidemische Enzephalitis durchgemacht hatte, zeigte neben chronischer striärer Amyostase eine ganz überstürzte sexuelle Entwicklung, die akzidentellen Geschlechtszeichen prägen sich in ausgesprochen männlicher Weise innerhalb von 3 Monaten aus. Der 13jährige bekommt Bart- und Körperbehaarung,

¹⁾ In dem Referat wird hervorgehoben kein Sektionsbefund, während FUKUO in seiner Tabelle über diesen Fall die Angabe macht: Zirbeltumor fraglicher Art.

es gelingt der Nachweis von Spermien. Die Hoden werden groß, die Stimme mutiert.

Bemerkenswert ist die Angabe, daß die Psyche kindlich blieb. Stern sucht die Pubertas praecox auf eine Zirbelschädigung zurückzuführen, er vermutet



Abb. 50. Makrogenitosomia praecox — Zirbeltumor? Klinische Beobachtung. 5jähriges Mädchen, Körperlänge 117 cm mit gleichalterigem Knaben. Körpergewicht des Mädchens 21 kg. Mons veneris und Labia majora behaart. Keine Achselhaare. Weiteres vgl. Text S. 745. (Nach H. BAAR, Abb. 1, S. 144.)

ein Übergreifen enzephalitischer Prozesse auf das Organ, nimmt damit also einen Ausfall an Zirbelfunktion an.

Wenn Stern zur Stütze seiner Ansicht auf die schon oben genannte Arbeit von ASKANAZY und BRACK verweist, so folgt er also ganz der Auffassung derjenigen, welche die Makrogenitosomia praecox durch einen Hypopinealismus zu erklären bestrebt sind. Mir erscheint STERNS Fall so wertvoll, weil eine

primäre Hodengeschwulst ausgeschlossen werden kann, also nur noch epinephrogene oder pineale Frühreife zur Erörterung stehen. Nun fällt aber das Auftreten der Frühreife zeitlich mit den postenzephalitischen Verödungsprozessen zusammen, wodurch trotz der rein klinischen Beobachtung die pineale Genese an Wahrscheinlichkeit gewinnt. Denn auch epinephrogene Frühreife ist unwahrscheinlich im Zusammenhang mit der Enzephalitis, da bei jener stets Hyperplasien der Nebenniere (Rinde) angetroffen werden und wie auch neuere Beobachtungen wieder lehren, weibliche Individuen überwiegend beteiligt sind (SCHNEIDER).

Was ich früher schrieb, daß vorzeitige geschlechtliche und körperliche Entwicklung zusammen mit autoptisch festgestellten Zirbelgeschwülsten bisher beim weiblichen Geschlecht nicht gesehen worden sind, hat noch Gültigkeit. Gerade den Umstand, daß man dies Zusammentreffen von Frühreife und Zirbelneoplasmen bisher nur bei männlichen Kindern feststellen konnte, verwendet ASKANAZY mit zugunsten seiner mehrfach angeführten Hypothese, nach welcher die Pubertas praecox (Makrogenitosomia praecox) auch eine Funktion der Geschwülste aus embryonalem Gewebe sein soll, eine onkogene, jedenfalls nicht nur pineale ist.

Wenn manche Zirbelteratome bei Knaben ohne die Folgen der Frühreife bleiben, so erklärt dies ASKANAZY mit einem Fehlen besonderer chemischer Wirkungen, wie sie Geschwülsten bestimmter geweblicher Zusammensetzung eigentümlich ist. Findet man also zufällig bei weiblichen Zirbelgeschwulsträgern keine Frühreife, so könnte man mit einer ähnlichen Erklärung auszukommen versuchen. Die Hypothese ASKANAZYS verdient es wohl, daß ihrer Entstehung auch hier etwas nachgegangen wird. ASKANAZY dachte an eine korrelative Beeinflussung des Organismus oder seiner Teile im Sinne einer fortschreitenden hyperplastischen Entwicklung durch die Geschwulstbildung. Die bei Hodentumoren (Fall SACCHI), Eierstocksgeschwülsten (GAUTIER) ebenfalls vorkommende Frühreife lenkte die Aufmerksamkeit auf die Blastome selbst, während ihrem Sitz weniger Bedeutung zuzukommen schien. Da mit der Entfernung des Hodengewächses die Zeichen vorzeitiger Entwicklung verschwanden, so faßt ASKANAZY die Pubertas praecox allgemein als eine Funktion des Geschwulstgewebes auf. In diesem sollte das fötale Gewebe chemisch wirksam sein, wie es gerade in den embryonalen Teratomen vorkommt. ASKANAZY beruft sich auf Experimente, die ich oben kurz erwähnte, an anderer Stelle einer genaueren Kritik unterworfen habe. Ich konnte aber früher (1914) zeigen, wie vorsichtig man sein muß in der Annahme einer spezifischen Wirkung der Plazentar- und Fötalextrakte.

Wenn tatsächlich ein embryonales Teratom im Körper Wirkungen nach Art einer Pseudo-Schwangerschaft entfaltet, dann sollte man erwarten, daß wenigstens gelegentlich diejenigen endokrinen Drüsen, welche in der Schwangerschaft sich regelmäßig und charakteristisch verändern (Nebennieren, Hypophyse), gewisse Anklänge an die Schwangerschaftsveränderungen auch jetzt erkennen ließen. Ich vermüßte aber bei einem Chorionepitheliom des Hodens, bei einem malignen Teratoblastom des Ovariums trotz umfangreicher Metastasen jegliche bemerkenswerte Befunde an den genannten Blutgefäßdrüsen.

BAAR hat mich falsch verstanden, wenn er meint, ich hätte bei der Makrogenitosomia praecox nach schwangerschaftsähnlichen Veränderungen an den endokrinen Drüsen gesucht. Dem Vergleich der Graviditätsveränderungen mit dem Befunde genitaler Hypertrophie habe ich nicht beigestimmt. Aber bei stark metastasierenden Teratoblastomen hätte ich Veränderungen an der Hypophyse um so eher erwartet, als ich feststellen konnte, daß auch nach Peptoneinspritzung im Hirnanhang hypertrophische Hauptzellen auftreten, die

Hypophyse einer nicht graviden mit erworbener Hypothyreosis kaum von der einer Gravida zu unterscheiden ist.

An anderer Stelle (1921) habe ich dafür eine Erklärung zu geben versucht. Nie habe ich die wachstumsanregende Wirkung embryonalen Gewebes in Abrede gestellt. Ich will nicht die a priori verfehlte Frage stellen, weshalb nicht alle Teratome bzw. Geschwülste aus embryonalem Gewebe Frühreife bei Jugendlichen zur Folge haben. Meine Ansicht zum LINSERSchen Falle setzte ich oben auseinander. Für die anderen Beobachtungen, welche im Sinne einer onkogenen Pubertas praecox verwertbar wären, legte ich anderenorts (1922) dar, daß die Geschwülste in endokrinen Drüsen lokalisiert waren. An anderen Orten gefundene Teratome verliefen ohne Frühreife. Wir müßten also hier mit ASKANAZY sagen, es fehlte die besondere „wachstumanregende“ „Partialfunktion“ der Geschwulstzelle.

Für eine onkogene genitale Hypertrophie beim Erwachsenen fehlen meines Erachtens genügende Beweise. Bei einem unreifen Zirbelgliom sah ich eine echte Hodenhypertrophie, an der Kanälchen wie Zwischengewebe gleichmäßig beteiligt sind, was meinen sonstigen Beobachtungen über Hodenhypertrophie beim Menschen (1921) durchaus entspricht. Sollen nun in diesem Falle von der walnußgroßen Geschwulst chemische Wirkungen ausgegangen sein, die zur genitalen Hypertrophie führten, oder ist diese deshalb zustande gekommen, weil alles Zirbelgewebe durch die Geschwulst zerstört war? Wird man sich nicht an die angeführten FOÛschen Versuche erinnern wollen? Und wenn es nun feststeht, daß die Zirbel die früher angenommene Involution in den Pubertätsjahren gar nicht erfährt (KRABBE), UEMURA, BERBLINGER) ist dann die Abhängigkeit der genitalen Hypertrophie von der verminderten Zirbelfunktion so unwahrscheinlich? Auf den Zustand der Keimdrüsen bei Zirbelgewächsen jenseits der Pubertät ist bisher noch gar nicht geachtet worden.

Im Zusammenhang mit der verminderten Zirbelfunktion im Kindesalter steht sehr wahrscheinlich die Makrogenitosomia praecox. Jenseits der Geschlechtsreife würden genitale Hypertrophie und besonders starke Ausprägung der Signa sexualia accidentalia in nicht weiter verwickelten Fällen in Erscheinung treten. Das schien mir die ungezwungenste Deutung, wenn ich den Zirbel- und Hodenbefund ursächlich verbinden und nicht beide voneinander unabhängig erklären wollte. Bei vielen seziierten Hirngeschwülsten habe ich eine solche Hodenhypertrophie bisher nicht gesehen. Ich will noch hervorheben, daß in einer eigenen weiteren Beobachtung bei einem 9jährigen Knaben (4800) vor einem Gliom der Vierhügel die Zirbel nachgewiesen werden konnte. Endokrine Störungen fehlten. In einem zweiten Fall (4786) war dieselbe Gehirngegend durch ein glioblastisches Sarkom zerstört, das auch auf die Zirbel übergreifen hatte. Diese war makroskopisch nicht mehr zu erkennen, histologisch aber noch Zirbelparenchym vorhanden. Der 44jährige Mann hatte starken Panniculus adiposus. Gewicht der beiden isolierten Keimdrüsen 44 g, also über der Norm liegend.

Die zweite Beobachtung könnte eine Bestätigung meiner Ansicht sein, daß genitale Frühreife und genitale Hypertrophie von der verminderten Zirbeltätigkeit abhängen. Der erste Fall kann wahrscheinlich machen, daß die Ausschaltung bestimmter Hirnbezirke allein nicht genügt die Keimdrüsenveränderungen im Sinne der Hypertrophie zu erzeugen, die Zirbel dabei wenigstens mitbeteiligt ist.

Es mag sein, daß für die Zirbeldrüse als inkretorisches Organ ebenso gewisse Zentren im Mittel- oder Zwischenhirn als Angriffspunkt des Inkretes zu fordern sind, wie das für die Hypophyse wahrscheinlich gemacht worden ist. Zirbel und Subkommissuralorgan, Zirbel und Plexusepithel mögen ebenso eine

funktionelle Einheit bilden wie Hypophyse und Zwischenhirnboden. Diese Auffassung vertretend habe ich aber anatomische Befunde dafür erbringen können (1923), daß bei diesem Zusammenwirken die Bedeutung der Hypophyse eher voranzustehen scheint. Mit den anatomischen Tatsachen ist es aber nicht vereinbar, wenn SCHMALZ die Makroorchie bei einem 12jährigen Knaben als Folge einer Schädigung des Zwischenhirnbodens durch ein Gliom im 3. Ventrikel anspricht. Er kommt zu diesem Schluß offenbar deshalb, weil er die Zirbel unverändert vorfand, überlegt jedoch nicht, daß Zerstörung der Zentren der Infundibularregion zur genitalen Dystrophie, und zwar der zerebralen Form führt.

Auf die Darlegungen von SCHMALZ bin ich an anderer Stelle (1925) genau eingegangen. Eher könnte man überlegen, ob nicht durch die, im 3. Ventrikel lokalisierte Geschwulst die regelnde Wirkung des Zirbelinkretes auf das Subkommissuralorgan oder bestimmte vegetative Zentren unmöglich geworden ist. Des Hypothetischen dieser Vorstellung bin ich mir bewußt. Sie berührt sich aber nahe mit HALLIBURTONS Auffassung, daß Plexusepithel und Hirnanhänge funktionell eng zusammengehören. Die biologische Verwandtschaft sehen wir aus der gleichen Art der Metastasenausbreitung von Plexuskrebsen und Zirbelkarzinomen durch den Subarachnoidealraum. Ob sich die Makrogenitosomia praecox „progressiv zum Hypergenitalismus adultorum“ weiterentwickelt, kann bezweifelt werden, ist aber noch nicht widerlegt durch die genannte Beobachtung von ASKANAZY und BRACK. Von den bisherigen Beobachtungen von Geschwulstmetastasen in der Zirbel geben die meisten keine anatomische Unterlage für die Annahme einer durch jene erheblich eingeschränkten Zirbeldrüsentätigkeit. Für das Fehlen der Ausfallserscheinungen ist eine Erklärung möglich. Meine eigene, oben genannte Beobachtung scheint mir ferner dagegen zu sprechen, daß die Zirbeldrüse nach der Pubertät die Geschlechtssphäre überhaupt nicht mehr beeinflussen soll, ich kann weiter auf Angaben von HOFSTAETER verweisen, welcher eine Herabsetzung gesteigerter Libido durch Epiglandoltherapie sah. Erfolge erwähnt auch BECKER. Bei der von einer Sarkometastase völlig durchsetzten Zirbel erwähnt JAKOBI die „starke Behaarung der Kranken“. Diese Beobachtung habe ich im Vorangegangenen ausführlich besprochen. Ein Urteil über die Folgen des von BUSNCO veröffentlichten Neuroglioms der Zirbel ist mir nach dem Referat nicht möglich.

Der Einfluß der Zirbel auf den Funktionszustand der Keimdrüsen wird am ersten als ein regelnder aufzufassen sein, der sich vor wie nach der Reifezeit in wahrscheinlich unterschiedlicher Stärke geltend macht. Die Pubertätserscheinungen, in deren Mittelpunkt die Reifung der Keimdrüsen steht, kommen nicht lediglich dadurch zustande, daß ein hemmender Einfluß der Zirbeldrüse wegfällt, von der Funktion der Nebennieren, des Thymus, der Thyreoidea wird der Grad der Keimdrüsenentwicklung mitbestimmt.

Auf die Korrelation zwischen Zirbeldrüsenfunktion und Keimdrüsen weisen auch die Veränderungen der Zirbel nach Kastration hin.

VII. Beziehungen der Glandula pinealis zu endokrinen Drüsen.

Anatomische Veränderungen der Zirbel

A. nach Kastration.

BIACH und HULLES fanden in der Zirbel kastrierter Katzen eine Abnahme der Parenchymzellen, ASCHNER bestätigte diese Befunde durch Nachprüfung

an kastrierten Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Rindern. Er meint, daß der Parenchymschwund sich in einer Formveränderung des Organs schon makroskopisch zu erkennen gebe. Die Epiphyse des Stiers und des Ochsen zeigen Formunterschiede (vgl. Abb. 51). PELLEGRINI beobachtete bei jugendlichen wie geschlechtsreifen Katzen bis zum 5. Monat nach der Kastration eine Hypertrophie der Zirbel, nach dieser Zeit waren Veränderungen nicht mehr nachweisbar. Die Kastration noch nicht geschlechtsreifer Tiere ist nach POLVANI ohne Folgen für die histologische Struktur der Zirbel. In der Zirbel einer 66jährigen, seit vielen Jahren kastrierten Frau (5066) fand ich viele fortsatzlose Pinealzellen mit Kerneinschlüssen, an dem allerdings 0,26 g schweren Organ sonst keine Strukturveränderung. Durch die

B. Schwangerschaft

soll die Epiphysis cerebri sowohl beim Menschen wie beim Tier Veränderungen erfahren, das Organ soll mehr die Kugelgestalt annehmen (ASCHNER). Daß der Kalkgehalt in der Zirbeldrüse gravider Frauen größer ist als sonst (ASCHNER), finde ich durch eigene Nachprüfungen nicht bestätigt, ebenso wie ich beim Menschen keinen so starken Wechsel in der Form der Epiphyse beobachtete, daß ich die Kugelgestalt nicht als der Gravidität eigentümlich anzuerkennen

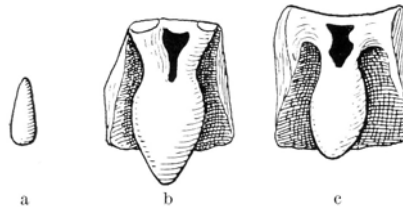


Abb. 51. a) Zirbel eines einjährigen nicht geschlechtsreifen Stieres. b) Zirbel eines ausgewachsenen Stieres. c) Zirbeldrüse eines Ochsen (stumpfkegelige Gestalt). (Schematisch.) (Nach ASCHNER: Blutdrüsenkrankungen des Weibes. S. 292.)

vermag. Bestimmte, in der histologischen Struktur zum Ausdruck kommende Graviditätsveränderungen des Corpus pineale gibt es meines Erachtens nicht. Im Serum Gravider wies MAHNERT mit der Refraktometermethode gegen Zirbeleiweiß abgestimmte Fermente nach, ein Abbau des Zirbeleiweiß erfolgte in 40% (!) der angestellten Versuche. MAHNERT kommt zu dem Ergebnis, daß der „physiologische“ Rückbildungsprozeß der Zirbel mit jeder Schwangerschaft eine Beschleunigung erfahre, die Anwesenheit der Fermente darauf hinweise.

C. Nach Pankreasreduktion

sah KRAUS bei Katzen atrophische Veränderungen in der Zirbel. Er spricht von undurchsichtigen verkleinerten Zellkernen.

D. Die Zirbel thyreopriver Tiere

soll nach TRAUTMANN'S Untersuchungen bei jungen Ziegen eine Gewichtsabnahme erfahren. Die Metamorphose der Parenchymzellen von embryonalem Typus zu den Pinealzellen wird aufgehalten durch die Entfernung der Schilddrüse. Das eigentliche Parenchym nimmt ab, die Glia und die Randgeflechte nehmen zu. In ihrer Gegend treten chromatinarme, großkernige Zellen auf. Kernexkretion ist an den Elementen der Ziegenzirbel nicht zu finden.

Die Veränderungen in der Epiphyse jugendlicher thyreopriver Ziegen werden von TRAUTMANN für wesentlich degenerative erklärt, während sie beim ausgewachsenen schilddrüsenlosen Tier mehr involutiver Natur sein sollen. Dabei geht TRAUTMANN allerdings von der oben richtiggestellten Ansicht aus, daß beim Menschen eine ausgesprochene physiologische Involution der Epiphyse sich abspiele, was für gesunde Ziegen nicht zutreffe.

Auch bei BAYON findet sich ein kurzer Hinweis auf die Zirbelstruktur bei Kretinismus.

Aus den TRAUTMANNschen Befunden, die ich für den Menschen angeeigneten Fällen noch nicht habe nachprüfen können, könnte immerhin gefolgert werden, daß die „Zirbeldrüse“ den endokrinen Drüsen mindestens sehr nahe steht. TRAUTMANN sah bei jungen, thyreopriven Tieren keine Frühreifezeichen, was er sich so deutet, daß der Ausfall der Schilddrüsenfunktion Atrophie der Keimdrüsen bedingt.

VIII. Schlußbetrachtung.

Wenn wir rückschauend das in den Abschnitten über Histologie und pathologische Morphologie Erörterte betrachten, so stehen sich zwei Anschauungen gegenüber. GOUGET, DANDY, NOVAK, DANA und vor allem WALTER stellen jede inkretorische Funktion des Pinealorgans in Abrede. Dabei stützt sich WALTER auf die noch umstrittene Ansicht, daß die fortsatzlosen Parenchymzellen — KRABBES Pinealzellen — nur Entwicklungsstadien der Randgeflechtzellen sind. Für WALTER ist ebenso wie für KOLMER und LÖWY die Epiphyse ein die Liquorsekretion regelndes Organ.

Bei dieser Einstellung wird die mit Zirbelveränderungen, besonders mit Zirbelgeschwülsten einhergehende Makrogenitosomia praecox nicht mit der Funktionsstörung der Zirbel, sondern mit „anderen Gehirnveränderungen“ kausal verbunden.

WALTER beruft sich auf KRABBES Fall von Frühreife bei erhaltener Zirbel, auf ZANDRÈNS Befund von Hodenunterentwicklung, zusammen mit Zirbelaplasie. Ob aber die völlige Aplasie der Zirbel einwandfrei bewiesen ist (vgl. auch KRABBES Bedenken) kann noch bezweifelt werden. ZANDRÈNS Vermutung, daß die Zirbelfunktion erst mit der Geschlechtsreife einsetze, wurde oben kritisch beleuchtet, ist mit den anatomischen Feststellungen schlecht vereinbar. Vielmehr kann für den Menschen das Vorhandensein größerer Parenchymmengen in allen Lebensaltern behauptet werden. KRABBE hat sich schließlich auch dahin ausgesprochen, daß die Pubertas praecox kein Zeichen der Funktionsstörung der Zirbel ist. Seine Beweismomente erscheinen mir jedoch nicht stichhaltig.

Bei Nebennieren- und Keimdrüsenengewächsen kommt Frühreife bestimmt vor. Wie will man aber deshalb die Möglichkeit auch einer pinealen Makrogenitosomia praecox leugnen? Hat doch noch niemand behauptet, daß es nicht auch Frühreife ohne jede erkennbare endokrine Störung gibt.

Die Beobachtung von Zirbelaplasie besagt nicht viel, da eben das völlige Fehlen der Zirbel fraglich ist.

Wenn aber gesagt wird, gerade bei den Zirbelteratomen komme die Pubertas praecox vor bei fehlendem Zirbelgewebe, so erwidere ich darauf, daß auch Frühreife bei Zirbeltumoren beobachtet worden ist, die sicher keine Teratome waren.

Nun hat ursprünglich ASKANAZY die Pubertas praecox als eine Funktion des embryonalen Gewebes in Geschwülsten erklärt, die Hypothese von der

onkogenen Bedingtheit aber unter dem Eindruck seiner mit BRACK gemachten Beobachtung dahin erweitert, daß neben dem Einfluß des Tumorgewebes die veränderte Funktion der Zirbel mit für die „Präkoizität“ der Sexuszeichen berücksichtigt werden muß.

Wenn man nun auch eine inkretorische Rolle der Zirbel gelten lassen will, so wird man neben dem Ausfall des Tierversuches auf die anatomische Struktur zurückgreifen. Innerhalb der Tierreihe mag die Zirbel eine verschiedene Funktion haben — bei den Cetaceen, Edentaten sogar fehlen, bei allen Säugern ist sie kein rudimentäres Organ, ihre epitheliale Anlage (KRABBE), die Art ihrer Vaskularisation sprechen für die Möglichkeit einer sekretorischen Leistung (TILNEY und WARREN). Eine solche Annahme hat eine neue Stütze gefunden durch den von v. VOLKMANN erbrachten Nachweis von echten Sekretgranula im Plasma der „Pinealzellen“. Welche physiologische Bedeutung die Kernexkretion hat, muß als noch unentschieden erklärt werden. Der Kernkugelnachweis gestattet mindestens die histogenetische Ableitung bestimmter Zirbelgewächse von den Parenchymzellen sicher zu machen, neben Tumorgewebe andere Reste von Parenchym sicher zu erkennen.

Die Entstehung der mitunter bei Zirbelneoplasmen vorhandenen Fettsucht ist noch ganz unklar. MARBURGS Erklärungsversuch kann nicht aufrecht erhalten werden.

Dagegen kann ich mich MARBURG anschließen, wenn er die Makrogenitosomia praecox auf eine Herabsetzung der Zirbelfunktion zurückführt.

Viele Fälle der Literatur wie eigene Fälle können derart gedeutet werden, daß Hand in Hand mit der Vernichtung von Parenchym durch Geschwulstgewebe eine in Wegfall kommende Regulation der Keimdrüsen ihre Überentwicklung auslöst. Damit vereinbar ist die klinische Feststellung (MARBURG), nach welcher die Erscheinungen einer mesenzephal lokalisierten Hirngeschwulst dem Einsetzen überstürzter sexuell-somatischer Entwicklung vorauszugehen pflegen.

Die Mitbeteiligung der Zirbel bei multipler Blutdrüsensklerose, die in ihrer Bedeutung freilich noch umstrittenen Veränderungen am Zirbelparenchym nach Ausfall endokriner Drüsen, können zugunsten der Hypothese von einer inkretorischen Funktion des Pinealorgans herangezogen werden.

Gewisse Ergebnisse des Tierversuchs schlagen eine Brücke zu den Erfahrungen aus der menschlichen Pathologie der Zirbel-drüse.

Der Ausfall der Tierversuche ist bisher freilich sehr verschieden gewesen. Die positiven Ergebnisse der Zirbelexstirpation an Hühnern wäre im Sinne eines Apinealismus zu deuten und die Annahme eines durch destruierende Gewächse bedingten Hypopinealismus läßt sich damit einigermaßen vereinigen. Bei der geringen Einsicht in die physiologische Rolle der Zirbel wird man eher Zustände einer verminderten Leistung, also einer quantitativen, als einer qualitativen Störung gelten lassen.

Wie sich die pathologisch-gesteigerte Zirbeltätigkeit äußert, wissen wir noch nicht. Vielleicht würde sie sich in einer Einschränkung der Keimdrüsenfunktion ausdrücken. Doch muß vor allen theoretischen Konstruktionen gewarnt werden! Tierversuche und bis ins einzelne kritisch durchuntersuchte Sektionsbeobachtungen werden uns weiter führen.

Neben der inkretorischen Leistung mag auch noch eine für die Liquorbildung wichtige Aufgabe der Zirbel zufallen. Trennt man die Pinealzellen im Sinne von KRABBE und JOSEPHY von den nervösen Bestandteilen morphologisch ab, so wäre eine zweifache Funktion des Pinealorgans denkbar.

Wie ich oben darlegte, muß auch erwogen werden, daß für den Angriffspunkt des Inkretes bestimmte Zentren im Mittel- oder Zwischenhirn bestehen. Dann könnten Ausfall des Inkretes wie Wegfall seines Angriffspunktes dieselben Erscheinungen zustande bringen. Ich darf hier auf die Analogien zu meiner Auffassung über die Hypophysenfunktion verweisen (1924).

Will man aber nicht die Zirbelgeschwulst und eine anomale Entwicklung als lediglich nebeneinander bestehende Veränderungen erklären, so bleiben nur die beiden Möglichkeiten (KRABBF), entweder eine „Sekretion“ seitens der Tumorzellen oder die Beeinträchtigung der Zirbelfunktion durch Geschwülste anzunehmen.

Daß dem Teratomgewebe als solchem kein Einfluß beizumessen ist, habe ich in einer früheren Arbeit (1922) zu begründen versucht. Auch wird man nicht von ganz different gebauten Blastomen eine gleichsinnige Wirkung auf die Körperentwicklung erwarten dürfen.

Somit kommt man zu dem Ergebnis, daß zwischen der Sexualsphäre und dem Corpus pineale doch Korrelationen bestehen (POLVANI).

Auf rein anatomischem Wege wird sich die Frage nach der physiologischen Wertigkeit der Zirbeldrüse nicht lösen lassen. Die morphologische Forschungsrichtung hat aber ergeben, daß die Zirbeldrüse das ganze Leben hindurch einen in seiner Funktion nicht zu vernachlässigenden Gewebsbestandteil darstellt, daß den Pinealzellen gewisse Strukturen eigen sind, die auf eine sekretorische Funktion hindeuten. Eine weitere Grundlage für die Annahme einer inkretorischen Rolle des Pinealorgans hat sich aus den Erfahrungen der Pathologie gewinnen lassen.

Nachtrag bei der II. Korrektur: Über 12 Epiphysentumoren haben jüngst HORRAX und BAILEY berichtet. Von diesen Fällen ist einer ein Teratom, die übrigen sind „Pinealome“ in Formen, wie ich sie selbst genau beschrieben habe. Unter 7 zu präpuberaler Zeit nachgewiesenen Zirbelneoplasmen waren 2 mit Pubertas praecox verbunden. Zu den Anschauungen der Autoren brauche ich nicht erneut Stellung zu nehmen, ich verweise auf meine Ausführungen über die „Sekretionsfunktion“ der Zirbel, über Frühreifezeichen und anatomische Grundlagen für eingeschränkte Zirbeltätigkeit, endlich auf die Besonderheit des Falles KLAPPROTH.

Literatur.

- ACHÚCARRO und SACRISTÁN(1): Investigaciones histológicas e histopatológicas sobre la glandula pineal human. Trabajos del laborat. de investig. biol. de la univ. Madrid 10. 1912. — ACHÚCARRO und SACRISTÁN (2): Zur Kenntnis der Ganglienzellen der menschlichen Zirbeldrüse. Trabajos del laborat. de investig. biol. de la univ. Madrid 11. 1913. — ADLER, L.: Studien an Batrachierlarven. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 3. 1914. — AMBROZIĆ und BAAR: Ein Fall von Makrogenitosomia praecox und Nebennierentumor bei einem 3jährigen Mädchen. Zeitschr. f. Kinderheilk. 27/28. 1921. — APERT und PORAK: Tumeur de la glande pinéale chez une obèse. Review of neurol. a. psychiatry. Vol. 21. 1911. — ASCHNER (1): Über die Schwangerschaftsveränderungen der Zirbeldrüse. Zentralblatt f. Gynäkol. Bd. 1. 1913. — ASCHNER (2): Die Blutdrüsenkrankungen des Weibes. Wiesbaden 1918. — ASKANAZY, M. (1): Teratom und Chorionepitheliom der Zirbel. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Stuttgart 1906. — ASKANAZY (2): Sur l'influence des certains tumeurs sur le développement précoce des organes génitaux. Congr. franç. de méd. Genève 1908. — ASKANAZY (3): Chemische Ursachen und morphologische Wirkungen bei Geschwulstkrankheiten, insbesondere über die sexuelle Frühreife. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 8. 1910. — ASKANAZY (4): Die Zirbel und ihre Tumoren in ihrem funktionellen Einfluß. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 24. 1920. — ASKANAZY und BRACK: Sexuelle Frühreife bei einer Idiotin mit Hypoplasie der Zirbel. Virchows Arch. Bd. 234. 1921. — BAAR, H.: Makrogenitosomia praecox: Zirbeltumor. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 27/28. 1921. — BAILEY et JELIFFE: Tumour of the Pineal body. Arch. of internal med. Vol. 8. 1911. —

BATELLI et STERN: Effets produits par les extraits de la glande pinéale etc. injectés dans les ventricules latéraux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922. 86. — BAUER-JOKL, M.: Über das sog. Subkommissuralorgan. Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. Bd. 22. 1917. — BAYON: Hypophysis, Epiphysis, periphere Nerven bei Kretinismus. Neurol. Zentralbl. 1905. 24. — BECKER: Epiglandol bei Dementia praecox. Therapeut. Halbmonatshefte. 1920. Nr. 34. — BELL, H. H.: Hyperplasia of the pineal body. Journ. of Missouri med. assoc. 1916. — BERBLINGER (1): Über experimentell hervorgerufene Hypophysenveränderungen. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. München 1914. — BERBLINGER (2): Gliom der Lamina quadrigemina. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 28. — BERBLINGER (3): Zur Frage der genitalem Hypertrophie bei Tumoren der Zirbeldrüse usw. Virchows Arch. 1920. Beiheft 227. — BERBLINGER (4): Die genitale Dystrophie in ihren Beziehungen zu Störungen der Hypophysenfunktion. Virchows Arch. Bd. 228. 1920. — BERBLINGER (5): Die Hypophyse bei Hypothyreosis usw. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 33. 1921. — BERBLINGER (6): Über die Zwischenzellen des Hodens. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Jena 1921. — BERBLINGER (7): Zur Frage der Zirbelfunktion. Virchows Arch. Bd. 236. 1922. — BERBLINGER (8): Hypophyse und Zwischenhirn. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Göttingen 1923. — BERBLINGER (9): Zur Frage der Hypophysenfunktion. Med. Klinik Nr. 9. 1924. — BERBLINGER (10): Klimakterische Gesichtshaarung und endokrine Drüsen. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 10. 1924. — BERBLINGER (11): Zur Kenntnis der Zirbelgeschwülste. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 85. 1925. — BERBLINGER (12): Die hypophysären Krankheitsbilder und ihre anatomischen Grundlagen. La Medicina Germano-Hispano-Americana 1925. 9. — BERKELEY: Comments on the function and clinical uses of the pineal gland. Med. records. 1920. 98. — BIACH und HULLES: Über die Beziehungen der Zirbeldrüse zum Genitale. 1912. 10. Wien. klin. Wochenschr. 1912. — BIANCONI: Contributo clinico e anatomico allo studio dei tumori delle eminenze bigemini. Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. Vol. 25. Ref.: Jahresber. über Neurol. usw. Berichtsjahr 1899. Druckjahr 1900. — BIEDL: Innere Sekretion. 3. Aufl. Wien 1916. — BIONDI: Histologische Beobachtungen an der Zirbeldrüse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1912. 1. — BIRSCH-HIRSCHFELD: Lehrbuch d. pathol. Anat. Bd. 2. Leipzig 1894. — BIZZOZERO: Beiträge zur Kenntnis des Baues der Zirbeldrüse. Zentralbl. f. inn. Med. 1871. — BLANQUINQUE: Gazette hebdom. 1871. (Zit. nach REINHOLD). — BLAUE: History of some cases of diseases in the brain, case a tumour found in the situation of the pineal gland. 1800. Zit. nach BAILEY. — BOAS und SCHOLTZ: Calcification in the pineal gland. Arch. of internal med. Chicago 21. 1918. — BOEHM: Zirbeldrüsenateratom und genitale Frühreife. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1919. 22. — BOUCHUT: Kyste du troisième ventricule avec hydrocéphalie des ventricles latéraux. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1872. 45. — BRUSA: Contributo allo studio dei tumori del corpo pineale. Riv. di clin. pediatr. 1924. 22. — BUCCURA: Die Geschlechtsunterschiede des Menschen. Wien 1913. — BURGH: Síndrome de macrogenitosomia precoz en suña de nueve años. Arch. españoles de peditria Madrid 5. 1923. — BUSINCO: Neuroglioma cistico della pineale. Conderazioni sul tumori epifisarii. Tumori Jg. 7, H. 3. 1920. Ref.: Kongresszentralbl. Bd. 17. 1921. — CAJAL RAMÓN: Textura del sistema nervioso del hombre y de las vertebrados. Madrid 1904. — CAMPBELL: Notes of two cases of dilatation of the central cavity or ventricle of the pineal gland. Transact. of the pathol. soc. of London. Vol. 50. 1898. — CHRIST: Nukleäre Ophthalmologie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 46. 1890. — CIONINI (1): Sulla struttura della ghiandola pineale. Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. Vol. 11, Fasc. 1. 1885. — CIONINI (2): Sulla struttura della ghiandola pineale. Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. Vol. 12, Fasc. 4. 1886. — CIONINI (3): La ghiandola pineale e il terzo occhio dei vertebrati. Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. Vol. 14. 1888. — CLEMENTE (1): Contributo allo studio della ghiandola pineale. Atti d. Reale Accad. dei Lincenci 1923. Ref.: Zentralbl. f. ges. Neurol. 1923. — CLEMENTE (2): Contributo allo studio della ghiandola pineale nell' uomo e in alcuni animali. Endocrinol. e patol. costituz. 2. 1923. — COATS: An adenoid sarcom etc. in pineal gland. Transact. of the pathol. soc. of London 1887. — Mc CORD and C. PRATT: The pineal gland in relation to somatic, sexuall and mental development. Journ. of the Americ. med. assoc. June 1914. (Collected papers from the Research Laboratory). Parke Davis u. Co. 1915. — COSTANTINI: intorno ad alcune particolarità di strutture della ghiandola pineale. Patologica Bd. 2. 1910. — CREUTZFELDT: Über das Fehlen der Epiphyse bei einigen Säugetieren. Anat. Anz. Bd. 42. 1912. — CRISTEA GRIGORIU: Die Genitalorgane und die Zirbeldrüse. Rev. stiintelar med. 8. 1912. Ret.: Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1051. — CUTORE (1): Il corpo pineale in alcuni mammiferi. Arch. ital. di anat. e di embriol. 1911. 9. — CUTORE (2): A proposito del corpo pineale dei mammiferi. Anat. Anz. 50. 1912. S. 657. — CYON: Zur Physiologie der Zirbeldrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 98, S. 327. 1903. — DALY: A case of tumour of the pineal gland. Brain Vol. 10. 1888. — DANA, BERKELEY, GODDARD, CORNELL: The functions of the pineal gland with report of feeding experiments. Med. Record V. 1913. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1914. — DANDY, W. E.:

Exstirpation of the pineal body. Journ. of exp. med. 12. 1915. — DARKSCHEWITSCH: Zur Anatomie der Glandula pinealis. Neurol. Zentralbl. Nr. 2. 1886. — DESCARTES: Traité des passions de l'âme. 1649. (Zit. nach STUDNÍČKA). — DIMITROWA: Recherches sur la structure de la glande pinéale chez quelques mammifères. Thèse. Nancy 1901. — DIXON and HALLBURTON: Glandula pinealis. The action of the chorioid Plexuses on the secretion of cerebrospinal fluid. Journ. of physiol. Vol. XI. — DUFFIN: A case of cerebral tumour implicating the corpora quadrigemina. Brit. med. journ. 1876. — EDINGER: Bau der nervösen Zentralorgane. Bd. 2. Auflage 1908. — EXNER und BOESE: Über experimentelle Exstirpation der Glandula pinealis. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 197. 1910. — FAIVRE: Observations sur le conarium. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris 1905. — FALKSON: Ein Chondrozystosarkom im 3. Ventrikel Virchows Arch. Bd. 75. 1879. — FALTA, W.: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913. — FAVARO, G.: Le fibre nervose prepineali e pineali nell'encefalo di mammiferi. Arch. ital. di anat. e di embriol. Vol. 3. 1904. — FEILCHENFELD: Ein Fall von Gliosarkom der Zirbeldrüse. Neurol. Zentralbl. Bd. 4. 1985. — FEIN: Ein Fall von kindlichem Riesenwuchs mit vorzeitiger Geschlechtsreife. Münch. med. Wochenschr. 1923. 24. — FENGER: Composition and physiological activity of the pineal gland. Journ. of the Americ. med. assoc. 1916. 67. — FINKELNBURG: Beitrag zur Symptomatologie und Diagnostik der Gehirntumoren und des chronischen Hydrozephalus. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. (Gemeinsame Erkrankung von Zirbel und Hypophyse.) Bd. 21. 1902. — FLESCH: Über die Deutung der Zirbel bei Säugetieren. Anat. Anz. Bd. 3. 1888. — FOÀ, C. (1): Nouvelles recherches sur la fonction de la glande pinéale. Arch. ital. di biol. Vol. 61. 1914. — FOÀ, C. (2): Ipertrofia dei testicoli e della cresta dopo asportazione della Ghiandola pineale nel Gallo. Patologica. Vol. 4. 1912. — FÖRSTER: Ein Fall von Markschwamm mit ungewöhnlich vielfacher metastatischer Verbreiterung. Virchows Arch. Bd. 13. 1858. — FRANK: Demonstration (Pubertas praecox). Vgl. HÜBSCHMANN. Med. Ges. Leipzig. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 1. — FRANK, M.: Ein Beitrag zu den Mischtumoren der Zirbeldrüse. Zeitschr. f. angew. Anat. 1921. 8. S. auch Dtsch. med. Wochenschr. 1920. 46. — v. FRANKL-HOCHWART (1): Über den Einfluß der Zirbeldrüsenzerstörung auf die Psyche. Jahrb. d. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 35. 1914. — v. FRANKL-HOCHWART (2): Über die Diagnose der Zirbeldrüsentumoren. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 37. 1909. — FRÄNKEL, L.: Wirkung von Extrakten endokriner Drüsen auf die Kopfgefäße. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 1914. 17. — FRIEDREICH: Psammoma kystomatosum haemorrhagicum der Glandula pinealis in Kombination mit Medullarsarkom. Virchows Arch. Bd. 33. 1865. — FUKUO: Über die Teratome der Glandula pinealis. Inaug.-Diss. München 1914. — FUNKQUIST: Zur Morphogenie und Histogenese des Pinealorgans bei den Vögeln und Säugetieren. Anat. Anz. Bd. 42. 1912. — GALEOTTI: Studie morfologica e citologica della volta del diencefalo in alcuni vertebrati. Riv. di patol. nerv. e ment. Vol. 2. 1896. — GARROD: Pineal cyst. Transact. of the pathol. soc. of London. Vol. 50. 1899. — GAUDERER: Ein neuer Fall von Teratom der Zirbeldrüse. Inaug.-Diss. Gießen 1889. — GAUFF: Zirbel, Parietalorgan und Paraphysis. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 7. 1897. — GIEBEL: Über primäre Tumoren der Zirbeldrüse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 25. 1921. — v. GIERKE: Hypophysis und Epiphysis bei Diabetes insipidus. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. München 1914. — GLEY, E.: Die Lehre von der inneren Sekretion. Bern 1920. — GHON-ROMAN: Diskussionsbemerkung. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. München 1914. S. 237. — GOLDZIEHER (1): Über eine Zirbeldrüsen- geschwulst. Virchows Arch. Bd. 213. 1913. — GOLDZIEHER (2): Demonstration seltener Geschwülste. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1913. — GORDON (1): The role of the pineal body. Endocrinology 3. 1919. — GORDON (2): Disorders of the internal secretions in children. thyroid, thymus and pineal glands. New York med. journ. a. med. record 113. 1921. — GOUGET: Les fonctions de la glande pinéale. Presse méd. 1913. — GOWERS: A case of cerebral tumour. Lancet 1879. — GROEBBEL und KÜHN: Der Einfluß der Zirbeldrüsen und Hoden- substanz auf das Wachstum und die Entwicklung in Froschlarven. Zeitschr. f. Biol. 78. 1923. — GUTZEIT: Ein Teratom der Zirbeldrüse. Inaug.-Diss. Königsberg 1896. — HAGEMANN: Über den Bau des Konariums. Pflügers Arch. f. Physiol 1872. — HALLBURTON: Die Hirnanhänge. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1922. 66. — HART, C.: Ein Fall von Angiosarkom der Glandula pinealis. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 51. 1909. — VAN DER HEIDE: Tumor der Glandula pinealis. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 58. 1914. — HEKMAN: Een geval van gezwel van epiphyse. Nederlandsch. tijdschr. v. geneesk. 1920. 64. — HEMPEL, K.: Ein Beitrag zur Pathologie der Glandula pinealis. Inaug.-Diss. Leipzig 1901. — HENLE: Nervenlehre. Handb. d. Anat. Bd. 3, Abt. 2. Braunschweig 1879. — HERZOG: Allgemeine Behaarung mit Pubertas praecox bei einem dreijährigen Mädchen (Hirsutismus). Münch. med. Wochenschr. 1915. — HEUBNER: Ein Fall von Tumor der Glandula pinealis mit eigentümlichen Wachstumsanomalien. Verhandl. d. dtsh. Naturf. Ges. u. Ärzte. Düsseldorf 1898. — HJLMANS, VAN HASSELT, VAN DEN BERG: Tumor glandulae pinealis s. epiphyseos cerebri. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 1. 1913. — HIRTZ: Bull. et mém. de la soc. anat. des Paris 1875. (Zit. nach HEMPEL.) — HOCHSTETTER: Über

die Entwicklung der Zirbeldrüse des Menschen. Verhandl. d. anat. Ges. in Marburg 1921. — HOCHSTETTER (2): Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns. 2. Lief., Teil I. Wien-Leipzig 1923. — HOESSLIN: Tumor der Epiphysis cerebri. Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 13. — HOFSTÄTTER (1): Über organo-therapeutische Versuche mit Epiglandol. Med. Klinik. 1914. Nr. 38. — HOFSTÄTTER (2): Ergebnisse und Aussichten der experimentellen Zirbelforschung. Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 37. 1916. — HOFSTÄTTER (3): Über Versuche der therapeutischen Verwendung von Pinealextrakten. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1917. — HOLZHÄUER: Zur Kasuistik der Gehirntumoren im Kindesalter. Inaug.-Diss. Berlin 1903. — HORRAX: Studies on the pineal gland. Arch. of internal med. 1916. 17. — HORTEGA, R. (1): Sobre la naturaleza de las celulas epifisarias. Soc. exp. de biol. 1916. — HORTEGA, R.: Constitution histologique de la glande pinéale I. Les cellules parenchymateuses. Travaux du laboratoire de recherches biol. Madrid. Vol. 21. 1923. — HORTEGA, R. (3): Histologischer Bau der Zirbeldrüse. Festschrift f. RAMÓN y CAJAL. Bd. 1. 1922. Ref.: Zentralbl. f. d. ges. Neurol. 1924. 34. — HOSKINS, E. R. and M. M. HOSKINS: Experiments with the thyroid, hypophysis and pineal gland of *Rana silvatica*. Anat. record. 1919. 16. — HOWELL: Tumour of the pineal body. Proc. of the roy. soc. of med. 1910. — HÜBSCHMANN: Sektionsbefund bei Pubertas praecox (vgl. FRANK). Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 7. — HUETER: Teratom der Zirbeldrüse. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 16. — ILLING: Vgl. anatomisch-histologische Untersuchungen über die Epiphysis cerebri einiger Säuger. Inaug.-Diss. Leipzig 1910. — IZAWA (1): On the experimental removal of the pineal body in chieikens. Transactions of the Japanese pathol. soc. 1922. 12. — IZAWA (2): A contribution to the study of the pineal body. Americ. Journ. of the med. sciences 1923. 166. — JACOBI: Zur Kenntnis der Epiphysentumoren. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 71. 1921. — v. JAKSCH: Über zerebrale und zerebrogenitale Adipositas. Med. Klinik 1912. — JESS: Pineal gland tumour. Transact. of the Chicago ped. soc. 1924. Ref.: Endocrinology Vol. 8. 1924. — JOHAN: Pubertas praecox verursacht durch Corpus-pineale-Tumor mit Veränderungen anderer endokriner Drüsen. Orvosi Hetilap 1922. Ref.: Zentralbl. f. d. ges. Neurol. 31. R. 1923. — JORDAN: A note on the cytology of the pineal body of the sheep. Anat. record. 1921. 22. — JORDAN and EYSTER: The physiological action of extracts of the pineal body. Americ. Journ. of physiol. Vol. 29. 1911—1912. — JOSEPHY, H.: Die feinere Histologie der Epiphyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 61. 1920. — JOUKOWSKY: Hydrocéphalie et tumeur congénitale de la glande pinéale chez un nouveau né. Rev. mensuelle des maladies de l'enfance. Tome 19. 1901. — KIDD (1): Pireal experimentation. Brit. med. Journ. Dezember 1910. — KIDD (2): The pineal body a review. Med. chronicle Manchester 1912. 57. — KIDD (3): The pineal body. Review of neurol. a. psychiatry Vol. 9. 1913. — KLAPPROTH: Teratom der Zirbel kombiniert mit Adenom. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1922. 32. — KNY: Ein Fall von isoliertem Tumor der Zirbeldrüse. Neurol. Zentralbl. Bd. 8. 1889. — KOLMER: Technik der experimentellen Untersuchungen über die Zirbeldrüse. Handb. d. biol. Arbeitsmethode von ABDERHALDEN. 1924. Abt. V, Teil 3 B, H. 2. — KOLMER und LÖWY: Beiträge zur Physiologie der Zirbeldrüse. Arch. f. d. ges. Physiol. 1922. 196. — KÖNIG: Über ein Psammosarkom der Zirbeldrüse. Inaug.-Diss. München 1894. — KRABBE (1): Sur la glande pinéale chez l'homme. Nouvelle Iconographie de la Sâlpêtrière. Tome 24. 1911. — KRABBE (2): Histologische und embryologische Untersuchungen über die Zirbeldrüse des Menschen. Anat. Hefte Bd. 54. 1916. — KRABBE (3): Pubertas praecox. Saertryk af Hospitalstidende 1917. Nr. 48. — KRABBE (4): Early Synostosis of the epiphyses with dwarfism in Pubertas praecox. Endocrinology Vol. 3. 1919. — KRABBE (5): Bidrag til Kundskaben om Corpus pineale. Biologiske Meddelelser II. Kopenhagen 1920. — KRABBE (6): Contributions to the knowledge of the pineal gland in mammals. Biologiske Meddelelser II₂. Kopenhagen 1920. — KRABBE (7): Fortsatte Undersøgelser over corpus pineale. Biologiske Meddelelser III. Kopenhagen 1921. — KRABBE (8): Valeur réciproque des syndrômes hypophysaires et épiphysaires. Rev. neurol. 1922. 19. — KRABBE (9): La sclérose tubéreuse du cerveau. Encéphale 1923. 17. — KRABBE (10): The pineal gland, especially in relation to the problem on its supposed significance in sexual development. Endocrinology Vol. 7. 3. 1923. — KRAUS: Pankreas und Hypophyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 68. 1921. — KRAUSE, W.: Allgemeine und mikroskopische Anatomie. Hannover 1876. — KUFFER: Über das Zirbel- oder Scheitelauge. Münch. med. Wochenschr. 1887. Nr. 34. — LAIGNEL LAVASTINE: Anatomie pathologique de la glande pinéale. Encéphale Tome. 16. — LAWRENCE: Tumour of pineal body. Transact. of the pathol. soc. Vol. 50. 1898. — LEINER, J.: Pubertas praecox with especial attention to Mentality. Endocrinology Vol. 4. 1920. — LEOTTA: Un Caso di struma ipofisario iperplastico accompagnato delle pineale. Ann. del R. Istituto di clin. chirurg. di Roma 1919. (Zit. nach HOFSTÄTTER 1916.) — LERREBOULLET (1): Pathologie de l'épiphyse chez les enfants. Progr. méd. 1923. 49. — LERREBOULLET (2): L'épiphyse et les syndrômes épiphysaires chez l'enfant. Arch. de méd. des enfants. 1923. 26. — LERREBOULLET, MAILLET, BRIZARD: Un cas de tumeur de l'épiphyse. Bull. de la soc. de pédiatr. de Paris 1921. 19. — LEYDIG: Das

Parietalorgan der Amphibien und Reptilien. Abh. d. Senckenberg. (Naturforsch.) Ges. Bd. 16 u. 19. 1891, 1896. — LIGNAC: Die Entstehung von Sandkörnern und Pigment in der Zirbel-drüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1925. 73. — LINSER: Über einen Fall von kongenitalem Lungenadenom. Virchows Arch. Bd. 157. 1899. — LOEWY: Die Sekretwege der Zirbel-drüse. Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. Bd. 20. 1912. — LÖHLEIN: Zur Pathologie der endokrinen Drüsen. Ärztl. Verein Marburg. Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 1036. — LORD, I. R.: The pineal gland its normal structure some general remarks on its pathology: a case of syphilitic enlargement. Transact. of the pathol. soc. of London. Vol. 50. 1899. — LÖWENTHAL: Zur Pathologie der Zirbel-drüse. Epiphysäre Fettsucht bei geschwulstförmiger Entartung des Organs. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 67. 1920. — LUCE (1): Zur Diagnostik der Zirbelgeschwülste. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 68/69. 1921. — LUCE (2): Weitere Beiträge zur Pathologie der Zirbel-drüse. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1922. 75. — MACHELL: Zit. nach Mc CORD. — MACKENZIE: An experimental investigation of the mechanism of milk secretion etc. Quart. Journ. of exp. physiol. Bd. 4. 1911. — MAHNERT: Weitere Beiträge zum Studium der Dysfunktion endokriner Drüsen. Arch. f. Gynäkol. 1920. 113. — MARBURG (1): Die Adipositas cerebialis. Wien. med. Wochenschrift 1908. — MARBURG (2): Normale und pathologische Histologie der Zirbel-drüse. Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. Bd. 17. 1909. — MARBURG (3): Zur Klinik der Zirbel-drüsenerkrankungen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10. 1913. — MARBURG (4): Neuere Studien über die Zirbel-drüse. Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. Bd. 23. 1920. — MARINESCO: Recherches histo-chimiques sur le rôle des ferments oxydants dans les phénomènes de la vie à l'état normal et pathologique. Ann. d'Anatomie pathol. méd. chir. H. 2. 1924. — MARTIN: Deux cas de tumeur de la région d'épiphysaire. Journ. de neurol. et psychiatrie. 1923. 23. — MASSOT: Note sur un cas de tumeur, cerebral avec polyurie. Lyon méd. 1872. Nr. 15. — MAYER, W.: Über hypophysäre und epiphysäre Störungen bei Hydrocephalus int. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 44. 1919. — MEYER: Teratom der Zirbel-drüse mit Frühreife. Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie u. psych.-gerichtl. Med. Bd. 74. S. 521. — MEYER, A.: Adenoma of pineal gland. Proc. of the New York neurol. soc. 1905. — MÖLLER, J. H.: Einiges über die Zirbel-drüse des Schimpanse. Verhandl. d. naturforsch. Ges. in Basel. Bd. 8. 1890. — DE MONCHY: Rhythmical convergence spasm of the eyes in a case of tumor in the pineal gland. Brain 1923. 46. — MORUOIO: Tumour of the pineal gland. Arch. lat-amer. de pediater. Ref.: Endocrinology Vol. 6. 1922. — MORSE: Case of abnormal physical and sexual development in an infant of two years probably due to a tumour of the pineal gland. Arch. of pediater. New York 1913. 30. — MÜNZER: Die Zirbel-drüse. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 37. — NAKAMURA: Beiträge zur Pathologie der inneren Sekretion. Transact. of the Japanese pathol. soc. 1922. 12. — NASSETTI: Contributo alla conoscenza delle cisti nella ghiandola pineale. Riv. sperm. di freniatria, arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. Vol. 48. 1912. — NEUMANN, M.: Zur Kenntniss der Zirbel-drüsengeschwülste. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 9. 1901. — NEUMANN, P.: Teratom der Zirbel-drüse. Inaug.-Diss. Königsberg 1900. — NEURATH (1): Die vorzeitige Geschlechtsentwicklung. Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 4. 1909. — NEURATH (2): Geschlechtsreife und Körperwachstum. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 19. 1919. — NICCOLAI, N.: Contributo clinico allo studio delle sindromi epifisarie etc. Riv. crit. di clin. med. 1914. H. 16/17. — NICOLAS M.: Notes sur la présence des fibres musculaires striées dans la glande pinéale de quelques mammifères. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris 1900. — NIEDEN: Ein Fall von Tumor (Hydrops cysticus) glandulae pinealis. Zentralbl. f. Nervenheilk. 1879. Nr. 8. — NOTHNAGEL: Topische Diagnostik der Gehirnerkrankheiten. Berlin 1879. — NOTHNAGEL (2): Geschwulst der Vierhügel. Wien. med. Blätter 1888. — NOVAK: Über künstlich erzeugte Tumoren der Zirbel-drüsengegend. Wien. klin. Wochenschrift. 1914. Nr. 27. — OBERSTEINER: Nervöse Zentralorgane. Leipzig-Wien 1901. — OBMANN: Über vorzeitige Geschlechtsentwicklung. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 7. — ODERMATT: Zur Diagnostik der Zirbel-drüsentumoren. Inaug.-Diss. Zürich. 1915. — OESTREICH-SLAWYK: Riesenwuchs und Zirbelgeschwulst. Virchows Arch. Bd. 157. 1899. — OGLE: Sarcoma of the pineal body. Transact. of the pathol. soc. of London Vol. 50. 1899. — ORLANDI: Lo stato attuale delle nostre conoscenze sulla ghiandola pineale. Osp. magg. (Milano) 1922. 10. — OTT and SCOTT: Die Wirkung des Corpus luteum und der Glandula pinealis. Monthly Cyklopedia and Med. Bull. April 1912. Zit. nach HOFSTÄTTER. — PAPPENHEIMER: Über die Geschwülste des Corpus pineale. Virchows Arch. Bd. 200 1910. PATTI: Di un raro tumore della ghiandola pineale (epifisioma?) Riv. ital. d. neuropatol., psichiater. ed elettroterap. 1923. 16. — PELLEGRINI: Gli effetti della castrazione sulla ghiandola pineale. Arch. per le scienze med. Vol. 38. 1914. — PELLIZZI: La sindroma epifisaria „macrogenitosomia precoce“. Riv. ital. di neuropatol., psichiater. ed elettroterap. 1910. Ref.: Neurol. Zentralbl. 1911. — PIAZZA: Ein Fall von Hirntumor. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. — POLVANI: Studio anatom. della ghiandola pineale umana. Folia neurol. Vol. 7. 1913. — PONTOPPIDAN: Ein Fall von Tumor der Zirbel-drüse. Neurol. Zentralbl. Bd. 4. 1885. — RAYMOND et CLAUDE: Les tumeurs de la glande pinéale chez l'enfant. Bull. de

l'acad. de méd. Paris 1910. — REINHOLD: Ein Fall von Tumor der Zirbeldrüse. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1886. 39. — REUBEN und MANNING: Precocious puberty. Arch. of pediatr. 1922. 39. 1923. 40. — RIGHETTI: Un tumore dei corpi quadrigemini. Riv. di patol. nerv. e ment. Vol. 12. 1907. — RORSCHACH: Zur Pathologie und Operabilität der Tumoren der Zirbeldrüse. Brun. Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 83. 1913. — RÖSSLE (1): Wachstumspathologie im Kindesalter. Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. Bd. 24. 1922. — RÖSSLE (2): Wachstum und Altern. Teil II. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Jg. 20, 2. Abt. 1923. — RUSSEL: Cysts of the pineal body. Transact. of the pathol. soc. of London. Vol. 50. 1889. — RYDYGIER-RÜDIGER: Erfahrungen über die Dekompression und Trepanation. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 117. 1912. — SACRISTÁN: Einige Bemerkungen zu H. JOSEPHYS Artikel: „Die feinere Histologie der Epiphyse.“ Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 69. 1921. — SAINTON, P. et DAGNAN-BOUVERET: Descartes et la Psychophysiologie de la glande pinéale. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière. 1912. — SARTESCHI: Ricerche istologica sulla glandula pineale. Folia neurol. Vol. 4. 1910. — SARTESCHI (2): La sindrome epifisaria macrogenitosomia praecoce ottenuta sperimentali nei mammiferi. Pathologica 1913. — SCHAFFER: Vorlesungen über Histologie. Leipzig: Engelmann 1920. — SCHEARER: Enlargement of the pineal gland. Edinburgh med. Journ. 1895. — SCHLESINGER, H.: Über die Zirbeldrüse im Alter. Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. Bd. 22. 1917. — SCHMALZ, A.: Ein Fall von Hirntumor mit Pubertas praecox. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1924. 73. — SCHMID: Über latente Hirnerde. Virchows Arch. Bd. 134. 1893. — SCHMIDT, C.: Beiträge zur Diagnostik der Krankheiten des Gehirns. Medizinalzeitung 1837. — SCHMINCKE: Über die Teratome der Zirbeldrüse. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 40. — SCHNEIDER: Gliom der Seh- und Vierhügel. Inaug.-Diss. Erlangen 1897. — SCHNEIDER: Pubertas praecox bei Hypernephrom. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Göttingen 1923. — SCHÜLLER: Die Erkrankungen der Zirbeldrüse. LEWANDOWSKYS Handb. d. Neurol. Berlin 1913. — SCHULZ: Tumor der Zirbeldrüse. Neurol. Zentralbl. Bd. 5. 1886. — SCHWALBE, G.: Lehrb. d. Neurol. Erlangen 1881. — SCHWARZ, E.: Über Geschwulstbildungen an den Geschlechtsdrüsen und Nebennieren bei Scheinzwittern. Zur Kenntnis der vorzeitigen Geschlechtsreife. Inaug.-Diss. Rostock 1917. — SEIGNEUR: Étude critique sur la glande pinéale normale et pathologique. Thèse de Paris 1912. — SEITZ: Innere Sekretion und Schwangerschaft. Leipzig 1913. — SÉZARY: Tumeur de la glande pinéale. Gaz. des hop. civ. et milit. 1914. Nr. 70. — SIMON: Haemorrhagie de la glande pinéale. Zit. nach SCHLESINGER. — SISSON and FINNEY: Effect of feeding the pineal body upon the development of the albino rat. Journ. of exp. med. New York 1920. 31. — STANTON: Three brain tumour. Proc. of the New York pathol. soc. 1921. 21. — STERN, F.: Über Pubertas praecox bei epidemischer Enzephalitis. Med. Klinik 1922. 27. — STUNDNIČKA: Die Parietalorgane. Lehrb. d. vergl. Anat. d. Wirbeltiere. 5. Teil. Jena 1905. — TAKEYA: Die Erkrankungen der Epiphysis. Nisshin-Igaku (Japan) 3. 1913. Zit. nach FUKUO. — TERMEER, G.: Pubertas praecox bei Ovarialtumoren. Inaug.-Diss. Jena 1925. — TILNEY and WARREN: The Morphology and evolutionary Significance of the pineal body. Philadelphia 1919. Ref.: Endocrinology. — TRAUTMANN (1): Anatomie und Histologie der Epiphysis cerebri thyreopriver Ziegen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1925. 94. — TRAUTMANN (2): Drüsen mit innerer Sekretion in JOESTS Spez. pathol. Anat. d. Haustiere. Bd. 3. Berlin 1924. — TURNER: Spindle cell sarcoma of pineal body, containing glandular and carcinomatous structures. Transact. of the pathol. soc. of London. Vol. 36. 1885. — UEMURA: Zur normalen und pathologischen Anatomie der Glandula pinealis des Menschen und einiger Säugetiere. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1917. — URECHIA et GRIGORIU: L'extirpation de la glande pinéale et son influence sur l'hypophyse. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922. 87. — VERGER: Gliosarcome développé au niveau de la glande pinéale. Journ. de méd. de Bordeaux. 1907. — VIRCHOW, R.: Die krankhaften Geschwülste. Bd. 1. Berlin 1863. — VOLHARD: Menstruatio praecox. Münch. med. Wochenschrift 1919. S. 1502. — v. VOLKMANN: Sekretionsvorgänge in der Zirbeldrüse. Münch. med. Wochenschr. 1923. 12. — v. VOLKMANN: Histologische Untersuchungen zur Frage der Sekretionsfunktion der Zirbeldrüse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 84. 1923. — WALTER, F. K. (1): Beiträge zur Histologie der menschlichen Zirbeldrüse. Zeitschrift f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. 17. 1913. — WALTER, F. K. (2): Über den histologischen Bau der Zirbeldrüse. Abh. d. naturforsch. Ges. Rostock. Bd. 5. 1913. — WALTER, F. K. (3): Die normale und pathologische Histologie der menschlichen Zirbeldrüse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1914. 10. — WALTER, F. K. (4): Anatomie, Pathologie und Physiologie der Zirbeldrüse. Sitzungsber. d. naturforsch. Ges. Rostock 1921. — WALTER, F. K. (5): Zur Histologie und Physiologie der menschlichen Zirbeldrüse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1922. 74. — WALTER, F. K. (6): Untersuchungen zur Pathologie und Physiologie der Zirbeldrüse. Klinische Wochenschr. 1922. 1. — WALTER, F. K. (7): Weitere Untersuchungen zur Pathologie und Physiologie der Zirbeldrüse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1923. 83. — WALTHER: Über die Lokalisation von Metastasen an traumatisch geschädigten Körperstellen. Monatsschr. f. Unfall-

heilk. u. Invalidenw. 1921. Nr. 12. — WEIGELD1: Pubertas praecox. Münch. med. Wochenschrift 1921. 68. — WEIGERT: Zur Lehre von den Tumoren der Hirnanhänge. Virchows Arch. Bd. 65. 1875. — WEIGERT, C.: Zur Kenntnis der normalen menschlichen Neuroglia. Abh. d. Senckenberg. Ges. Frankfurt. Bd. 19. 1895. — WEIL, M. P.: A propos des syndrômes épiphysaires. Bull. de la soc. de pédiatr. de Paris. 1922. 2. — WENZEL: De penitiori cerebri structura. Tübingen 1812. Zit. bei STUDNÍČKA. — WILLIAMSON, R. P.: Tumour in the region of corpora quadrigemina. Med. Chronicle. Vol. 8. 1910. — ZANDRÉN: A contribution of the study of the function of glandula pinealis. Acta med. scandinav. 1921. 54. Kongreßzentralbl. Bd. 17. 1921. — ZENNER: Tumour of the pineal gland. The alienist and neurologist 1892. 13. — ZOIA: Demonstration von Tieren, denen die Zirbeldrüse entfernt wurde. 8. Vers. d. ital. Ges. f. Pathol. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1914. 25.

Nachtrag bei der II. Korrektur: G. HORRAX und P. BAILEY: Tumor of the pineal body. Arch. of neurolog. a. psychiatry. Bd. 13. Nr. 4. 1925. Ref. Kongreß-Zentralbl. Bd. 40. Heft 11. 1925. Eine Arbeit von PASTORI: Sull' anatomia macro-microscopica della „epiphysis cerebri nei mammiferie nel uomo. Contributi del laboratorio di Psicologia e Biologia: Pubblicazioni dell' Università Cattolica del Sacro Cuore. Vol. 1. Fasc. 4. Milano p. 21 konnte im Text nicht mehr berücksichtigt werden, sei aber beim Literaturnachtrag erwähnt.

C. Pathologie des Thymus.

Von

Alexander Schmincke-Tübingen.

Mit 22 Abbildungen.

Ethymologie.

Für die Ableitung des Wortes Thymus bestehen verschiedene Möglichkeiten, einerseits von δ θυμός; Zwiebel (KLOSE, LAMPÉ), damit wäre die Gestalt des Organs für die Bezeichnung maßgebend; sodann von δ θυμός Thymian, nicht wegen der Ähnlichkeit des Organs mit den Blättern der Thymianpflanze, sondern wegen der Ähnlichkeit der körnig aussehenden Drüse mit dem beim Opfern von Tieren — hier wurde die Thymusdrüse zerlegt und verspeist — verbrannten Fruchtbüschel der Pflanze (HYRTL), weiter von δ θυμός; Seele, Lebenskraft, in weiterem Sinne Sitz der Leidenschaft und des Affektes. Die Drüse soll nach ihrer Lage auf dem Herzen als dem gedachten Sitz dieser Eigenschaften so genannt sein (HYRTL). Man wird so der Thymus sagen müssen; immerhin schlagen GRÄPER und MARCHAND vor, weiter die Thymus zu sagen, ersterer aus der Erwägung, daß es sich dabei um eine Kürzung der Bezeichnung „Glandula thymus“ handelt, wobei Thymus die Stelle eines Adjektivs vertritt unter Weglassung des Selbstverständlichen.

Entwicklungsgeschichte.

Der menschliche Thymus entwickelt sich als paariges entodermal-epitheliales Organ aus dem ventralen Teil der 3. Kiementasche. Daneben nimmt noch Thymusgewebe auch von den ventralen Teilen der 4., unter besonderen Umständen auch von der 5. Kiementasche seinen Ursprung. Die Anlage aus der 4. Kiementasche (Thymusmetamer 4, Thymusläppchen 4, GROSCHUFF, ERDHEIM), sowie die aus der 5. Kiementasche (postbranchiales Thymusmetamer, GETZOWA) kommen jedoch gegen die aus der 3. Kiementasche wegen ihrer Kleinheit und außerdem wegen ihrer Variabilität nicht in Betracht. Sie haben als Zeugnis für die metamere Organanlage nur entwicklungsgeschichtliches und als anormale gelegentliche Befunde nur teratologisches Interesse (s. unter Entwicklungsstörungen). HAMMAR fand die erste Anlage des Thymus bei einem menschlichen Embryo von 3 mm als seichte ventrale Verlängerung der 3. entodermalen Kiementasche; bei Embryonen von 8 mm war sie zu einer platten, schlauchförmigen Verlängerung in ventro-medio-aboraler Stellung umgewandelt. Ein Epithelkörperchen 3 ist dabei noch nicht angelegt. Die Anlage

desselben erscheint erst später als dorso-lateral gelegene Epithelverdickung von der Thymusanlage (Embryo von 8—8,3 mm, KEIBEL-MALL) Kurz danach bereitet sich auch die Ablösung der 3. Kiementasche von der gemeinsamen Schlundhöhle durch die Verengung des Verbindungsstücks — Ductus pharyngo-branchialis III — vor, und an der Kiementasche wird die Trennung in die Thymus-Epithelkörperchenanlage und den Kiementaschenrest deutlich. Dabei hat die Thymusanlage die Gestalt eines schmalen, zylindrischen, seitlich abgeplatteten Schlauches angenommen, welcher nach unten, wo er der Aorta, resp. der Art. anonyma anliegt, sich etwas verdickt. Die erste Verlängerung der Thymusanlage vollzieht sich im Anschluß an die Vergrößerung der Entfernung zwischen 3. und 4. Aortenbogen und die Ausbildung der vorderen Teile des Halses; sie beruht hauptsächlich auf Dehnung, nicht auf Wachstum der Anlage; bei dieser Verlängerung geht die anfänglich mehr quergestellte Anlage in eine zur Körperachse mehr parallele Richtung über. Das mit der Thymusanlage in Verbindung stehende Epithelkörperchen 3 wird dabei aus seiner dorsolateralen Lage an die ventrale Seite des Kiementaschenrestes — inzwischen hat sich die Lösung desselben unter Atrophie der den Zusammenhang darstellenden Epithelien vom Schlund vollzogen — gebracht. Epithelkörperchen 3 und Thymusanlage bleiben noch relativ lange — bis etwa 21 mm Fötuslänge — durch den Kiementaschenrest in Verbindung. Dieser atrophiert dann (Embryo von 24,4 mm Länge). Teile von ihm können sich erhalten und zur Bildung von epithelialen Zysten in der Umgebung der akzessorischen Thymusläppchen — (s. u.) — und des Epithelkörperchens 3 Veranlassung geben; die ursprünglich schlauchförmige Thymusanlage wird durch Epithelwucherung solid. Die Anlage bildet sich so zum Thymustrang um. Mit seinem kaudalen Ende bleibt derselbe mit der Aorta, sowie mit der Art. anonyma in Verbindung und erfährt so mit den Gefäßen bei der Aufrichtung des Kopfes und der zunehmenden Ausbildung des Halses eine Verschiebung nach der Brusthöhle. Die strangförmige Anlage wird so gedehnt und verlängert; mit einher geht ein selbständiges Wachstum. Der Eintritt in die Brusthöhle erfolgt in der Regel vor der sich als Queranastomose zwischen den beiden oberen Kardinalvenen aus einer Anzahl kapillärer Gefäße anlegenden Vena anonyma sinistra, kann jedoch in seltenen Fällen auch hinter derselben erfolgen.

Nach dem Eintritt der Thymusanlage in die Brusthöhle macht sich ein Unterschied zwischen dem Hals- und Brustteil des Organs bemerkbar. Er ist dadurch bedingt, daß mit der Aufrichtung des Kopfes und der Streckung des Halses der Halsteil stark mechanisch gedehnt und zu einem dünnen Strang umgewandelt wird, während der Bruststrang in allen Dimensionen zu wachsen fortfährt. Die Verdünnung des Halsteils erfolgt unter Atrophie des Epithels; das umgebende Bindegewebe schichtet sich konzentrisch um den atrophischen Epithelstrang. Durch die Atrophie kommen Thymusanlage und Epithelkörperchen 3 aus dem nachbarlichen Konnex. Die Atrophie des Thymustranges kann auf beiden Seiten unregelmäßig vor sich gehen; so kann es vorkommen, daß man an dem einen persistierenden Halsthymus noch das Epithelkörperchen 3 anliegend findet, oder daß Teile des Halsthymus an dem unteren Schilddrüsenpol neben den Epithelkörperchen (und eventuellen Kiementaschenresten) sich finden (akzessorische Thymusläppchen, KOHN, s. unten). Der Brustthymus liegt mit seinem kaudalen Ende bei der Verlagerung nach unten der Kuppe des Perikards auf und wächst von hier aus über den Herzbeutel noch eine Strecke weit hinaus. An der Grenze zwischen Hals- und Brustthymus findet sich häufig eine deutliche Krümmung (Aperturkrümmung, HAMMAR). Das Herzende des linken Thymus liegt in der Regel weiter nach abwärts auf dem Herzbeutel als rechts. Das untere Ende ist in der Regel dorsalwärts etwas gekrümmt.

Die histologische Umwandlung des ursprünglich rein epithelialen Thymus beginnt nach HAMMAR bei Embryonen von 30—40 mm Länge. Bekanntlich standen sich in bezug auf die Histogenese des Organs die zwei Theorien der Pseudomorphose — die ursprünglich epitheliale Anlage sollte durch eindringendes lymphadenoid gebautes Bindegewebe ersetzt und verdrängt werden, und nur Reste des Epithels sollten sich in Form der Hassallschen Körperchen erhalten (vertreten durch HIS, STIEDA, GULLAND und MAURER) — und die Theorie der Transformation, wonach sich der größte Teil der Thymus-epithelzellen in echte lymphoide Zellen umwandeln und nur ein Teil derselben als epitheliale Retikulumzellen und Hassallsche Körperchen sich erhalten sollten — vertreten durch HERMANN, TOURNEUX, RABL, PRENANT — schroff gegenüber. Der Zwiespalt der Anschauungen wurde noch verschärft durch die Lehre STÖHR'S, wonach die kleinen lymphoiden Zellen des Thymus nur lymphozyten-ähnliche Epithelzellen sein sollten. Der Streit ist durch die Untersuchungen HAMMARS und MAXIMOW'S zugunsten der von HAMMAR aufgestellten Einwanderungs- und Infiltrationslehre endgültig erledigt. Diese Lehre geht dahin, daß die ursprünglich epitheliale Thymusanlage vom umgebenden Mesenchym aus durchwachsen und mit aus den Gefäßen desselben auswandernden Lymphozyten durchsetzt wird; dabei wird das Epithel auseinandergeschoben und zu einem epithelialen Retikulum umgewandelt. Die Mark- und Rindendifferenzierung erfolgt durch besondere histologische Ausbildung des epithelialen lymphozytär infiltrierten Retikulums. Durch die infolge der Lehre HAMMARS aufgestellte, von MAXIMOW und anderen, z. B. HARTMANN, gefestigte histologische Sonderstellung des Thymus als lymphoepitheliales Organ kann die histogenetische Seite des Thymusproblems in ihren Hauptgrundsätzen als endgültig geklärt angesehen werden (MAXIMOW). HAMMAR beschreibt den Beginn der lymphozytären Infiltration bei menschlichen Embryonen von etwa 31 mm Länge. Sie nimmt ihren Ausgang vom umgebenden Bindegewebe und den größeren, in der Tiefe desselben verlaufenden und dem Thymusgewebe eng anliegenden Blutgefäßen (MAXIMOW). Auch verwandeln sich die Perithelzellen der Gefäße in amöboide Lymphozyten. Die Vermehrung der Lymphozyten erfolgt sowohl durch dauernde Neueinwanderung von Zellen, sowie durch starke Vermehrung, wobei die ursprünglich großen Zellen sich in kleine rund- und dunkelkernige Gebilde umwandeln. Bei Föten von etwa 42 mm Länge an hellt sich das Zentrum der Thymusanlage auf Schnittbildern auf. Es beginnt die Scheidung in Rinde und Mark (KEIBEL-MALL). Die Markbildung vollzieht sich dabei so, daß an einzelnen Stellen die Epithelzellen hypertrophieren, sich zu synzytialen, großen und blaßkernigen Massen verbinden, während sich die Lymphozyten aus diesen Bezirken entfernen oder an Ort und Stelle degenerieren. Die Umwandlung der ursprünglich wurstförmigen Thymusgestalt in die mit rundlichen Buckeln an der Peripherie kommt einerseits durch Eindringen und Einwachsen von Bindegewebe mit Blutgefäßen in das Parenchym zustande, andererseits ist sie die Folge einer Massenvermehrung des Organgewebes selbst, indem dabei das Parenchym in das umgebende Bindegewebe hinausdrängt. Die Massenvermehrung ist in den kaudalen Teilen des Thymus am stärksten; so kommt die Kegelform der Thymuslappen zustande. Die Zerklüftung der Randteile beginnt nach HAMMAR bereits bei Embryonen von 33 mm Länge. Die Differenzierung des Marks bleibt ursprünglich auf das von der Zerklüftung unbeeinflusste zentrale Gebiet der Lappen beschränkt; es zeigt zunächst den einheitlichen Charakter eines das ganze Organ durchsetzenden Strangs, (Tractus centralis, Parenchymstrang); dann greift die Markbildung auch auf die peripheren Teile über, wodurch sich diese in mark-rindenhaltige Primärläppchen umgestalten; sie nimmt einerseits kontinuierlich durch Ausbreitung auf ursprüngliche Rindenpartien zu, anderer-

seits erfolgt die Markvermehrung diskontinuierlich durch Anfügung selbständig an der äußeren Peripherie entstehender Markinseln. Das Auftreten von Hassalschen Körperchen erfolgt im Mark bei Föten von 65—70 mm Länge. Sie entstehen als Differenzierungen des epithelialen Retikulums (HAMMAR) aus hypertrophierenden und wuchernden Zellen. Dabei quillt eine aus dem retikulären Verband losgelöste Zelle auf, wird kugelförmig, und unter konzentrischem Anlegen neuer Zellen wird das Hassalsche Körperchen gebildet (HART). Seine runde Form ist das Produkt des Gewebsdruckes der Nachbarschaft. Die Zahl der Hassalschen Körperchen nimmt mit fortschreitender Organentwicklung rasch zu (schon im 7. Embryonalmonat ist das Volumen der Hassalschen Körperchen 5mal größer als das Volumen des ganzen Thymus zu Beginn des 3. Embryonalmonats — WALLISCH —). Mit der Embryonalperiode ist das Wachstum des Thymus nicht beendet; dasselbe setzt sich bis zur Geschlechtsreife fort, um hier stillzustehen und einer physiologischen — Alters- — Involution anheimzufallen.

Aus den, im obigen wiedergegebenen, entwicklungsgeschichtlichen Tatsachen ergibt sich der folgende

histologische Aufbau des Thymusgewebes.

Der Thymus besteht aus einzelnen länglich-rundlich gestalteten Läppchen, welche aus Mark- und Rindenschicht bestehen, und welche durch 1—3 mm dicke Verbindungsstränge, die ebenfalls aus Markparenchym mit wenig demselben aufliegenden Rindengewebe aufgebaut sind, zusammenhängen. Die einzelnen Läppchen sind durch ein bindegewebiges, an elastischen Fasern reiches, Lymphozyten und bisweilen auch Fettzellen enthaltendes Septensystem, in welchem zahlreiche Blutgefäße sich finden, getrennt. Das Organ umgibt eine bindegewebige, mitunter ebenfalls fettzellenhaltige Kapsel. Als Konstituenten des Thymusgewebes müssen wir unterscheiden das aus miteinander netzförmig verbundenen Zellen bestehende epitheliale Retikulum, die in dem Netzwerk eingelagerten Lymphozyten sowie die Blutgefäße, welche von einem fibrillären Bindegewebe als Adventitia umgeben sind. Das Retikulum des Marks unterscheidet sich von dem der Rinde durch die Größe und den Protoplasmareichtum der verästelten Zellen; sie sind von sternförmiger Gestalt. Innerhalb des Netzwerkes der Markzellen finden sich feine Epithelfibrillen (HAMMAR). Die Retikulumzellen der Rinde sind klein und protoplasmaarm, enthalten vielfach phagozytär aufgenommenes Material (auch Fett); die sie verbindenden Fortsätze, in welchen ebenfalls Fibrillen vorkommen, sind fein und langausgezogen. Neben dem epithelialen Retikulum kommen in Rinde und Mark noch feine, retikulär verästelte Bindegewebsfasern in geringer Menge vor. Der schon bei Betrachtungen mit schwacher Vergrößerung auffallende Unterschied zwischen Mark- und Rindensubstanz wird bedingt durch die überaus reichliche Infiltration der Rindensubstanz, die geringere der Marksubstanz mit Lymphozyten — Thymuslymphozyten, kleine Thymusrindenzellen —. Es handelt sich dabei um kleine, runde und dunkelkernige, basophile Gebilde, welche sich von den Lymphozyten in den Blutgefäßen und dem extrathymischen Bindegewebe nicht unterscheiden — geringe Unterschiede der Größe, auch der Form der Altmanngranula (SCHRIDDE) spielen dabei keine Rolle. Neben den Lymphozyten finden sich in Rinde und Mark auch vereinzelte neutrophile Leukozyten, in der Rinde auch lymphozytäre Plasmazellen und in den peripheren Teilen, insbesondere bei Kindern, auch reichliche Mengen eosinophiler Leukozyten, mitunter auch einzelne Myelozyten und Mastzellen. Die Lage dieser Zellen ist hier in der Regel perivaskulär.

Mitosen sind in allen den erwähnten Zellen zu sehen, in dem Mark häufiger als in der Rinde. Die für das Thymusmark typischen Elemente sind die

konzentrisch geschichteten oder Hassalschen Körperchen, deren Entstehung oben geschildert wurde und in deren Innerem degenerative, besonders hyaline Veränderungen auftreten (s. unten), und in welche hinein eine Lympho- und Leukozyteneinwanderung statthat; sodann die irregulären epithelialen Zellverbände (HAMMAR), welche ebenfalls durch Vergrößerung und Aneinanderlegung ursprünglich verzweigter Markzellen entstehen. Der Unterschied zwischen ihnen und den Hassalschen Körperchen liegt in einer nicht konzentrischen Schichtung; ferner finden sich im Mark Riesenzellen; es handelt sich dabei um besonders große, aus dem retikulären Verband losgelöste Elemente.

Die Mehrzahl der Hassalschen Körperchen hat einen Durchmesser von 25—50 μ ; größere Formen treten an Menge zurück; die obere Grenze ist in der Regel 500 μ Durchmesser.

Die arterielle Blutversorgung des Thymus erfolgt durch eine Anzahl kleiner Äste — Arteriae thymicae — aus der Art. mammaria int. direkt oder aus den Art. mediastinales anteriores und pericardiacophrenicae. Die Arterien dringen vom interlobulären Bindegewebe aus direkt in das Markgewebe ein, verlaufen an der Markgrenze und lösen sich in die radiär ausstrahlenden Rindenkapillaren auf; diese sammeln sich in die kleinen interlobulären Venen oder in solche, welche mit den Arterien der Marksubstanz verlaufen. Der venöse Abfluß erfolgt durch eine etwa 3 mm dicke, zentralwärts gelegene Vene in die Vena anonyma sin. (DWORKITSCHENKO). Die Lymphgefäße finden sich sowohl im interlobulären Gewebe wie in der Mark- und Rindensubstanz; sie sind den Lymphoglandulae mediast. ant. tributär (MATSUNAGA). Nerven finden sich in Form kleiner Geflechte an den Gefäßen und im interlobulären Gewebe; von hier aus dringen feine Fäserchen in das Mark ein und enden dort mit kolbenförmigen Anschwellungen (EBNER; SOBOTTA). Über Nerven in der Rinde ist nichts bekannt. BOVERO hat festgestellt, daß die Nerven vom Ganglion cervicale inf. und Ganglion thoracale I. des Sympathikus ausgehen. Die neuen Untersuchungen BRAEUCKERS haben das bestätigt, jedoch noch weiter gezeigt, daß sie teilweise auch dem Vagus entstammen; sie gelangen in erster Linie von den Herznerven und vom Herzgeflecht aus, in zweiter Linie durch Vermittlung einiger Gefäßnerven und bisweilen des Phrenikus zur Drüse. Der Nachweis, daß die Innervation des Thymus (wie die der Schilddrüse und der Epithelkörperchen) mit der des Herzens in engem und unmittelbarem Zusammenhang steht, ist im Hinblick auf den Symptomenkomplex bei Morbus Basedow von besonderem Interesse, insofern als es dadurch nahegelegt wird, verschiedene Fragestellungen, die sich vom Standpunkt der chemisch-hormonalen Beeinflussung nicht befriedigend lösen lassen, in Zukunft von dem Gesichtspunkt der nervösen Beziehungen aus zu betrachten (BRAEUCKER).

Makroskopische Anatomie des Thymus.

Der Thymus liegt als zweilappiges Organ in der sogenannten Area supra-pleurica des oberen vorderen Mediastinums. Die obere Grenze liegt in der Höhe des oberen Endes des Brustbeingriffes, die untere in der Höhe der Grenze zwischen mittlerem und unterem Drittel des Perikards. Überschreiten der Grenze nach oben und unten ist häufig. Nach oben können sich die sogenannten Jugularfortsätze, das sind nicht rückgebildete Reste des Zervikalteils, Thymushörner, bis zu den unteren Polen der Schilddrüse hin erstrecken. Die unteren Enden des Thymus sind in der Regel nach hinten hackenförmig umgeschlagen. In der Breitenausdehnung nimmt das normal große Organ gewöhnlich den größten Horizontaldurchmesser des oberen vorderen Mediastinums ein. Nach HAMMAR ist die Form des Thymus eine scharfrandig prismatische, jedoch wechselt die-

selbe sehr bei der weichen und kompressiblen Natur des Gewebes je nach Gewebsturgor und Druck der Nachbarorgane. So geben bei der stark wechselnden Form des Thymus nur das Gewicht, nicht die Masse über seine Größe sichere Auskunft (HAMMAR). Da die Empfindlichkeit des Organs gegenüber Ernährungsstörungen und Krankheiten eine außerordentlich hohe ist, ist zur Feststellung exakter Zahlen die Verwendung von Thymen möglichst aus voller Gesundheit heraus bei gutem Ernährungszustand gestorbener Individuen Bedingung. Nach diesen Gesichtspunkten hat HAMMAR für die verschiedenen Alter des Menschen die folgenden Mittelwerte des absoluten Gewichts des Thymuskörpers festgestellt.

Neugeborene	13,26 g	21—25 Jahre	24,73 g
1—5 Jahre	22,98 g	26—35 „	19,87 g
6—10 „	26,1 g	36—45 „	16,27 g
11—15 „	37,52 g	46—55 „	12,85 g
16—20 „	25,58 g	56—65 „	16,8 g
		66—75 „	6 g

Die von FRIEDLEBEN zusammengestellten Zahlen (reife Neugeborene 13,98 g, Alter von 1—9 Monaten 20,14 g, 9 Monate bis 2 Jahre 26,60 g, 3—14 Jahre 26,31 g, 15—25 Jahre 21,54 g, 26—35 Jahre 13,02 g, 36—74 Jahre 13,07) weichen nur unwesentlich von denen HAMMARS ab. (Weitere Tabellen siehe bei WIESEL). Die HAMMARSchen Zahlen sind mit Ausnahme des Neugeborenen-thymus vielfach als zu hoch angesehen worden (HART, SCHRIDDE). SCHRIDDE will von den angegebenen Werten durchschnittlich 6—8 g abgezogen wissen; als Durchschnittsgewicht des normalen vollentwickelten Organs nimmt er nur 25 g an; auch hält er es nicht für ausgeschlossen, daß die Höhe der HAMMARSchen Gewichtszahlen durch Hinzunahme von nicht normalen, sondern hyperplastischen Thymen bedingt sei. Demgegenüber haben JAFFÉ und WIESBADER die HAMMARSchen Zahlen bestätigt gefunden, zum Teil gingen ihre Zahlen noch beträchtlich über sie hinaus. Da an der Richtigkeit der Wägungsergebnisse der einzelnen Autoren kein Zweifel sein kann, müssen die verschiedenen Angaben in der Besonderheit des Materials begründet sein, daß eben doch die niedrigen Gewichtszahlen von Fällen stammen, bei denen das Thymusgewicht infolge schädigender Einflüsse bereits herabgesetzt war. Es können eben zur Feststellung der normalen Zahlenwerte nur die Fälle Verwertung finden, die sicher in der letzten Zeit vor dem Tode nicht krank gewesen sind, und bei denen die Sektion den vollkommen normalen Organbefund bestätigt (s. auch JAFFÉ und WIESBADER). Auch hinsichtlich der Sektion von Selbstmördern ist Vorsicht am Platz; auch hier sind nur die Zahlen von Fällen zu verwerten, bei denen der Tod sofort und plötzlich aus voller Gesundheit eingetreten war.

Altersrückbildung (Involution) des Thymus.

Wie aus den obigen Zahlen hervorgeht, erreicht das Organ den Höhepunkt seines Wachstums im Alter von 10—15 Jahren. Eine physiologische Altersinvolution setzt zu der Zeit ein, in welcher die Geschlechtsdrüsenfunktion in Tätigkeit tritt. Über die dabei an dem Thymus sich vollziehenden Veränderungen sind wir insbesondere durch die Arbeiten von WALDEYER und HAMMAR unterrichtet. Nach WALDEYER bleibt der Thymus zeitlebens bis in das höchste Alter als retrosternaler oder thymischer Fettkörper von bestimmter Form erhalten, der sich auch mit dem freien Auge als etwas Besonderes erweist. Die Altersrückbildung des Organs vollzieht sich unter Reduktion des Parenchyms und Umwandlung des Bindegewebes in Fettgewebe. An der Reduktion des Parenchyms nimmt sowohl die Mark- wie Rindensubstanz teil, dabei bleibt

aber die Struktur des Organs mit gut erkennbarer Einteilung in Rinde und Mark deutlich. In späteren Zeiten tritt infolge Abwanderns der kleinen Thymuszellen immer deutlicher die ursprüngliche epitheliale Struktur der Rinde zutage. Durch Abwanderung der Thymuslymphozyten auch aus dem Mark wird die Abgrenzung der Rindenmarkschicht immer undeutlicher, bis die Rindenmarksgrenze um das 60. Jahr herum meist ganz verschwunden ist. Mit der Abwanderung der Lymphozyten geht auch eine Rarefizierung der Retikulumelemente unter fettiger Degeneration einher. Im Verlauf derselben treten epithelbekleidete Höhlen auf, welche mit Zellen und zelligem Detritus gefüllt sein können. Das Bestehenbleiben des Thymus bis in das hohe Alter hinein ist normal, die Persistenz des Organs somit ein physiologisches Verhältnis, und der Ausdruck „Persistenz“ im Sinne eines pathologischen Vorgangs ist somit am besten ganz aufzugeben. HAMMAR stellt je nach dem gegenseitigen Verhältnis zwischen Parenchym und interstitiellem Gewebe 5 Strukturtypen des normalen Organs auf:

1. den Kindertypus mit geringem interstitiellen Bindegewebe und reichlichem Parenchym, in welchem die Rinde überwiegt.
2. Den Pubertätstypus, mit breitem Bindegewebe, aber ohne sichtliche Reduktion des Parenchyms.
3. Den Jünglingstypus mit breiten interstitiellen Bindegewebszügen, in denen sich Fettgewebe entwickelt, und Reduktion des Parenchyms, in welchem besonders die Rindenfollikel zurücktreten.
4. Den Mannestypus mit Zwischengewebe vom Charakter des Fettgewebes, mehr oder weniger auseinandergedrängten Parenchymzügen und spärlichen und kleinen, aber deutlichen Rindenfollikeln.
5. Den Greisentypus mit schmalen, streckenweise unterbrochenen Parenchymzügen, die Rindenfollikel beinahe oder gänzlich geschwunden. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß der Thymus auch im Stadium des Mannes- und Greisentypus seine funktionelle Tätigkeit im Organismus nicht einstellt. Hierfür spricht das Vorkommen von Mitosen sowohl in Lymphozyten wie in Retikulumzellen, sodann die zu beobachtende Neubildung von Hassalschen Körperchen, sowie die Tatsache, daß auch in späteren Stadien noch jederzeit eine akzidentelle Involution — s. unten — einsetzen kann.

Physiologie.

Der Thymus ist eine innersekretorische Drüse. Daran kann nach unseren jetzigen Kenntnissen, trotzdem wir das Sekret des Organs noch nicht kennen, und Gründe für diese Ansicht in der Morphologie des Organs nicht gegeben sind, kein Zweifel sein. Entsprechend seinem anatomischen Aufbau aus einem epitheliale Retikulum, das auch die Hassalschen Körperchen bildet, und eingelagerten Lymphozyten charakterisiert sich der Thymus als lymphoepitheliales Organ und teilt diese Eigenschaft mit den Tonsillen (MOLLIER), der Bursa Fabricii im Enddarm der Vögel (JOLLY), den gehäuftten Follikeln im Kaninchendarm (A. HARTMANN). Über den Zweck der innigen Vereinigung der beiden Zellarten lassen sich nur Vermutungen aussprechen, etwa dahin, daß die eine Zellart die Funktionen der anderen anregt oder unterstützt. Man könnte so annehmen, daß die Lymphozyten irgendwie die Tätigkeit der Epithelien und der aus ihnen hervorgegangenen Hassalschen Körperchen protektiv beeinflussen.

Derartige Gedankengänge über die Funktion des Thymus sind von HAMMAR bekannt gegeben. HAMMAR meint, daß die Lymphozyten unbedingt für die Organfunktion erforderlich sind, indem unter ihrem Einfluß eine Vergrößerung der Markepithelien und ihre Zusammenlagerung zu Hassalschen Körperchen erfolgt. Die letzteren seien die Träger der eigentlichen Organfunktion; sie bestehe in der Bildung von Antitoxinen, und die Bildung der Hassalschen Körperchen sei der morphologische Ausdruck einer antitoxischen Tätigkeit, worauf ihre reichliche Neuentstehung bei akuten Infektionskrankheiten und sonstigen toxischen Beeinflussungen des Körpers, die Antitoxinproduktion auslösen, hinweise. Eine

Bildung der Hassalschen Körperchen sei aber erst dann möglich, wenn außerdem die Markzellen durch besondere Reize, die möglicherweise von der Schilddrüse ausgehen, entsprechend vorbereitet und sensibilisiert werden.

HAMMAR steht mit seiner Ansicht der antitoxischen Funktion des Thymus nicht allein; schon eine Reihe früherer Forscher (Literat. s. BARBARA) haben sich auf Grund von Tierversuchen ebenfalls in dem Sinn, daß dem Thymus antitoxische Eigenschaften zukommen, ausgesprochen; auch zeigen Untersuchungen von BRIEGER, KITASATO und WASSERMANN, in denen bestimmte Bakterien bei Züchtung im Thymusextrakt oder mit solchem versetzten Nährböden ihre Virulenz verloren, und der Thymusextrakt das Bakterientoxin neutralisierte, in der Richtung. Immerhin sind auch hier die Verhältnisse nicht eindeutig und einer weiteren Klärung noch sehr bedürftig. So konnte z. B. PETTERSON für das Tetanustoxin die Neutralisation durch Thymusextrakt nicht bestätigen. BARBARA konnte neuerdings im Thymusextrakt Substanzen nachweisen, die die Phagozytose anregen. Das hier kurz wiedergegebene zeigt das Unsichere unseres Wissens auf diesem Gebiet zur Genüge. Die antitoxische Funktion des Thymus kann vorläufig nur als möglich angenommen werden, wie ja auch HAMMAR selbst seine Ansicht nur als Arbeitshypothese bewertet.

Auf Grund der in dem Thymusgewebe vorkommenden granulierten Leukozyten und Myelozyten ist der Thymus mit der Hämopoese in Beziehung gebracht worden. Die hier in der Literatur sich findenden Angaben (Zusammenstellung s. z. B. bei WEIDENREICH, SSSYSSOJEW) sind widersprechend; teils wird nur eine gelegentliche Einschwemmung von myelozytären Elementen aus dem Blut, teils eine autochthone Entstehung der Zellen angenommen. Erythropoese wurde nicht gefunden, ebenso fehlten Megakaryozyten.

Die Verhältnisse liegen hier so, daß besonders bei Infektionskrankheiten das reichlichere Vorhandensein von myelozytären Elementen gefunden wird, die autochthon aus Zellen in der Umgebung der Gefäße entstehen (SSSYSSOJEW). Das Vorhandensein von eosinophilen Leukozyten besonders in der Lappchenperipherie ist bei Kindern bis zum 12. Jahr die Regel, und ist hiermit als ein mit der Organfunktion irgendwie in Zusammenhang stehendes Geschehen gedeutet worden: teils als Reaktionserscheinung auf in das interlobuläre Bindegewebe abgegebenes überschüssiges Thymussekret (SCHRIDDE) teils, daß die eosinophilen Zellen selbst die Träger eines besonderen Hormons sein sollten (SCHWARZ und PAPENHEIMER). Jedenfalls berechtigten die Befunde nicht dazu, den Thymus als myelopoetisches Organ anzusprechen. Dagegen kann man auf Grund der morphologischen Befunde: mitotische Vermehrung der Lymphozyten in der Rinde und Abwandern derselben in das Blut: eine Lymphozytopoese in dem Thymus als sicher annehmen.

Die Tatsache, daß die Blüte des Thymus in die Zeit der Wachstumsperiode des Körpers fällt, und mit dem beendeten Wachstum die Rückbildung erfolgt, weist auf die Beziehungen des Thymus zum Wachstum hin, und so geht zur Zeit ein Teil der Meinungen dahin, daß die Drüse als Wachstumsorgan anzusehen ist. Gestützt wurde diese Ansicht durch die Ergebnisse der Versuche mit Organfütterung und operativer Ausschaltung. Thymusgefütterte Kaulquappen zeigten ein abnorm schnelles Wachstum, während die Metamorphose sich dabei verzögerte oder ganz ausblieb (GUBERNATSCHE, ROMEIS, STETTNER, HART u. a. Lit. siehe ROMEIS). Außerdem war hierbei der Ablauf der regenerativen Vorgänge, allerdings auf Kosten der Schnelligkeit des Gesamtwachstums, beschleunigt. In dieser wachstumsfördernden, entwicklungshemmenden Funktion zeigte der Thymus grundsätzliche Beziehungen zur Thyreoidea, die im Fütterungsversuch die umgekehrte Wirkung erkennen ließ. Durch ROMEIS scheint jedoch neuerdings der spezifische Thymuseinfluß auf das Wachstum und die Körperdifferenzierung wieder in Frage gestellt.

Entgegengesetzt wie die Verfütterung wirkt die Thymektomie; das haben besonders die Versuche HARTS an Axolotlarven gezeigt. Die thymektomierten Tiere blieben im Wachstum gegenüber dem aus dem gleichen Laich stammenden Kontrolltieren ganz auffällig zurück; sie entwickelten sich weiterhin nur zögernd und zeigten grazilere Formen als die Normaltiere; dabei blieben die Proportionen gewahrt. Die Wachstumshemmung war eine gleichmäßige, den ganzen Organismus betreffende. Es läßt sich so sagen, daß der Ausfall der Thymusdrüse eine Hemmung des proportionierten, allgemeinen Körperwachstums bedingt.

Auch die experimentell vorgenommenen Thymuseinpflanzungen erwiesen, wenigstens teilweise, den wachstumsfördernden Einfluß des Thymusgewebes (DEMEL). Wichtig ist hier nur zur Erhaltung der positiven Ergebnisse die Einpflanzung in Körperstellen, an denen für eine Erhaltung des Implantats Gewähr geleistet ist, am besten in die Muskulatur, da sonst leicht eine Rückbildung des verpflanzten Gewebes erfolgt, ehe seine Wirkung in die Erscheinung treten kann (LEBSCHKE, BIRK).

An jungen Hunden hat die frühzeitige Thymektomie charakteristische Veränderungen zur Folge (BASCH, MATTI, SOLI, KLOSE und VOGT, HART und NORDMANN). Sie äußern sich in Störungen der somatischen und psychischen Entwicklung. Rhachitisähnliche Erscheinungen am Skelettsystem, Hypoplasien, Verbiegungen der langen Röhrenknochen, abnorme Knochenbrüchigkeit mit schlechter Heilungsneigung, Atrophie der Skelettmuskulatur, Störungen im Nervensystem, die in schwere Verblödung (Idiotia thymopriva) übergehen

können, und als deren anatomisches Substrat ödematöse Zustände des Gehirns und der Ganglienzellen angesprochen worden sind, sind die hauptsächlichsten Erscheinungen.

Während ein Teil der Forscher auf dem Standpunkt steht, daß die Veränderungen für die Thymektomie spezifische und dem Fehlen der Organtätigkeit zur Last zu legen sind (z. B. KLOSE und VOGT), lassen andere die thymogene Natur der Erscheinung nicht gelten und führen sie auf den für die jungen Tiere zweifellos sehr schweren operativen Eingriff an sich, auf akzidentelle Infektionen, indirekte Operationsfolgen (HART, BIRK) zurück.

Auch die Frage, ob der Thymus ein lebenswichtiges Organ ist, hat im Lauf der Zeit eine verschiedene Beurteilung erfahren. Während es früher schien, als sei die Fortdauer des Lebens mit dem Wegfall des Thymus und seiner Funktion unvereinbar, haben neuerdings besonders HAMMAR und HART darauf hingewiesen, daß die Thymusexstirpation ausgeführt werden kann, ohne eine gröbere Veränderung im Bestand des Tierkörpers zu verursachen, und daß die Thymusdrüse für das Tier kein unbedingt lebenswichtiges Organ ist. Es scheint berechtigt, vom Tier auch auf den Menschen zu schließen, wenn auch hier die klinischen Unterlagen an Fällen mit Organmangel noch fehlen.

Zahlreich sind die Versuche mit Einspritzung von Thymusextrakten, um Aufschluß über die Organfunktion zu gewinnen. Auch hier sind die Ergebnisse nicht einheitlich. SVEHLA hat als erster die pulsbeschleunigende und blutdrucksenkende Wirkung des wässrigen Thymusextraktes durch intravenöse Einspritzung an Hunden nachweisen können. Wenn auch seine Versuchsergebnisse vielfach als nicht spezifisch angefochten worden sind, so kann doch vor allem auf die mit besonderer Technik unternommenen Versuche von ADLER und YOKOYAMA die hypotonisierende Wirkung des spezifischen Thymussekrets auf den Zirkulationsapparat, die sich anatomisch in einer Herzerschlaffung und allgemeiner Venenstauung äußert, angenommen werden.

Die Versuche mit Einspritzung von Thymusextrakt haben auch in die Beziehung des Organs zu den Lymphozyten Einblick geschaffen, insofern als es zahlreichen Experimentatoren gelungen ist, durch Einspritzung von Thymuspreßsaft bei Tieren eine Vermehrung der Lymphozyten im Blut zu erzeugen. Für die lymphoexzitorische Wirkung des Thymus läßt sich auch anführen, daß bei Kindern das Blut einen hohen Lymphozytengehalt aufweist, und daß junge kräftige Menschen neben einem großen Thymus einen hohen Blutlymphozytenstand und einen gut entwickelten lymphatischen Apparat besitzen (GROLL, LÖWENTHAL), und daß mit der Rückbildung des Thymus auch die Reduktion der Zahl der Blu.Lymphozyten und des lymphatischen Gewebes einsetzt. Die lymphoexzitorische Funktion des Thymus ist für die Lehre des Status thymicolymphaticus (s. unten) von grundsätzlicher Bedeutung. Während von PALTAUF selbst und von zahlreichen Autoren nach ihm der große Thymus und die Hyperplasie der lymphatischen Apparate als gleichwertige Erscheinungen im Rahmen einer besonderen lymphatischen Konstitution angesehen wurden, kann jetzt die sekundäre Natur der Lymphdrüsenanschwellung infolge der vermehrten Funktion des hyperplastischen Thymus als sicher gelten.

Störungen der Entwicklung, der Form und Lage.

Nach MECKEL und WINSLOW kann bei Anecephalie die Drüse fehlen. BISCHOFF und FRIEDLEBEN haben bei Neugeborenen, letzterer auch bei Kleinkindern Mangel des Thymus beschrieben. BOURNEVILLE gibt an, bei der Sektion von 28 anormalen Kindern — Idioten, Imbezillen, Epileptischen — 25 mal den Thymus vermißt zu haben. Ein Übersehen des Organs bei weit vorgeschrittener akzidenteller Involution (s. u.) scheint bei diesen Fällen nicht ausgeschlossen. Das Fehlen des Brustteils des Thymus bei Persistenz zweier eiförmig gestalteter, symmetrisch in den Karotidendreiecken gelegener Halsthymen hat B. G. GRUBER bei einer Frühgeburt mit Mikrostomie, Atresie der Mundhöhle und Hypoplasie der Schilddrüse beobachtet. Derselbe Forscher sah auch Fehlen des Organs bei einem Chondrodystrophen und 2 Hemiocardii. Bei Thyreoaplasie ist die hypoplastische Entwicklung des Thymus häufig (Fälle von ERDHEIM, MARESCH, ROCEY und COUCHET, DIETERLE, SCHILDER, ZUCKERMANN, HAMMAR und HELLMANN). Auch hypoplastische Entwicklung nur des einen Lappens kann bei sonst normaler Entwicklung vorkommen.

Unter den Störungen der Form sind zunächst die nicht häufigen Fälle von Vermehrung der Lappen zu nennen. Diese muß jedoch durch exakte Präparation, am besten am noch ungeschnittenen Organ, über allen Zweifel sicher-

gestellt werden, da Durchschnitte des nach hinten oben umgeschlagenen Endes des Brustthymus einen eigenen Organteil vortäuschen können. Akzessorische Thymen sind verhältnismäßig selten. Bei Anenzephalie beschreibt sie Kiyono. Katz erwähnt 2 Fälle: der eine a. Th. erbsen-, der andere bohngroß, am unteren Ende des rechten Lappens und am rechten Rande des Thymus. Außer dem oben erwähnten Gruberschen Fall gehört der von Nanotti beobachtete hierher. Der Autor fand bei einem mehrere Monate alten Kind seitlich am Hals, im Niveau des Zungenbeins gelegen, 2 kleine Tumoren, die als Thymus aufzufassen waren.

Weitere Beobachtungen stammen von Kürsteiner, Sharp und Hart. Zum Teil liegen die Thymuslappchen dem unteren Abschnitt der Schilddrüse auf das Dichteste an, ohne jedoch eigentlich in sie hineinzugehen; ihre Lage erklärt sich aus einer nicht vollzogenen Rückbildung des Halsthymus. Zum Teil sind es wohl auch abgeschnürte Stücke des Hauptthymus, die bei der Wanderung des Organs nach dem vorderen Mediastinum hoch oben liegen geblieben sind. Auch neben dem oberen 4. Epithelkörperchen kommen Thymuslappchen — Thymusmetamer 4 — (Groschuff, Erdheim, Getzowa), in wechselnder Menge vor. In denselben finden sich nicht selten neben ausgebildetem Thymusgewebe mit Hassalschen Körperchen noch Plattenepithelstränge als Reste des Epithels der 4. Kiementasche (Groschuff, Verf.). Getzowa fand das Thymusmetamer 4 auch intrathyreoideal. Nach Getzowa soll auch beim Menschen es gelegentlich zur Bildung von Thymusgewebe

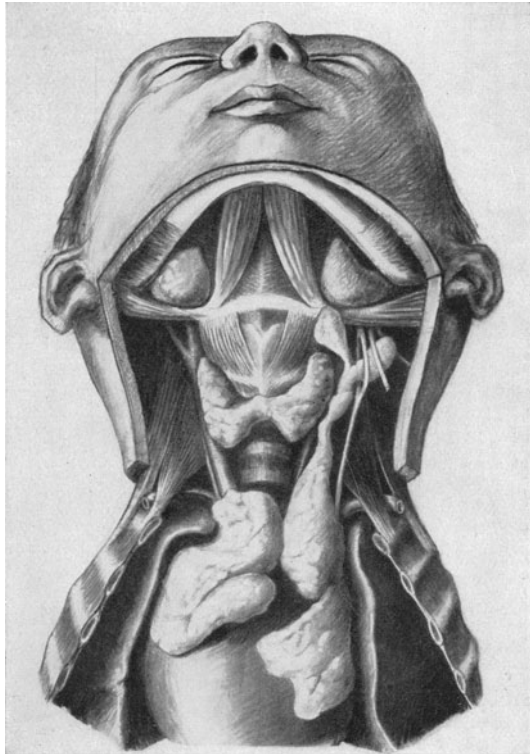


Abb. 1. Persistenz des linken Thymushorns mit Einschluß in die Vagusschlinge. (Nach Bien und Gruber.)

aus der 5. Schlundtasche kommen — Thymusmetamer 5. — Hassalsche Körperchen fehlen in dem kernreichen und mit Lymphozyten infiltrierten Gewebe. Heding er hat im postbranchialen Körper bei 2 Fällen von Athyreosis Thymusgewebe mit Hassalschen Körperchen gefunden.

Häufig, und zwar ein- wie doppelseitig, sind Fortsätze des Thymus über das Jugulum hinaus bis zum unteren Pol der Schilddrüse (Jugularthymus, Dürck). Sie können bis in ihr oberes Ende hinein rein parenchymatös sein. Mitunter kann der Thymus nicht nur bis zur Schilddrüse reichen, sondern kann sich entlang der Halsgefäße erstrecken und zum Teil die Schilddrüse überragen (Fälle von Harman, Bien, B. G. Gruber). In einem Fall von Bien war das obere Ende des abnorm hochreichenden linken Thymus in einer Schlinge des N. vagus gelegen. Bien nimmt hier an, daß bei der ersten Anlage des Thymus

ein Teil desselben in nahe Beziehungen zum Vagus getreten, und daß hierauf dieser Thymusteil von dem Vagus selbst umgriffen und festgehalten wurde. Da jedoch die Beziehungen zum Vagus nicht in allen Fällen eines Weithinaufreißen des Thymus vorhanden waren, kann eine derartige Fixierung nicht als kausalgenetischer Faktor für die Beobachtungen in Frage kommen; vielleicht ist in den Fällen infolge einer nicht eingetretenen Loslösung des Ductus thymopharyngeus das kaudale Tiefertreten des ganzen Thymuskomplexes unterblieben (HAMMAR). Abnorme Form des Thymus — Sanduhrthymus, B. G. GRUBER — wird hervorgerufen durch abnormen Verlauf der linken Vena anonyma anstatt hinter vor dem Organ. Die besondere Lage des Gefäßes zum Thymus erklärt

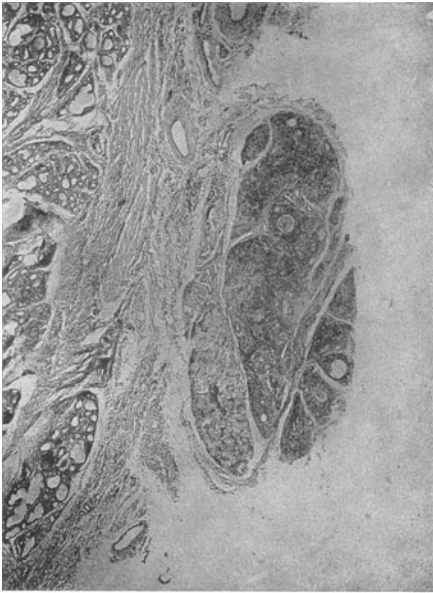


Abb. 2. Thymusmetamer a neben oberem Epithelkörperchen b und Thyreoidea c.

sich, daß die Thymuslappen bei ihrem Deszensus in die Brusthöhle nicht wie normalerweise vor, sondern hinter der sich aus einer Anzahl kapillärer Verbindungen zwischen den beiden oberen Kardinalvenen als Anastomose anlegenden Vena anonyma sin. zu liegen kommen. Derartige Befunde sind ohne Zweifel häufiger als wie es nach den bisher vorhandenen Angaben (VERDUN, ASLEY, COOPER, W. GRUBER, B. G. GRUBER, KLOSE, Verf.) zu sein scheint. Auch kann die Vene durch den Thymus verlaufen, so daß ein Lappen vor dem Gefäß, der andere hinten liegt (Verf.). Wegen der Gefahr der Venenverletzung bei Thymektomie hat die Lagenanomalie des Gefäßes zum Thymus praktische Wichtigkeit.

Wie nach oben nur als Halsthymus kann umgekehrt der Thymus auch nur als Brustthymus mit abnorm weit nach unten reichenden Lappen entwickelt sein — Thymoptosis — KLOSE sah eine derartige anormale, zungenförmig nach unten entwickelte,

durch einen Isthmus verbundene Thymusform bei einem 6 Monate alten Kind. Die abnorme Entwicklung des Organs kann auch nur einen Lappen betreffen, der dann bis zum Zwerchfell reichen kann (B. G. GRUBER).

Als Entwicklungsstörungen sind die im Thymus zu beobachtenden epithelialen Gang- und Zystenbildungen aufzufassen. Sie finden sich in den Thymushörnern als kleine, mit seröser Flüssigkeit oder kolloidartigem Inhalt gefüllte, vielfach zystische Hohlräume, deren Wand mit einem geschichteten Platten- oder niedrig zylindrischen Epithel ausgekleidet ist. Mitunter sind sie mit epithelialen Schlauchbildungen vergesellschaftet. Es handelt sich hier um liegen gebliebene und zystisch umgewandelte Reste der epithelialen Organanlage. Die mitunter im Bereich der Thymusspitze (im sogenannten Thymusfeld KÜRSTEINERS) gelegenen Zysten sind auf abgeschnürte, nicht vollkommen zurückgebildete Schlundspaltenreste (Ductus pharyngobranchialis, thymopharyngeus) zurückzuführen. Sie liegen in engem nachbarlichen Konnex mit dem unteren 3. Epithelkörperchen. Auch die neben den akzessorischen Thymusläppchen gelegenen Zysten, welche mitunter auch mit Flimmerepithel aus-

gekleidet sind, lassen sich hinsichtlich ihrer Herkunft in derselben Weise erklären; ebenso die neben dem Thymusmetamer 4 gefundenen.

Außer in den Thymushörnern kommen die Zysten auch an anderen Stellen des Organs vor; mitunter ist ihr Epithel auch hämosiderinpigmenthaltig. SCHAMBECHER faßt sie als aus Resten des ursprünglichen Zentralkanal des Thymus hervorgegangen auf (s. Abb. 11, S. 779). Die epithelialen Gänge und Zysten sind bei Neugeborenen und Kindern häufiger als bei Erwachsenen. SCHLAGENHAUFER beschreibt Zysten im Thymus bei einem kretinischen Kind. Verf. beobachtete eine kleinkirschgroße, mit seröser Flüssigkeit gefüllte Zyste im unteren Pol des thymischen Fettkörpers bei einer 45 jährigen Frau, eine weitere in der Mitte des Organs bei einem 24jährigen Mädchen. Ähnliche Beobachtungen machte HUETER in thymischen Fettkörpern von Greisinnen. Auch der von H. ALBRECHT bekanntgegebene Fall von einer mehrfachen Zystenbildung bzw. zystischen Degeneration (31jährige Frau) dürfte als in einer frühzeitigen Hemmung der Thymusentwicklung begründet anzusehen sein. Der Thymus war hier bedeutend vergrößert und ganz nach Art eines Kystoms von unzähligen bis über walnußgroßen Zysten durchsetzt. Die Wandungen derselben waren dünn, meist glatt, zum Teil innen mit kleinen Granula bedeckt. Manche Zysten kommunizierten miteinander. Stellenweise fand sich zwischen den Zysten noch Thymusgewebe. Der Inhalt war eine klare, zum Teil ölige Flüssigkeit, die reichlich Cholesterinkristalle enthielt. HEDINGER und ASCHOFF deuten den Fall als zystische Hemmungsmißbildung entsprechend einer Zystenniere. HUETER sah bei einem 24jährigen Mann die vergrößerte Thymusdrüse von einer Anzahl ungleichmäßiger großer zystischer Hohlräume durchsetzt; diese waren mit gelblicher Flüssigkeit, in welcher zahlreiche Cholesterinkristalle sich befanden, gefüllt und mit einem platten Epithel ausgekleidet; an einzelnen Stellen ragte Thymusgewebe in das Lumen der Zysten hinein, mitunter so, daß es die Hohlräume fast vollständig ausfüllte; es hing durch einen gefäßführenden Stiel mit den bindegewebigen Wandbestandteilen der Zysten zusammen.



Abb. 3. Abnorme Lage des Thymus hinter der Vena anonyma sin. (1½jähr. Kind.)

den Fall als zystische Hemmungsmißbildung entsprechend einer Zystenniere. HUETER sah bei einem 24jährigen Mann die vergrößerte Thymusdrüse von einer Anzahl ungleichmäßiger großer zystischer Hohlräume durchsetzt; diese waren mit gelblicher Flüssigkeit, in welcher zahlreiche Cholesterinkristalle sich befanden, gefüllt und mit einem platten Epithel ausgekleidet; an einzelnen Stellen ragte Thymusgewebe in das Lumen der Zysten hinein, mitunter so, daß es die Hohlräume fast vollständig ausfüllte; es hing durch einen gefäßführenden Stiel mit den bindegewebigen Wandbestandteilen der Zysten zusammen.

Kreislaufstörungen.

Solche können arterieller und venöser Art sein. Arterielle Hyperämie mit entzündlichem Ödem findet sich in der Umgebung akut entzündlicher Prozesse

im Innern des Organs, besonders in der Umgebung von Abszessen, bei Übergreifen akuter, insbesondere eitriger Entzündungen vom Gewebe des vorderen Mediastinums auf die Thymuskapsel und das Organ selbst. Venöse Blutstauung ist bei allgemeiner Stauung von seiten des Herzens, bei lokalen Ursachen der Blutstauung, bei Tumoren des vorderen Mediastinums, der Lungen, bei Perikardialhydrops, bei Rumpfkompensation vorhanden. Wichtiger sind die häufig im Thymusgewebe vorkommenden Blutungen. Sie finden sich konstant bei Frühgeborenen in der Kapsel des Organs, mitunter in recht ausgedehnter Weise (YLLPÖ). Häufig kommen auch bei Neugeborenen, die unter den Erscheinungen der Asphyxie gestorben sind, die unter dem Namen der Tardieuschen Flecken



Abb. 4. Großer Thymus mit multiplen kleinen Blutungen. 1 $\frac{1}{4}$ jähriges Kind. Tod an Bronchopneumonie.

bekanntem Stauungsblutungen vor; sie sind in der Kapsel und im intrathymischen Bindegewebe gelegen. Sie entstehen durch Diapedese infolge der bei der Asphyxie vorhandenen starken Erhöhung des intrathorazischen Blutdrucks. Unter den gleichen Bedingungen finden wir sie bei größeren Kindern, mitunter auch im thymischen Fettkörper bei Erwachsenen. Pathognomonisch für den Erstickungstod sind die punktförmigen Blutungen jedoch nicht, da sie auch bei zweifellos vorhanden gewesener Erstickung fehlen können. Sie kommen auch bei normaler Geburt, Melaena neonatorum, hämorrhagischer Diathese, bei Infektionskrankheiten nicht selten zur Beobachtung; besonders bei Keuchhusten und Tetanie finden sie sich häufig. Auch größere Blutungen kommen gelegentlich vor.

FRIEDLEBEN hat solche bei Kindern zuerst beschrieben und Apoplexien genannt. Das ganze Organ kann dabei durchblutet gefunden werden; teils handelt es sich um Blutungen in angeborene Thymuszysten (KLOSE), teils um partielle oder totale hämorrhagische Infarzierung des Organs. WINKLER spricht in einem von ihm beobachteten Fall, in dem bei einem 3 Tage nach der Geburt verstorbenen Kind das Parenchym des Thymus von einer ausgedehnten Blutung durchsetzt war, das Trauma einer forcierten Geburt als ätiologischen Faktor an. Die Mehrzahl dieser Fälle entsteht wohl auf dem Boden einer kongenitalen Syphilis (SCHLESINGER).

Atrophie. Involution. Störungen des Stoffwechsels.

Hier ist zunächst die physiologische Reduktion des Thymusgewebes — Altersinvolution — noch kurz zu besprechen (s. auch oben S. 765). Sie besteht in einer Abnahme der Lymphozyten in der Rinde durch Abwanderung in die Blut- und Lymphgefäße, gelegentlich auch durch Degenerationsprozesse der-

selben unter Kern- und Zellzerfall; dadurch wird die Rinde verkleinert. Mit einher geht eine Degeneration von Retikulumzellen unter Auftreten von (doppelbrechenden) lipoiden Körnchen im Zellprotoplasma und fettigem Zerfall. Es handelt sich hierbei um eine Steigerung von Vorgängen, die man auch in nicht involvierten Drüsen sehen kann. An der Verkleinerung ist auch infolge Rückbildung der Retikulumzellen das Mark beteiligt. Das Epithel kann sich hier zu kleinen Strängen und Inseln ordnen (BIENERT), und ein Teil der Hassalschen Körperchen wieder in Retikulumzellen sich umwandeln. Das Organ wird unter Verschmälerung der Rindenlobuli und des Markstranges kleiner, die peripheren Rindenzellen ordnen sich dabei zu einem epithelialen Randsaum an. Im allgemeinen bleibt jedoch die typische Organstruktur mit Rinde, Mark und Hassalschen Körperchen lange Zeit erhalten. Neben den Prozessen der Rückbildung können hier und da auch Wucherungsvorgänge, welche sich durch Mitosen in den Retikulumzellen und Lymphozyten kenntlich machen, vorkommen und einzelne Hassalsche Körperchen dabei an Größe zunehmen. Die Altersinvolution steht ursächlich mit der Bildung von thymusdepressorischen Stoffen in Zusammenhang, welche in den Geschlechtsdrüsen produziert werden. Neben diesen dürften noch andere vorläufig unbekannte Faktoren dabei eine Rolle spielen, wie das Auftreten der Altersinvolution auch bei kastrierten Tieren zeigt. Das Bindegewebe, in dessen Zellen sich Fett anhäuft, tritt an Stelle des sich verringernenden Parenchyms in einem der Reduktion entsprechenden Grade; eine Neubildung von Bindegewebe findet nicht statt.

HAMMAR beschreibt in altersinvolvierten Thymen, an den kleineren Venen im interlobulären Bindegewebe und im Kapselgewebe von etwa 0,2–0,5 mm Durchmesser Wandverdickungen mit Lichtungsverengung; es handelt sich dabei um Verdickungen der Adventitia, die rein bindegewebiger Natur sind oder longitudinale Muskelzüge in wechselnder Menge enthalten und segmentär und zirkulär ausgebildet sein können. Die Gefäßlichtung kann durch Längsfaltung der Intima sternförmig sein; in vorgeschrittenen Stadien ist sie rundlich und mitunter bis zur Dicke einer Kapillare verengt. Ausnahmsweise findet sich subendothelial eine Schicht lockeren jungen Bindegewebes, die auf eine aktive Verdrängung der Lichtung durch Bindegewebswucherung hindeutet. Bilder eines völligen Lumenschwunds des Gefäßes wurden nicht beobachtet. HAMMAR faßt die Venenverengungen als Anpassungserscheinung der Gefäße auf, indem das Blutbedürfnis des Thymusgewebes postpuberal bei fortschreitender Rückbildung des Parenchyms geringer wird.

Es wurde oben schon der Tatsache Erwähnung getan, daß der Thymus äußerst schnell auf Störungen in der Ernährung mit einer Größen- und Gewichtsabnahme antwortet. Man bezeichnet nach HAMMAR diesen Rückbildungsvorgang mit dem Ausdruck der akzidentellen Involution. Sie kann schon intrauterin eintreten, und es können so bei Neugeborenen unterwertige Thymusgewichte sich ergeben. Als Ursache der intrauterin einsetzenden Involution kommen, wie bei der postnatalen, Nährschädigungen und solche toxischer Art — hier wäre an erster Stelle die Lues congenita zu nennen — in Betracht. Die akzidentelle Involution im extrauterinen Leben ist ein sehr häufig zu beobachtender Vorgang. Wir rechnen hierzu zunächst das vorübergehende Absinken des Thymusgewichtes nach der Geburt, welches bei jedem Säugling eintritt (GRÄPER); es hängt mit dem Übergang der intrauterinen in die extrauterinen Ernährungsverhältnisse zusammen. Die geringe Gewichtsabnahme des Thymus läuft der in den ersten Tagen beim Säugling zu beobachtenden Gewichtsveränderung parallel. Wir beobachten weiter die akzidentelle Involution bei Störungen in der Nahrungszufuhr, besonders bei atrophischen Kindern, mit chronischen Magendarmkatarrhen, im Hungerzustand, bei Schädigungen

des Organismus im Verlauf von Infektionskrankheiten. Die dabei zur Entwicklung kommenden morphologischen Veränderungen verlaufen gleichartig und sind denen bei der Altersinvolution entsprechend, nur im Zeitmaß des Verlaufs und in den Graden der Ausbildung verschieden. Ob individuelle Verschiedenheiten bei der akzidentellen Involution, besonders der bei Infektionskrankheiten, mitsprechen, scheint sehr fraglich. Bei den Angaben früherer Autoren, wonach z. B. bei Diphtherie gelegentlich ein Großbleiben des Thymus beobachtet worden ist, handelt es sich möglicherweise um Täuschungen durch kongestive Schwellungszustände des Organs, oder sie sind auf ungenaue Beobachtung, insbesondere der mikroskopischen Verhältnisse, zurückzuführen. Ob Einflüsse spezifisch toxischer Natur die Art der akzidentellen Involution bestimmen, wie HART meint, muß vorläufig noch unentschieden

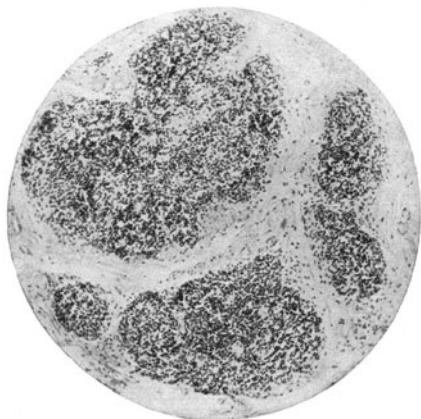


Abb. 5. Akzidentelle Involution. Starke Lappchenverkleinerung mit Verwischung der Rindenmarkgrenze. 1½-jähriges Kind mit chronischem Magendarmkatarrh. (Vergr. 66fach.)

bleiben. Wir beobachten die akzidentelle Involution weiter bei Gravidität als Reaktion des Körpers auf die mit der Schwangerschaft gegebene Umstellung des Organismus. Außerdem kann bei Mensch und Tier die akzidentelle Involution leicht durch Röntgenbestrahlung erzeugt werden (BIRK, RUDBERG). Die bei winterschlafenden Tieren beobachtete Jahreszeitrückbildung ist ihrem Wesen nach als Hungerinvolution leichten Grades zu betrachten.

Die Gewichtsherabsetzung des Organs bei der akzidentellen Involution wechselt; mitunter ist sie sehr bedeutend und kann bis zu $\frac{1}{15}$ — $\frac{1}{20}$ des normalen Wertes betragen.

Weitgehende Gewichtsreduktion bei chronischer Ernährungsstörung der Kinder hat HART als „Hungerthymus“ bezeichnet.

Die bei den verschiedenen, ursächlich differenten Formen der akzidentellen Involution im Parenchym auftretenden Veränderungen sind morphologisch gleichwertig, nur in der Intensität ungleich. Das Rindengewebe wird zunächst rarefiziert. Die Lymphozyten nehmen an Zahl ab; sie wandern auf dem Weg der Lymphbahnen, sowie der kleinen Venen ab. Die mitotische Vermehrung der Zellen hört auf; ferner findet sich Zerfall der Elemente in loco unter dem Bild der Kernpyknose und der Karyorrhesis, wobei die Zerfallsprodukte durch Retikulumzellen, sowie durch die noch erhaltenen Lymphozyten phagozytiert werden. (Besonders ausgesprochen ist die Phagozytose der zerfallenen Lymphozyten durch Retikulumzellen bei der Involution durch Röntgenbestrahlung.) Die Retikulumzellen der Rinde zeigen unter Einziehung ihrer Fortsätze Verkleinerung der Zelleiber. Auch treten in ihnen doppelbrechende Fetttropfchen auf; schließlich kann es zu einem fettigen Zerfall der Zellen kommen.

Bei Infektionskrankheiten, besonders Grippe, können die verfetteten, dicht beieinander gelegenen, nicht mehr durch ihre Fortsätze in Verbindung stehenden Retikulumzellen im Innern der Rindenfollikel „Dissoziationsherde“ (HAMMAR) bilden; die Zellen zeigen dabei keine Entartungserscheinungen.

Einen progressiven Charakter der Veränderungen der Rindenretikulumzellen in den Anfangsstadien der akzidentellen Involution betont SSSOJEW (Untersuchungen an Kinderthymen bei Ruhr, Diphtherie, Sepsis, Scharlach, Masern). Die Zellen vergrößern

sich bei der Aufnahme des Zerfallmaterials der Lymphozyten und können zu viel- und großkernigen Riesenzellen verschmelzen, deren Protoplasma mit phagozytär aufgenommenem Material dicht erfüllt ist. Die phagozytäre Tätigkeit der retikulären Zellen führt zur Änderung des Thymusbaues insofern, als die lympho-epitheliale Struktur, bei der die Lymphozyten über die Epithelzellen überwiegen, in eine epithelial-lymphoide übergeht.

HAMMAR beschreibt eine gelegentliche dem zunehmenden Grad der Zellverfettung entsprechende Zunahme der Fettzellen im Interstitium durch Fetttransport in die Bindegewebszellen — paradoxe Fettbildung. Sie ist nicht häufig. LUBARSCH (briefliche Mitteilung) hat sie, auch in stark rückgebildeten Thymen, bei Säuglingen und im frühen Kindesalter nie gefunden.

Bei stärkeren Graden der Involution finden wir die gleiche Verfettung der Retikulumzellen wie in der Rinde auch im Mark.

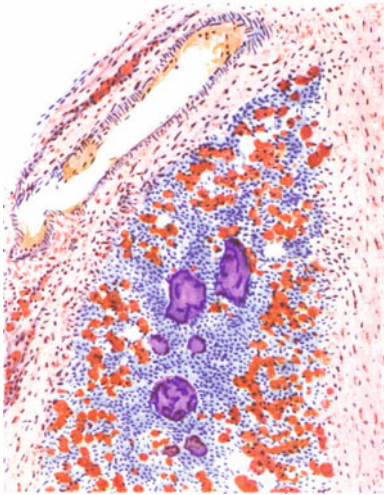


Abb. 6. Verfettung des Thymus bei akzidenteller Involution. Verkalkung der Hasalschen Körperchen. Sudan-Hämalaun. 6 Monate altes Mädchen mit fibrinöser lobulärer Pleuropneumonie. Vergr. etwa 83/1. (Nach einem Präparat des Herrn Geheimrat LUBARSCH.)

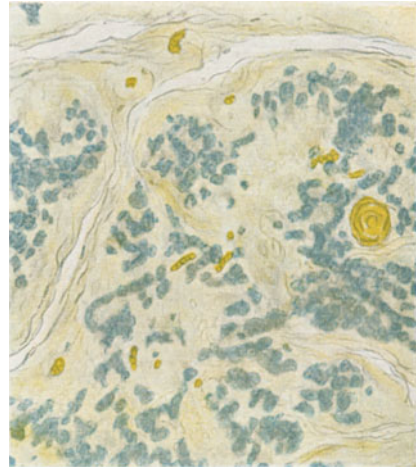


Abb. 7. Verfettung des Thymus bei akzidenteller Involution. Lipoidfärbung nach SMITH-DIETRICH. 6 Monate altes Mädchen mit fibrinöser lobulärer Pleuropneumonie. Vergr. etwa 83/1. (Nach einem Präparat des Herrn Geheimrat LUBARSCH.)

SCHRIDDE weist auf einen Unterschied der Verfettung in Rinden- und Markretikulumzellen besonders hin. Er verwertet ihn in dem Sinn, daß die Rindenretikulumzellen Bindegewebszellen seien. Das ist durchaus abzulehnen. In den Fällen des Autors war eben die akzidentelle Involution noch nicht sehr weit vorgeschritten.

Ist die Rindenabnahme hochgradig, so erfolgt in der äußeren Rindenzone eine Umwandlung der Retikulumzellen in solche von zylindrischer Gestalt (Randsaumbildung). Mit der fortschreitenden Verschmälerung der Rinde schwindet der Unterschied zwischen Rinden- und Marksubstanz immer mehr; das Bild der invertierten Drüse — glande inverse französischer Forscher — kann dadurch bedingt werden, indem die Rinde nach dem Wegwandern der Lymphozyten und infolge der Vakuolenbildung in den Retikulumzellen in Hämatoxylin-Eosinpräparaten heller gefärbt erscheint als die Marksubstanz, und indem teilweise die Rindenlymphozyten durch die Marklymphbahnen abwandern, so daß das Mark dadurch reicher an Lymphozyten erscheint.

Mit der Verkleinerung des Parenchyms treten auch im interlobulären Bindegewebe Veränderungen auf. Neben einer im Einzelfalle wechselnden leukozytären Infiltration, welche als chemotaktisch durch die beim Parenchymzerfall

freiwerdenden Abbaustoffe bedingt zu betrachten ist, und neben der erwähnten Verfettung der Bindegewebszellen — auch der Adventitiazellen der Gefäßwände — macht sich eine zunehmende Verdichtung desselben — fibröse Induration, Sklerose, sklerotische Atrophie — bemerkbar. Es ist von verschiedenen Untersuchern angenommen worden, daß es sich hier um eine Neubildung von Bindegewebe handelt, die insbesondere von dem Gewebe der im Parenchym verlaufenden Gefäße ihren Ausgang nimmt. Demgegenüber ist zu betonen (s. auch HAMMAR, HART, WIESEL), daß dies sowohl für die akzidentelle Involution bei Ernährungsstörungen wie bei Infektionskrankheiten nicht zutrifft. Die Vermehrung des Bindegewebes ist nur eine relative entsprechend der Verringerung des Parenchyms.

Mit der Rückbildung des Rindengewebes bei der akzidentellen Involution geht eine hochgradige Abnahme der eosinophilen Zellen einher, welche an den Läppchenrändern und vereinzelt auch im Rindenmarkparenchym gelegen sind.

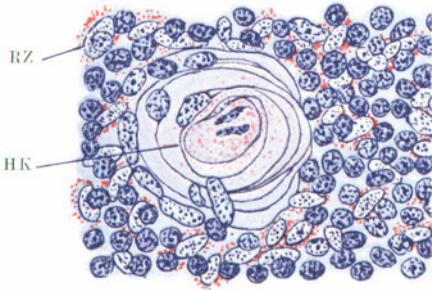


Abb. 8. Verfettung eines Hassalschen Körperchens und von Retikulumzellen des Marks bei hochgradiger akzidenteller Involution. 1 Jahr altes Kind. RZ Retikulumzellen des Marks. HK Hassalsche Körperchen. (Vergr. 540/1.)

Den Grund für die Annahme kennen wir nicht. SCHRIDDE denkt an einen mit dem Schwund des Parenchyms gegebenen Ausfall von Thymushormon, das normalerweise die eosinophilen Leukozyten anlockt.

SSYSSOJEV beobachtete bei der akzidentellen Involution in Kinderthymen bei akuten Infektionskrankheiten das Auftreten von neutrophilen Myelozyten, besonders in der Läppchenperipherie, mitunter so reichlich, daß die peripheren Teile auf das Dichteste mit diesen Zellen besetzt waren. Ihre Bildung soll autochthon aus Lymphozyten unter Auftreten von Granula im Zelleib erfolgen. Auch extralobulär waren Myelozyten vorhanden.

Ergibt sich in der Einwirkung der die akzidentelle Involution herbeiführenden Einflüsse eine Änderung, so kann diese auf jedem Stadium der Ausbildung aufhören. Von den erhalten gebliebenen

Resten des Parenchyms erfolgt unter mitotischer Vermehrung der Parenchymzellen einerseits, unter Vermehrung der noch vorhandenen Lymphozyten und Zuwanderung derselben andererseits eine Regeneration des Thymusgewebes. Das relativ vermehrte und verdichtete Bindegewebe erfährt dabei wieder eine Auflockerung, und die normalen histologischen Verhältnisse können so wieder eintreten.

Auch die Hassalschen Körperchen zeigen bei der akzidentellen Involution Veränderungen. Wir beobachten an ihnen regressive Prozesse, Verfettung, Verkalkung, Zystenbildung, Auflösung (s. unten). Bei der Hungerinvolution sind sie an Zahl vermindert; indem ihr Schwund jedoch langsamer vor sich geht als die Parenchymabnahme, ergibt sich eine dichtere Anhäufung der noch vorhandenen Körperchen. Es können sich so verhältnismäßig hohe, bis übernormale, absolut aber niedrige Mengen finden. In extremen Fällen der Hungerinvolution können die Hassalschen Körperchen ganz fehlen. Bei der Involution durch Schwangerschaft soll die Zahl der kleinen — neugebildeten — Hassalschen Körperchen besonders verringert und die von ausgedehnt verkalkten ungewöhnlich hoch sein (HAMMAR).

Bei den akuten Infektionskrankheiten — Diphtherie, Poliomyelitis acuta, Scharlach, Masern, Keuchhusten, hat HAMMAR Vermehrung der kleinen Formen der Hassalschen Körperchen, von 10–25 μ Größe, feststellen können; sie ist

durch Neubildung bedingt, die HAMMAR auf toxische Einflüsse zurückführt und als den Ausdruck einer antitoxischen, immunisatorischen Reaktion des Thymusgewebes (s. o. u. Physiologie) ansieht.

Eine Neubildung der Hassalschen Körperchen scheint recht schnell durch Einflüsse der verschiedensten Art angeregt werden zu können. GOLDNER beschreibt ihre rasche Entstehung im Meerschweinchenthymus nach experimentell gesetzten Knochenfrakturen, im Hundethymus nach Adrenalineinspritzungen. Er läßt sie dabei aus Lymphozyten entstehen, wie er überhaupt die zytogenetische Einheit der Thymuselemente vertritt. Das ist natürlich abzulehnen.

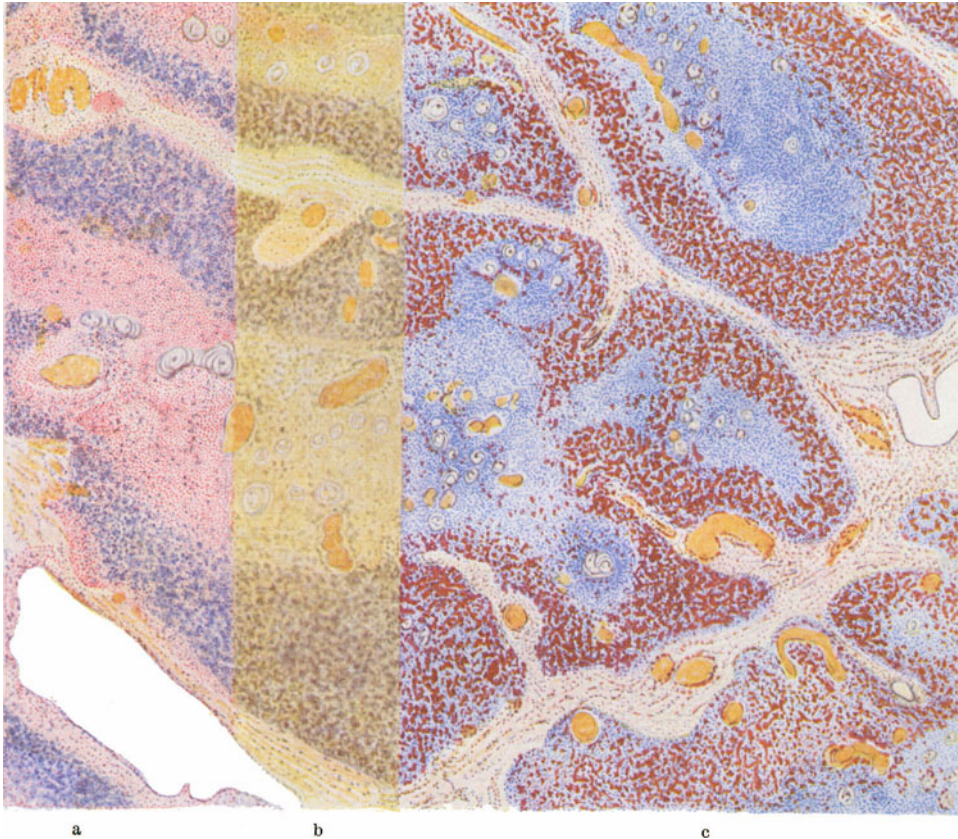


Abb. 9. Kombinierte Zeichnung der Verfettung und Hämosiderosis des Thymus bei akzidenteller Involution. a) Hämosiderosis. Karmin-Turnbullreaktion. 6 Monate altes Mädchen mit fibrinöser lobulärer Pleuropneumonie. b) Verfettung, Lipoidfärbung nach SMITH-DIETRICH. 6 Monate alter Knabe mit Pyurie. c) Verfettung. Scharlach-Hämalaun. 9 Tage altes Kind mit doppelseitiger Grippepneumonie. Vergr. 57/1. (Nach Präparaten des Herrn Geheimrat LUBARSCH.)

Die Verfettung der Retikulumzellen bei der physiologischen und akzidentellen Involution wurde schon oben unter Atrophie erwähnt. Die Fetttropfchen sind doppelbrechend und stellen der Hauptsache nach cholesterinhaltige Fettverbindungen dar. HART und LUBARSCH erwähnen auch das Vorkommen einfachbrechender Lipide. In den Thymuslymphozyten findet sich nur ganz vereinzelt Fett.

Eine Verfettung der Hassalschen Körperchen kommt in normalen wie in physiologisch und akzidentell involvierten Thymen, in letzteren Fällen

besonders bei einer durch Tuberkulose bedingten akzidentellen Involution vor. Auch hier sind die Fetttröpfchen doppelbrechend.

KYRILOW untersuchte den Fettgehalt des Thymus bei Totgeburten, Kindern und erwachsenen Frauen. Im intrathymischen Fettgewebe fanden sich in einer mit dem Alter zunehmenden Menge Cholesterinester und Cholesterinfettsäuregemische. In den Hassalschen Körperchen waren regelmäßig Phosphatide, und zwar Kephaline vorhanden. Im Thymusparenchym lag Fett in den Retikulumzellen, z. T. auch in den eosinophilen Leukozyten. Während der Menstruation fehlte das Fett, ebenso bei Frauen, die durch Krankheiten amenorrhöisch geworden waren und nach dem Klimakterium. Zusammenhänge zwischen Lipoidgehalt des Thymus und bestimmten Krankheiten waren nicht zu erweisen.

In 3 Fällen von Urämie wurden sehr viele (große) stark fetthaltige Hassalsche Körperchen gefunden.

Das Verhalten des Thymus bei den verschiedenen Formen der Ernährungsstörungen der Säuglinge im Hinblick auf den Lipoidgehalt ist von SAITO (unter LUBARSCH) studiert worden. Die Störung des Lipoidstoffwechsels infolge der geschädigten Zellvitalität kam hier besonders bei den akut verlaufenden Formen — akuter Toxikose — in Form einer Lipoidablagerung in den Retikulumzellen vor allem der Rinde, in den Zellen des interlobulären Bindegewebes und auch der Arterienadventitia zum Ausdruck. Das Verhalten der Hassalschen Körperchen war verschieden. Meist enthielten sie Lipoid, nicht selten auch Kalk. Neben dem Lipoid wurde auch eine Ablagerung von Hämosiderinpigment in den Retikulumzellen gefunden. Bei den Fällen von Dyspepsie waren die Veränderungen dem Grad und der Ausdehnung nach geringer; immerhin war die Lipoidablagerung beträchtlich, auch war in den Retikulumzellen Hämosiderinablagerung vorhanden. Bei den ausgesprochenen Atrophikern trat dagegen der Schwund der Lipoidsubstanz in den Vordergrund, z. T. so, daß nicht einmal mehr im Thymusretikulum Lipoid vorhanden war. Demgegenüber waren die Retikulumzellen von Rinde und Mark stark hämosiderinhaltig. In den Fällen von Mehl- nährschaden waren Rinden- und Markretikulumzellen, die Hassalschen Körperchen, die Bindegewebszellen, auch z. T. die Arterienadventitia fetthaltig. Die Retikulumzellen der Rinde enthielten auch hier vereinzelt Hämosiderinpigment. Die von LUBARSCH erkannte

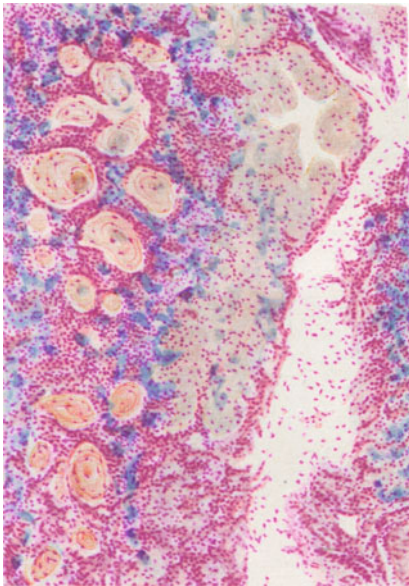


Abb. 10. Hämosiderosis des Thymus bei akzidenteller Involution. Karmin-Turnbullreaktion. 6 Monate altes Mädchen mit fibrinöser lobulärer Pleuropneumonie. Vergr. etwa 83/1. (Nach einem Präparat des Herrn Geheimrat LUBARSCH.)

Trennung der Ernährungsstörungen in eine Gruppe mit Lipoidspeicherung und eine mit Lipoidschwund, verbunden mit starker Hämosiderinablagerung, trifft somit auch für den Thymus zu.

Glykogen findet sich in geringer Menge in Retikulumzellen des Marks (HART).

Eine hyalin-kolloide Entartung des Zellprotoplasmas wird in den Epithelien des Retikulums wie in denen der Hassalschen Körperchen beobachtet; bei den ersteren findet sie sich in Form hyalin-körniger Einlagerungen, bei den letzteren in degenerierten Zellen mit Kernpyknose als Aufhellung des perinukleären Protoplasmas, das einen kolloidähnlichen Glanz annimmt und sich in wechselnd deutlicher, manchmal zackiger Begrenzung gegen das peripherische dunkle Protoplasma absetzt (HART). Auch Zellerfall in Form eines körnigen Eiweißdetritus ohne Auftreten von Fett kommt in den Epithelien der Hassalschen Körperchen vor. Verbunden ist diese Entartung mit dem reichlichen Vorhandensein von Leukozyten im Zentrum der Körper-

chen, die ebenfalls unter dem Bild der Karyorrhesis in loco zerfallen. Ferner ist eine Schrumpfung des Zellprotoplasmas, Chromatolyse der Kerne und Umwandlung der Zellen in mit Eosin stark färbare Schüppchen zu beobachten. (HART). Ob echte Verhornung vorkommt, ist trotz positiv lautender Angaben bei der Unsicherheit der Gramschen Methode sehr fraglich (s. auch bei HART). In sehr seltenen Fällen scheint auch eine fädig schleimige Entartung der zentralen Teile der Hassalschen Körperchen stattzuhaben (HAMMAR).

Verkalkung ist in den Hassalschen Körperchen häufig. Die Ablagerung des Kalks erfolgt in dem zentral in den Körperchen gelegenen Zelldetritus oder in den kernlosen Schüppchen; sie kann auch ausnahmsweise in der Peripherie beginnen. Das ganze Körperchen kann in eine Kalkkugel umgewandelt werden.

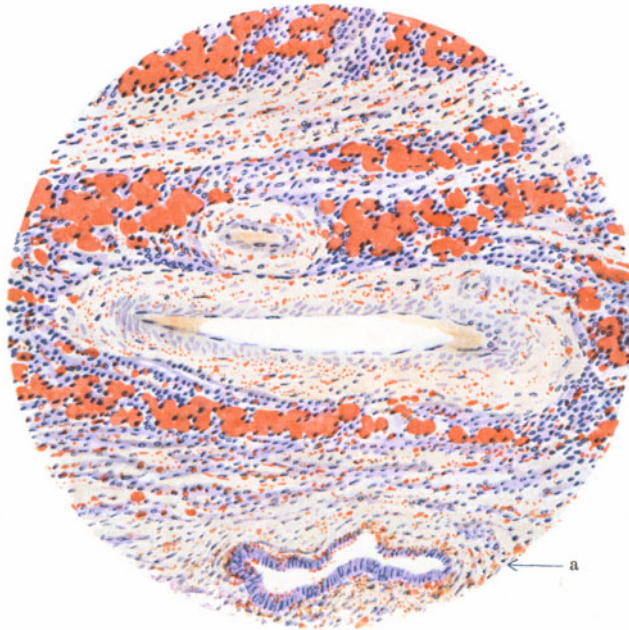


Abb. 11. Lipoidablagerung in einer Arterienwand im interlobulärem Bindegewebe bei akzidenteller Involution. 6 Monate alter Knabe. Bei a erhaltener Thymusgang. (Nach einer von Herrn Geheimrat LUBARSCH zur Verfügung gestellten Zeichnung.) (Leitz. Ok. 2. Obj. 4.)

(Der Kalk kann positive Eisenreaktion geben. Strenger Kritik halten jedoch die vorliegenden Beobachtungen hinsichtlich der Herkunft des Eisens aus der Fixierungsflüssigkeit nicht stand.)

Hämosiderinpigmentablagerung findet sich in den Retikulumzellen der Rinde, gelegentlich auch des Marks bei chronischen Ernährungsstörungen der Säuglinge, in massiver Weise jedoch nur in Fällen von Atrophie, als Ausdruck der Störung des Eisenstoffwechsels mit vermehrtem Blutzerfall (LUBARSCH, SAITO).

Anhangsweise seien hier noch die weiteren zur Beobachtung kommenden Veränderungen an den Hassalschen Körperchen besprochen. So ist ihre zystische Entartung häufig. Es handelt sich dabei um mitunter recht große Bildungen (TAMEMORI sah sie bis erbsengroß und darüber), deren Wand aus einer Schicht konzentrisch angeordneter abgeplatteter Zellen

besteht, und die im Innern neben einem eiweißreichen flüssigen Inhalt karyorhektisch zerfallene Kerne, vereinzelte Leukozyten, darunter auch mitunter eosinophil gekörnte enthalten. Die peripheren Zellen gehen ohne deutliche

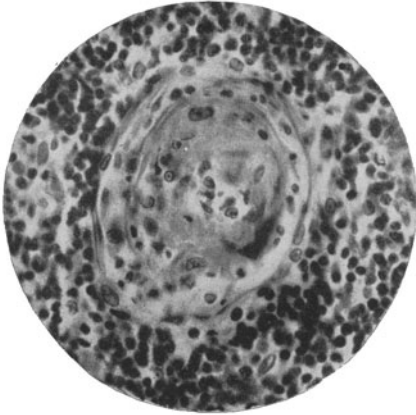


Abb. 12. Hassalsches Körperchen mit Lympho- und Leukozyteneinwanderung. (Vergr. 300fach.)

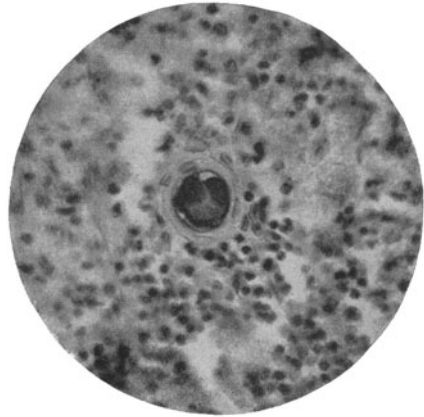


Abb. 13. Hassalsches Körperchen mit zentraler Verkalkung. (Vergr. 400fach.)

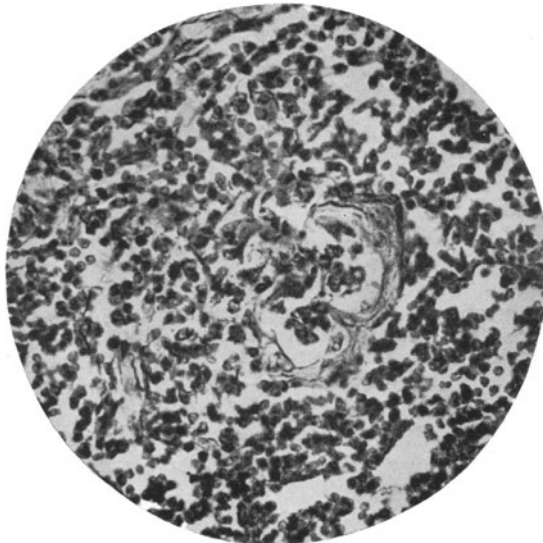


Abb. 14. Auflösung — Desaggregation — eines Hassalschen Körperchen. $\frac{1}{2}$ jähriges Kind mit Lues congenita. (Vergr. 301fach.)

Absetzung in das umgebende Zellretikulum über. Der Zysteninhalt kann teilweise verkalken. Das makroskopische Aussehen kann durchaus das von Dubois'schen Abszessen (s. u. Abschnitt über Lues congenita) sein. CHIARI läßt die Zysten aus den Hassalschen Körperchen dadurch zustande kommen, daß in die nekrotische Inhaltsmasse das umgebende Thymusgewebe hineinwuchert.

Nach MATERNA (s. h. auch Lit.) sollen sie so entstehen, daß die Hassalschen Körperchen sich zunächst unter dem Einfluß von Reizen verschiedener Art, besonders infektiös toxischer, vergrößern, und daß dann in den vergrößerten Körperchen, die von der Umgebung nicht mehr genügend ernährt werden, auf dem Weg über Verfettung ein zentraler Zerfall stattfindet, der schließlich zu der Bildung der Zysten führt.

Ferner wird besonders bei akzidenteller Involution bei Infektionskrankheiten Auflösung — Desaggregation (HAMMAR) der Hassalschen Körperchen beobachtet¹⁾. Dabei wird das Gefüge der noch kernführenden Zellen an der Peripherie gelockert, und die Zellen nehmen ihre ursprünglich verzweigte Form als Retikulumzellen wieder an. Die Abgrenzung der Körperchen, welche häufig durch eine, wohl artefiziell bedingte, Spalte bedingt ist, wird hierdurch weniger scharf. Bei einseitiger Auflockerung der Oberflächenschicht kann der Inhalt der Hassalschen Körperchen — besonders an großen Hassalschen Körperchen wird das beobachtet — durchbrechen und in das umgebende Parenchym hinausragen. Die benachbarten Retikulumzellen können Teile des Inhalts phagozytieren. Die ihres Inhalts beraubten Körperchen zeigen buchtige maulbeerähnliche Formen. Bei kleineren Körpern, deren Inhalt aus noch festen und zum Teil noch lebensfähigen Zellen besteht, findet man eine Zerlegung in irreguläre Gruppen großer verästelter Zellen. Überreste der ursprünglichen Inhaltsmasse lassen die Herkunft dieser Zellen aus aufgelösten Hassalschen Körperchen dann immer noch erkennen (HAMMAR).

In seltenen Fällen kommen im Thymusgewebe fleckige Degenerationsbezirke — Sequester (HAMMAR) — vor. Man sieht im Bereich der Degenerationsbezirke sämtliche Gewebsbestandteile zerfallen. Die Bezirke können von der Umgebung durch Spalten getrennt sein. Die umgebenden Zellen nehmen kubische und zylindrische Formen an und bilden eine epitheliale Begrenzung; es entstehen so epithelbekleidete Räume, die mit zerfallenden Zellen oder Zelltrümmern gefüllt sein können.

— In altersinvolvierten Thymen von Hunden — bei diesen Tieren ist der Vorgang sehr häufig — sah HAMMAR die Sequesterbildung einen derartigen Umfang annehmen, daß das Mark stellenweise durch große epithelbekleidete Hohlräume ersetzt war.

Sind die Sequester groß, so können makroskopisch erkennbare mit Eiter erfüllte Hohlräume — Sequesterzysten — zustande kommen.

Die Beobachtung LÖWENTHALS — 50 g schwerer parenchymreicher Thymus mit zahllosen großen und kleinen Zysten bei einer Frau mit chronischer rezidivierender Polyarthrititis — dürfte so zu deuten sein.

Entzündungen und ihre Folgen.

Akute Entzündung. Akute Thymitis.

Akut entzündliche Veränderungen des Thymus sind nicht häufig. Sie kommen vor bei akuten Entzündungen der Nachbarschaft, insbesondere des vorderen Mediastinums, z. B. bei Mediastinalphlegmone, akuter Lymphadenitis der oberen vorderen Mediastinaldrüsen, durch Miteinbeziehung der Thymusdrüse in den Entzündungsbereich. Nach HUTINEL und TIXIER u. a. zeigt sich der Thymus am ausgesprochensten bei Erysipel, Diphtherie, Variola der Neugeborenen, Scharlach und Masern entzündlich verändert. Die akut entzündete Drüse ist geschwollen, hyperämisch, ödematös durchtränkt und weist

¹⁾ In geringem Ausmaß ist sie bei den Körperchen zwischen 200—500 μ Größe physiologisch.

subkapsuläre und parenchymatöse Blutungen auf. Das interstitielle Gewebe ist stark leukozytär infiltriert. Das akut geschwollene und entsprechend vergrößerte Organ kann bei den Kindern zu Atembeschwerden, Zyanose und auch Erstickung Veranlassung geben. Durch Übergreifen der Eiterung auf das Zellgewebe des vorderen Mittelfells kann es zur Mediastinalphlegmone und zur eitrigen Perikarditis kommen; auch ist ein Durchbruch nach der Luftröhre möglich. Metastatische Abszeßbildung im Thymus wird bei Nabeileitung, septikämischen Prozessen beobachtet. So sah Verf. einen Abszeß bei einem dreizehnjährigen Knaben bei allgemeiner Sepsis nach Osteomyelitis des linken Oberarms. Die Gefahr der Verwechslung von Thymusabszessen mit eitrig eingeschmolzenen regionären Lymphdrüsen oder syphilitischen, mit eiterähnlicher Einschmelzung des



Abb. 15. Eitrige Thymitis. Bei a Abszeß. 12jähriger Knabe. (Vergr. etwa 40fach.)

Organs einhergehenden Prozessen ist gegeben; diese müssen mit Sicherheit ausgeschlossen werden können. Die bisher in der Literatur sich findenden der Kritik standhaltenden Fälle von Thymusabszessen haben WIESEL und KLOSE zusammengestellt. Es sind dies die von DEMME, SCHLOSSMANN und H. KOHN. Bei dem letzteren Fall — 8 Monat altes Kind — war intra vitam eine in der Fossa jugularis bei der Expiration nach oben kommende Resistenz fühlbar und eine starke Dämpfung oberhalb des Manubrium sterni bei stenotischer und schnarchender Atmung nachweisbar gewesen.

Chronische Entzündung.

Unter diesen Abschnitt fallen die Beobachtungen, bei denen die Thymusdrüse zum Teil beträchtlich vergrößert gefunden wird und sich derb und sklerotisch anfühlt. Einschlägige Fälle sind von DURANTE, SMITH und anderen bei Neugeborenen, von WINKLER bei einem dreizehnjährigen Knaben beschrieben. Auch SCHMORL erwähnt eine derartige Beobachtung. Hier fand sich bei einem an Diphtherie verstorbenen Kinde die Thymusdrüse in eine nahezu hühnereigröße derbe weißliche Masse verwandelt, die mit der medialen Fläche des rechten

Lungenoberlappens verwachsen war. Auf der Schnittfläche war das Gewebe weißlich, schwielig; mikroskopisch bestand es aus derbem Bindegewebe, teilweise aus zellreichem Granulationsgewebe. Thymusgewebe fand sich nur noch in Resten. Auch im Falle von WINKLER handelte es sich um eine zirrhotische Zunahme des Bindegewebes mit fast vollständigem Schwund des Parenchyms bis auf Reste, die makroskopisch als gelbe knötchenförmige Einlagerungen imponierten. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich breite Bindegewebszüge, die sich durchflochten und ein engmaschiges Netzwerk bildeten. Die gelblichen Einlagerungen bestanden aus kleinen lymphoiden Zellen, die mit Fett und Pigmentkörnchen gefüllt waren. In den lymphoiden Zellhaufen sah man rundliche Gebilde, welche mit Hassalschen Körperchen Ähnlichkeit aufwiesen, ohne daß sie jedoch mit Sicherheit als solche angesprochen werden konnten. In dem Bindegewebe fanden sich reichlich Rundzelleninfiltrate. WINKLER bezeichnet die Veränderung seines Falles als Granularatrophie, welche durch Wucherung des Bindegewebsgerüsts sich entwickelt hat. Der Patient hatte 18 Monate lang Druck und Schmerzhaftigkeit in der Gegend des Manubrium sterni verspürt. Die klinische Diagnose war auf eine Neubildung in der oberen Region des Mediastinums gestellt worden, da die Geschwulst sich langsam vergrößert hatte. Das operativ entfernte Organ war stark vergrößert — Gewicht 89 g —, oberflächlich unregelmäßig gehöckert und äußerst schwer schneidbar.

Eine ähnliche Beobachtung hat KLOSE veröffentlicht. Hier fand sich bei der Sektion eines 42jährigen Mannes, der in den letzten Jahren an Asthma gelitten hatte und plötzlich erstickt war, eine Kompression der Trachea und großen Bronchien durch einen im vorderen Mittelfell gelegenen, mit der Umgebung durch eine fibröse Hülle verwachsenen 140 g wiegenden Tumor. Auf dem Durchschnitt zeigte der Tumor bis walnußgroße Hohlräume. Er war außerordentlich derb, zirrhotisch und entsprach in seinem mikroskopischen Bild genau der WINKLERschen Beobachtung. Ein weiterer von KLOSE beobachteter zirrhotischer Thymustumor bei einem Paralytiker hatte intra vitam keinerlei Symptome gemacht.

Über den von MATERNA beschriebenen Fall von „chronischer Thymitis“ mit Duboisscher Abszeßbildung bei Rückfallfieber s. u. S. 787.

Spezifische Entzündungen.

Tuberkulose.

Tuberkulöse Erkrankungen des Thymus sind selten, kommen jedoch in Form von Miliartuberkeln sowie größeren, käsigen Knoten, zum Teil mit kaverneröser Hohlraumbildung vor. Sie sind dann mit Tuberkulose anderer Organe im Körper der Kinder, besonders Bronchialdrüsentuberkulose, vergesellschaftet. Fälle von vorwiegender Lokalisation der Tuberkulose im Thymus (DEMME, 6 Wochen altes Kind und WILDFANG, 5 Monat altes Kind) sind außerordentliche Seltenheiten. Es scheint in den älteren in der Literatur als Tuberkulose des Thymus beschriebenen Fällen öfters eine Verwechslung mit tuberkulös erkrankten regionären Lymphdrüsen unterlaufen zu sein. Schon FRIEDLEBEN hat hierauf aufmerksam gemacht.

Syphilis.

Die an den Thyemen angeboren syphilitischer Kinder zur Beobachtung kommenden Veränderungen sind ihrer Natur nach entweder direkte Folgen der Einwirkung der Syphilispirochäten oder stehen mit der Lues nur mittelbar

in Zusammenhang und sind als Begleiterscheinungen der allgemeinen Unterentwicklung und Reduktion des Organismus bei angeborener Lues zu betrachten. Die vielfach von früheren Untersuchern ausgesprochene Ansicht, daß die Mitbeteiligung des Thymus bei der L. cong. ein seltenes Vorkommnis sei, besteht, wenn man diese mittelbaren Folgen der Einwirkung des syphilitischen Virus auf das Thymusgewebe mit in Betracht zieht, nicht zurecht. Wie in so vielen Fragen der Thymuspathologie haben auch hier die Untersuchungen HAMMARS mit Hilfe der von ihm eingeführten Methode der Mengenbestimmung der Rindenmarksubstanz unsere Kenntnisse vermehrt. Wir können sagen, daß im Gegenteil der Thymus bei der L. cong. immer krankhafte Veränderungen aufweist.

Sicher direkte Folgen der Lues sind Gummien undluetische Sequesterbildung. Über die Auffassung der sogenannten Duboisschen Abszesse als unmittelbare oder mittelbare Folgen läßt sich streiten. Als mittelbare Folgen treten Hypoplasie und akzidentelle Involution zutage. Auch die

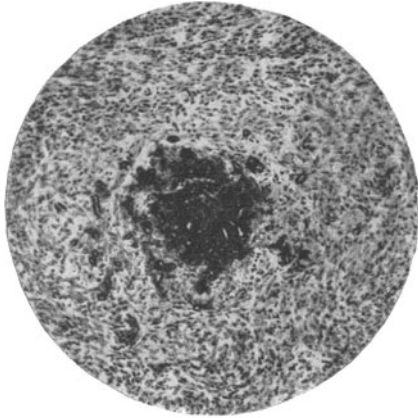


Abb. 16. Miliare Gummi mit zentraler Verkalkung. (Vergr. 68fach.)

von zahlreichen Autoren bei L. cong. erwähnte diffuse interstitielle Entzündung mit Rundzelleninfiltration und nachfolgender bindegewebiger Induration (SCHLESINGER), Sklerose (GHKA), epitheloide Zellanhäufungen (v. METTENHEIMER, SIMMONDS) und größere Hämatomate stehen mit der Syphilisinfektion in nur weiterem Zusammenhang und sind nicht als Veränderungen spezifischer Natur anzusehen.

Über Gummibildung in den Thymen angeboren syphilitischer Kinder sind die bisherigen Beobachtungen nicht sehr zahlreich. Sie scheint somit recht selten zu sein. Es handelt sich dabei um rundliche, trocken käsig-einlagerungen, entweder in Form miliarer Knötchen oder umschriebener, höchstensfalls bohnen großer, Knoten oder mehr diffuser Infiltration (EBERTH). Mikro-

skopisch finden sich zentral Nekrose und verfettete Zellen, außen gewuchertes Bindegewebe mit Rundzelleninfiltration, auch mit syphilitischen Gefäßveränderungen (Arteriitis und Phlebitis syphilitica, FUJII). Das nekrotische Gewebe kann verkalken. MATHEWSON beobachtete ein linsengroßes, zentral verkalktes Gummi bei einer 7 Monate altenluetischen Frühgeburt.

Sequesterbildung, d. h. zirkumskripte Nekrosen von Retikulumzellen und Lymphozyten haben HAMMAR, HART und BIENERT beobachtet. Ihre Unterscheidung von stark lymphozyteninvasierten Hassalschen Körperchen, die ebenfalls nach HAMMAR bei angeborener Lues häufiger zur Beobachtung kommen, ist schwer. Zum Entscheid für den letzteren Vorgang dient der Befund einer eventuell noch vorhandenen homogenen Zentralpartie der Hassalschen Körperchen und das Fehlen der Nekrose von Retikulumzellen.

Die Duboisschen Abszesse, das sind die von DUBOIS 1851 zuerst als Produkte angeborener Lues beschriebenen, mit eitriger Flüssigkeit gefüllten, abszeßähnlichen Höhlen, lassen HAMMAR und HART neuerdings ebenfalls auf der Basis von mehr oder weniger umfangreichen umschriebenen Nekrosen des Thymusparenchyms — Sequester — entstehen; HAMMAR nennt sie Sequesterzysten. Die im Zystenlumen vorhandenen Wanderzellen — im wesent-

lichen Lymphozyten — sollen sekundär eingewandert sein, ebenso sei die epitheliale Auskleidung der Zystenwand, als durch Umordnung der umgebenden Retikulumzellen bedingt, eine sekundäre Erscheinung. HAMMAR ist der Meinung, daß, wenn auch die Sequesterzysten nicht streng als pathognomonisch für *L. cong.* anzusehen sind, doch solche beträchtlicheren Umfangs im wesentlichen nur bei *L. cong.* vorkommen. HART hält sie für spezifische syphilitische, unter der Wirkung der *Spirochaeta pallida* zustande gekommen; er sah infolge peripherer Ausdehnung der Nekrose die Hohlraumbildung mitunter bis zum Rand der Läppchen vorgedrungen; auch beschreibt er eine sekundäre Verödung der Räume durch Schrumpfung des umgebenden intra- und interlobulären Bindegewebes.

Die HAMMAR-HARTsche Auffassung stimmt mit den bisher in der Literatur über die Pathogenese der Duboisschen Abszesse vertretenen nicht überein. CHIARI

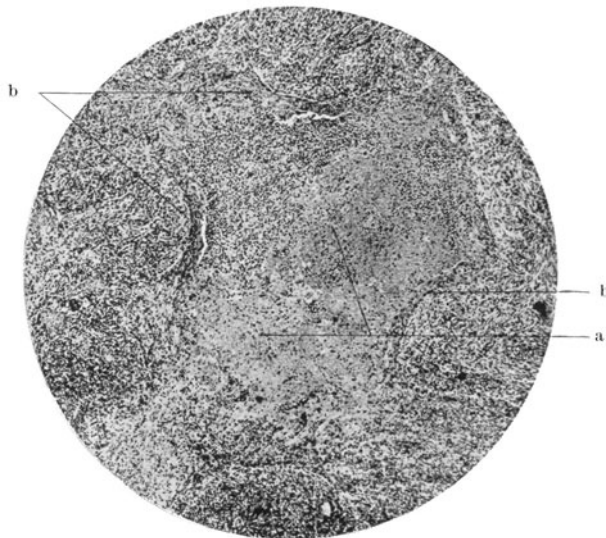


Abb. 17. Duboisscher Abszeß. a Nekrose. Bei b mehrschichtiges Plattenepithel. (Vergr. 45fach.)

faßte die Duboisschen Abszesse als Zysten auf, die durch Einwuchern von Thymusgewebe in Hassalsche Körperchen zustande gekommen sind. Zu dieser Auffassung brachte ihn der Befund zahlreicher bis erbsengroßer Hohlräume in dem Thymus eines Kindes mit angeborener Lues, die, wie sich bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte, mit mehrschichtigem Epithel ausgekleidet und mit zerfallenen epitheloiden und lymphoiden Zellen gefüllt waren. Die umkleidenden Zellen erwiesen sich infolge ihres Keratohyalinergehalts sowie wegen des allmählichen Übergangs in die Retikulumzellen als die äußeren konzentrisch geschichteten Epithellagen Hassalscher Körperchen. Stütze für die CHIARISCHE Ansicht bildete der auch sonst verschiedenfach zu erhebende Befund von Einwuchern von Thymusgewebe in die äußeren Epithellagen der Hassalschen Körperchen, sowie Übergangsbilder von kleinen, von Thymusgewebe durchwachsenen Hassalschen Körperchen zu den großen Zysten. Auch SCHLESINGER hält die Duboisschen Abszesse wie CHIARI für umgewandelte Hassalsche Körperchen, in welche Lymphozyten einwandern, die später nekrotisch werden und zerfallen. Nach TUVE bilden sich die Duboisschen Abszesse aus einer Nekrose der Marksubstanz infolge Ernährungsstörung. Diese soll

dadurch zustande kommen, daß die Gefäße infolge einer bei Lues vorhandenen Entwicklungshemmung nicht in die Markanlage hineinsprossen. EBERLE sah in einem unter RIBBERTS Leitung untersuchten Fall vielfach verzweigte, mit buckligen Aussackungen versehene und mit eiterähnlicher Flüssigkeit gefüllte Hohlgänge; mikroskopisch fand sich als Wandbegrenzung derselben ein geschichtetes Plattenepithel, welchem nach außen ein gefäßreiches Bindegewebe, das fleckweise die Beschaffenheit eines lymphatischen Gewebes zeigte, folgte. Er kam zu dem Schluß, daß es sich nicht um echte Abszesse handelte, sondern daß der Eiter sich in vorgebildeten Hohlräumen befand, und die Räume die dilatierten epithelialen Kanäle der Thymusanlage seien, die als solche sich erhalten hatten und weiter gewachsen waren. EBERLE deutete somit die Zysten als das Ergebnis einer Entwicklungsstörung. PAPPENHEIMER und SIMMONDS haben sich im wesentlichen der EBERLESchen Ansicht angeschlossen, und insbesondere letzterer hat auf Grund von 2 untersuchten Fällen mit Zystenbildung bei syphilitischen Neugeborenen, bei denen ebenfalls verästelte epithelbekleidete Hohlräume mit lymphoider Begrenzung und mit und ohne Eiterbildung sich fanden, die Zystenbildung auf Überbleibsel der primären epithelialen Anlage zurückgeführt. Auch RIBBERT hat an der Hand eines weiteren Falles bei einem abgestorbenen syphilitischen Neugeborenen sich in demselben Sinn geäußert und hervorgehoben, daß die Hohlräume das ursprüngliche Kanalsystem des Thymus darstellen, in welches hinein eine eitrig Exsudation statthat, und das dadurch hohlraumartig erweitert wird. Dabei erfährt die Wandung eine Weiterentwicklung, indem die Zellauskleidung sich in ein kontinuierliches Plattenepithel umbildet, und sich ihm ähnlich wie in der Rachenschleimhaut follikuläre Apparate anlagern. Ich schließe mich, wozu ich mich auf Grund der Untersuchung zahlreicher Fälle von Duboischer Abszeßbildung berechtigt halte, der EBERLE-RIPPERTSchen Ansicht an, und betrachte also die Duboischen Abszesse pathogenetisch nur als mittelbare Folgen der Einwirkung des syphilitischen Virus. Wie auf andere Organe macht die Luesinfektion ihren die normale Entwicklung hemmenden Einfluß auch auf das Thymusgewebe geltend.

Der von H. ALBRECHT beschriebene Fall von hochgradiger zystischer Degeneration des Thymus bei einer 31 jährigen Frau, bei dem makro- wie mikroskopisch eine große Ähnlichkeit mit Duboischer Abszeßbildung bestand, und bei dem zahlreiche Gummen im Herzen vorhanden waren, dürfte in demselben Sinne als zystische Hemmungsmaßbildung zu deuten sein (s. o. S. 771).

In den Duboischen Abszessen lassen sich Spirochäten nachweisen (SIMMONDS, SCHRIDDE).

Auch die von HAMMAR bei Lues congenita festgestellte Hypoplasie der Drüse, bei der Rinde und Mark in weniger als durchschnittlicher Menge vorhanden sind, ist Folge einer akzidentellen Involution bei der allgemeinen durch die syphilitische Infektion bedingten Unterentwicklung; sie kann schon während des Fötallebens einsetzen; stärkere Grade weist sie jedoch erst bei einiger Zeit nach der Geburt gestorbenen, angeboren syphilitischen Kindern auf (HAMMAR). Es kann durch sie eine sehr starke Verkleinerung des Organs herbeigeführt werden. Die Zahl der Hassalschen Körperchen ist dabei entsprechend dem Grad der Involution, soweit sich die bis jetzt allein auf die Feststellung der zahlenmäßigen Verhältnisse der Hassalschen Körperchen hinzielenden Untersuchungen HAMMARS verallgemeinern lassen, wie bei der Hungerinvolution absolut vermindert. Eosinophile Zellen fehlen. Auch das besonders deutliche Hervortreten der Retikulumzellen, wie es als charakteristischer Befund in den Thymen von Kindern mit angeborener Lues von v. METTENHEIMER und SIMMONDS beschrieben worden ist, findet in der akzidentellen Involution und der damit einhergehenden

Gewebsverminderung, welche die Epithelzellen wieder deutlich hervortreten läßt, ihre Erklärung. Die Veränderung ist also für Lues unspezifisch. Das gleiche gilt für die von früheren Untersuchern (SCHLESINGER, v. METTENHEIMER) als spezifisch syphilitische Veränderung beschriebene diffuse interstitielle Entzündung. Auch hier handelt es sich um Beobachtungen aus einer Zeit, in der man über die bei der akzidentellen Involution sich abspielenden Veränderungen nicht die richtigen Vorstellungen hatte. Die interstitielle Entzündung ist vorgetäuscht durch die mit der akzidentellen Involution einhergehende Infiltration des interlobulären Bindegewebes mit Lymphozyten und die der Läppchenverkleinerung folgende relative Bindegewebszunahme. Wie HAMMAR gezeigt hat, ist auch eine Vermehrung des intraparenchymatösen Bindegewebes dabei nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Auch die Gefäßveränderungen — Wandverdickungen, insbesondere der Adventitia — lassen sich als sekundäre Anpassungen an eine Retraktion und Verkürzung der Gefäße bei vermindertem Blutbedarf infolge der Parenchymabnahme erklären. Intimaverdickungen hat HAMMAR in seinen Fällen nicht gefunden.

Wie schon unter „Kreislaufstörungen“ erwähnt wurde, werden gerade in den Thymen von Kindern mit angeborener Lues große Hämatome beobachtet; sie können kirsch- bis walnußgroß sein (BÄRENSPRUNG, RAUDNITZ, SCHLESINGER). Die Blutungen können sich auch intra vitam durch Atemnot und Dämpfung bemerkbar machen. Mikroskopisch kann das Parenchym bis auf kleine Reste zerstört sein: nur die Hassalschen Körperchen sind gewöhnlich noch gut erhalten. Als für Syphilis charakteristisch kann nur die Größe der Blutung angesprochen werden, und diese hängt wohl mit der geringen Widerstandsfähigkeit der Gefäßwandungen im Gewebe eines syphilitischen Organismus überhaupt zusammen. Kleine Blutzysten können durch Blutungen in Dubois'sche Abszesse zustande kommen.

Die von BEDNAR bei Lues congenita beschriebenen Zystenbildungen — 7 Wochen altes Kind mit Syphilis cutanea pustulosa: bohnen große mit heller, gelblicher Flüssigkeit gefüllte Zyste; 6 Wochen altes Kind mit angeborenem Pemphigus: zystische Umwandlung beider Thymuslappen, mikroskopische Untersuchung fehlt — dürften als Entwicklungsstörungen, als zystische Umwandlungen von epithelialen Thymusgängen zu betrachten sein. Nach HAMMAR sollen sie aus Sequesterzysten dadurch, daß die Formbestandteile in ihnen ganz oder fast ganz aufgelöst worden sind, entstanden sein.

Anhangsweise bedarf hier noch eine von H. ALBRECHT kurz erwähnte, von MATERNA ausführlich beschriebene Beobachtung „Dubois'scher Abszeß bei Rückfallfieber“ einer besonderen Besprechung. Bei einem 24jährigen Sudanneger fand sich neben einem allgemeinen Ikterus und starker Milz- und Leberschwellung mit Verwachsungen um die Organe in der Thymusgegend ein mannsfaustgroßes Gebilde mit höckerig-zystischer Oberfläche. Bei der Untersuchung zeigte sich ein „Dubois'scher Abszeß, in den das ganze Organ umgewandelt war“. Die Kapsel und die bindegewebigen Septa waren mächtig verdickt und kleinzellig perivaskulär infiltriert. In den Arterien fand sich eine produktive Endarteriitis, auch Mediaverkalkung. In den verdickten Bindegewebssepten waren noch Hassalsche Körperchen vorhanden. Sie zeigten neben progressiven, zur Vergrößerung führenden Veränderungen regressive: zentralen scholligen Zerfall, Lückenbildung mit Einwanderung von Lymphozyten, Flüssigkeitsansammlung und Bildung von Kavernen, die ihrerseits mit einem mehrschichtigem platten Epithel ausgekleidet waren. Von der Thymusrinde war nur wenig noch erhalten.

Das neben den Zysten noch vorhandene Organgewebe war sehr blutreich. In den Kapillaren und Venen fand sich Stase und Thrombose. Silberimprägnation nach LEVADITI zeigte zahlreiche morphologisch durch flachere und unregelmäßige Windungen von der Spirochaeta pallida unterscheidbare Spirochäten, die ausschließlich in thrombosierten Venen und Kapillaren, niemals im Parenchym und in den Gefäßwandungen gelegen waren. Außer im Thymus waren die Spirochäten nur noch vereinzelt in der Milz nachweisbar. Für WEIL'sche Krankheit bestand keinerlei Anhaltspunkt. MATERNA deutet den Fall als

afrikanisches, durch die Spirochaeta Duttoni verursachtes Rückfallfieber, wobei die Spirochäten die Veränderungen im Sinne der Dubois'schen Abszesse erzeugt haben sollen.

Schon LUBARSCHE hat sich in der Diskussion zu dem Vortrag MATERNAS gegen die Verwässerung der Bezeichnung: Dubois'scher Abszeß: gewandt und darauf hingewiesen, daß man nur die bei Neugeborenen und Säuglingen vorkommenden abszeßähnlichen Herde so bezeichnen solle. Dem kann man nur zustimmen. Die sichere Deutung des Falls ist unseres Erachtens nach sehr schwierig. Die Veränderungen sind die der chronischen Thymitis (in dem Sinne hat Verf. sich auch in der Diskussion zu dem Vortrag ausgesprochen). Bisher hier nicht beobachtet sind die beschriebenen Gefäßveränderungen; sie kommen in ähnlicher Weise jedoch bei Lues vor. Von einem größeren morphologischen Unterschied der Spirochäten des Falls gegenüber Syphilisspirochäten habe ich mich an den anlässlich des Vortrags aufgestellten Präparaten nicht überzeugen können. Das Besondere der rein intravaskulären Lage der Spirochäten, die sonst in syphilitisch erkrankten Thymen nicht beobachtet wird, muß zugegeben werden. Die Bilder der Veränderungen der Hassalschen Körperchen gehen nicht über das Bekannte, besonders von CHIARI Beschriebene hinaus. Meines Erachtens kann der Fall nur vorläufig ohne Sicherstellung seiner Ätiologie registriert werden.

Regeneration.

Es wurde schon oben erwähnt, daß nach Aufhören der zur akzidentellen Involution führenden Schädlichkeiten eine Wiederherstellung der normalen histologischen Verhältnisse des Organs — Reviveszenz — eintreten kann. Sie vollzieht sich unter regenerativer Wucherung der Retikulumzellen, besonders der Marksubstanz, mit mitotischer Vermehrung noch erhaltener Lymphozyten und Zuwanderung dieser Elemente aus dem interlobulären und perithymischen Bindegewebe. Die Untersuchungen von RUDBERG — Restitution des Thymusgewebes nach akzidenteller Involution nach Röntgenbestrahlung — und von JONSON — Regeneration nach Hungerinvolution beim Kaninchen — haben die autochthone mitotische Vermehrung der Retikulumzellen und der Lymphozyten bei der Regeneration feststellen können. In den Fällen stärkerer Bestrahlung, in denen auch ein weitgehender Zerfall des Rindenretikulums bereits erfolgt war, ging die Neubildung vom Markretikulum aus vor sich. Der Zustrom von Lymphozyten erfolgte von außen auf dem Weg der Bindegewebsstraßen und der Lymphgefäße. Die Thymuslymphozyten gingen bei der Regeneration denselben Weg wie bei der Involution, nur in umgekehrter Richtung (WIESEL).

Sprechen somit die angeführten Untersuchungen dafür, daß die Regeneration sich den embryogenetischen Verhältnissen analog vollzieht, so ist FULCI bei Untersuchungen regenerierter vorher traumatisch zerstörter Thymussubstanz und der Regeneration nach akzidenteller Involution bei Schwangerschaft an Kaninchen zu grundsätzlich anderen Ergebnissen gelangt. Nach ihm entstehen die Lymphozyten — er nennt sie lymphozytenähnliche Thymuszellen — aus Abkömmlingen der Retikulumzellen. Er fand bei Katzen, Hunden und Kaninchen, bei denen teilweise der Thymus entfernt war, als Beginn der Regeneration in dem traumatisch nekrotischen Gewebe epitheliale, aus Retikulumzellen sich herleitende Elemente — Mutterzellen —. Diese ordneten sich teilweise konzentrisch um die traumatisch nekrotischen Bezirke, drangen in Form von Zellbalken und Strängen in dieselben hinein und bildeten dabei teilweise synzytiale vielkernige Riesenzellen. Mit der Zelleinwanderung ging eine Gefäßsprossung in den Nekrosebereich einher, und mit dieser traten mikroskopisch bindegewebige Zellen in die Erscheinung (Degenerationszellen). Die aus den Mutterzellen sich herleitenden Zellmassen nahmen an Umfang und Ausdehnung zu, wobei die Einzelzellen basophil und protoplasmaärmer wurden. FULCI bezeichnet dieses Stadium des regenerierenden Thymus wegen seines deutlich

epithelialen Aussehens als epitheliales Stadium. Unter zunehmender Ausdehnung der Epithelzapfen bildeten sich die Mutterzellen unter einer großen Reihe von Zwischenformen in lymphozytenähnliche Elemente um. In der Peripherie der sich so neubildenden Läppchen erhielten sie sich noch. So entstand das Stadium des umgekehrten Thymus mit zentral kleinzelliger, peripher großzelliger Zone. Infolge der Umwandlung der Mutterzellen in lymphozytenähnliche Zellen erhielt der Thymus ein deutlich lymphoides Aussehen — lymphoides Stadium —. Aus den zentral gelegenen lymphozytenähnlichen Zellen bildeten sich wieder größere als Markzellen, aus denen durch Zusammenlegen und konzentrische Schichtung Hassalsche Körperchen entstanden. So wurde schließlich das Stadium des normal zusammengesetzten Thymus erreicht.

Die FULCISCHEN Angaben widersprechen den anerkannten embryogenetischen Feststellungen HAMMARS und MAXIMOWS über die lymphozytäre Natur der kleinen Thymusrindenzellen durchaus. Nachuntersuchungen liegen bisher nicht vor.

Bei der Regeneration des Thymus nach Zerrungen sah FULCI bei Hunden, selten bei Kaninchen, Zysten entstehen, die histologisch mit Duboisschen Abszessen weitgehend übereinstimmen; sie bildeten sich im Anschluß an Nekrosen infolge lebhafter Epithelregeneration.

Hyperplasie.

Bei der Feststellung des Begriffs der Thymushyperplasie ist strengste Kritik geboten. Es können nur diejenigen Thymen als hyperplastische gelten, deren Gewichts- und Größenverhältnisse die Normalzahlen beträchtlich in einer auch über die Variationsbreite hinausgehenden Weise überschreiten, und bei denen mit Hilfe der verfeinerten Untersuchungstechnik HAMMARS¹⁾ übernormale Parenchymwerte einwandfrei festgestellt werden können. Die auf dem Gebiet der Thymushyperplasie und ihren Folgeerscheinungen herrschende Verwirrung, die darüber im Umlauf befindlichen Irrlehren haben zum größten Teil in einem Mangel an Kenntnis der normalen Verhältnisse und in einer kritiklosen Auffassung durch Schätzung und ohne Hilfe genauer, durch

¹⁾ Das Prinzip der HAMMARSCHEN Methode besteht darin, die Menge des Gesamtparenchyms, der Rinde, des Marks, des Zwischengewebes und die Anzahl und Größe der Hassalschen Körperchen zahlenmäßig festzustellen. Es erfolgt die Feststellung an Schnittpräparaten von bestimmter Dicke aus vier Querscheiben, die aus verschiedenen Höhen des Organs herausgeschnitten worden sind, nach Zeichnung derselben bei 17facher Vergrößerung entweder durch Messung mittels des Planimeters der aufgezeichneten Schnittbilder oder durch Wägung der auf Wachsplatten projizierten, in ihren Umrissen herausgeschnittenen Schnittzeichnungen. Die durch Messung bzw. Wägung erhaltenen Zahlen der Rinde, des Marks und des Zwischengewebes werden für die Berechnung der Menge der betreffenden Gewebsbestandteile im ganzen Thymus benutzt. Die Berechnung erfolgt nach bestimmten Formeln. Ebenso wird das Gesamtparenchym nach Feststellung der Flächenausdehnung mit dem Planimeter nach einer bestimmten Formel berechnet.

Die Zahl der Hassalschen Körperchen wird bei 100facher Vergrößerung in jedem der vier Schnittpräparate nach Zeichnung bestimmt. Jedes gezeichnete Körperchen wird gemessen. Das Resultat der Messung wird in acht Größengruppen, deren unterste die Größen von 10—25 μ , deren oberste die von 401—500 μ enthält, eingetragen. Die degenerierten, verkalkten und zystischen Formen werden besonders berechnet. Es erfolgt dann eine Größenkorrektur des Zählungsprotokolls durch Überführung von Körpern aus niedrigeren Gruppen von geringeren Durchmessern zu höheren Gruppen mit größeren Durchmessern, sowie danach eine Reduktion der gefundenen Zahlen nach bestimmtem Schema. Daraufhin wird die Anzahl der Hassalschen Körperchen in den Gruppen 1—8 pro mg Parenchym und im ganzen Organ ebenfalls nach speziellen Formeln festgestellt.

Genaueres s. bei HAMMAR: Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 1. 1914. Technik der Planimetrie s. JÄGER: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 54. Über Planimeter s. GEORGI: Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie. Bd. 35.

zahlenmäßige Feststellungen erhaltener Werte ihren Grund, und es ist an der Zeit, daß diese Ansichten aus der Literatur verschwinden, und daß an Stelle unfruchtbarer spekulativer Betrachtung auch auf diesem wichtigen Gebiet der Pathologie die objektive Bewertung der tatsächlich vorhandenen Verhältnisse tritt. Dabei muß der Thymusbefund mit dem der übrigen innersekretorischen Drüsen und des Gesamtkörpers in Beziehung gebracht werden. Erst die Betrachtung der Thymusverhältnisse auf dem Hintergrund des Gesamtverhaltens des innersekretorischen Apparats und des ganzen Körpers verhilft uns zu einer richtigen kausalgenetischen Auffassung der Thymushyperplasie. Außerdem muß bei der Betrachtung der Thymushyperplasie immer im Auge behalten werden, daß das Organ im Körperhaushalt entsprechend seiner Beanspruchung seine Werte rasch verändert, und daß sein jeweiliger Zustand die Resultante thymus-depressorischer und -exzitatorischer Einflüsse wechselnder Art und wechselnder gegenseitiger Stärke darstellt (HAMMAR).

Wir unterscheiden die Hyperplasie bei Kindern und bei Erwachsenen und besprechen sie getrennt; im Anschluß daran die hyperplastischen Zustände des Organs bei pathologischen Veränderungen der übrigen innersekretorischen Drüsen und bei Myasthenia gravis pseudoparalytica.

Thymushyperplasie bei Kindern.

Wir beobachten sie bei Neugeborenen und bei älteren Kindern. Bei Neugeborenen kann sie als scheinbar isolierte Körperveränderung in die Erscheinung treten und wird hier von einigen Autoren als konstitutionell, im Keim begründet angesehen — SCHRIDDE redet von einer angeborenen thymischen Konstitution —, ohne daß für diese Anschauung Gründe zwingender Natur angeführt werden. Wahrscheinlicher ist die intrauterine Erwerbung der Organvergrößerung. Hierfür sprechen experimentelle Erfahrungen. So fand HOSKINS nach Schildrüsenfütterung trächtiger Meerschweinchen, daß die Thyemen der von diesen Tieren geborenen Jungen wesentlich größer waren als die der Jungen normal genährter Weibchen. Sodann wurden die bisher in der Literatur erwähnten Fälle hyperplastischer Thyemen bei Neugeborenen (UNGER, BENEKE, SCHRIDDE, SCHIRMER) nur bei großen fettreichen Kindern gefunden. Auch dies deutet auf die Abhängigkeit der Thymushyperplasie von bereits intrauterin in Wirksamkeit tretenden Einflüssen, besonders der Ernährung, hin.

Bestimmte Gewichtszahlen, bei deren Überschreitung man bei Neugeborenen eine Thymushyperplasie als vorhanden ansehen kann, lassen sich nur im allgemeinen angeben; sie haben auch nur relativen Wert, da durch die Bestimmung des Frischgewichts auf die wirklich vorhandene Parenchymmenge keine bindenden Rückschlüsse gezogen werden können. Man wird einen Thymus bei einem Neugeborenen dann als hyperplastisch ansprechen können, wenn er um etwa 50 % die HAMMARSche Normalzahl 13,26 g überschreitet, also etwa 21—22 g wiegt. An derartigen Thyemen werden auch immer eine Zunahme des Dickendurchmessers, kugelförmige Gestalt sowie bei genauer Betrachtung und Präparation Impressionserscheinungen von seiten der Nachbarorgane, besonders des Manubrium sterni, zu erkennen sein.

Daß ein derartiger, schon intrauterin abnorm groß entwickelter Thymus in pathologischer Weise auf die Organe der Nachbarschaft drückt und dieselben schädigt, erscheint sicher. Es wird vor allem die Luftröhre in Mitteleidenschaft gezogen und ihr Lumen in ventrodorsaler Richtung plattgedrückt und spaltförmig verengt. Die Knorpel werden scharfwinklig geknickt. Es läßt sich der chronische Druck auf die Trachealknorpel an der Richtung

der Knorpelzellen auch mikroskopisch feststellen (BENEKE). Bei einer derartig bereits intrauterin in der Lichtung verengten Luftröhre wird bei nach hinten gebeugtem Kopf und horizontal liegendem Körper durch Spannung und Zug nach hinten die Lichtung leicht bis zum völligen Schluß verengt werden können. Bei Neugeborenen ist so die Möglichkeit eines mechanisch durch den hyperplastischen Thymus bedingten plötzlichen Todes gegeben.

Hinsichtlich des mikroskopischen Verhaltens der hyperplastischen Thymen von Neugeborenen können nur diejenigen Angaben der Kritik standhalten, die entsprechend der Forderung HAMMARS durch zahlenmäßige Feststellung der Gesamtparenchymmenge, der der Rinde und des Marks und des Rindenmarkindex erhoben worden sind. Die von SCHRIDDE gefundene Markhyperplasie muß aus diesem Grund ausscheiden, um so mehr, als in den von HEDINGER, PAPPENHEIMER und SCHIRMER untersuchten Fällen wesentliche Abweichungen von der Norm nicht festgestellt werden konnten. Mark und Rinde beteiligten sich gleichmäßig an der Hyperplasie. Es ist dies die Feststellung, die auch HAMMAR an dem Thymus eines 9 Tage alten Knaben, dem einzigen Fall, der bis jetzt nach der HAMMARSchen Methode untersucht worden ist, gemacht hat. Die Menge der Hassalschen Körperchen war in dem Fall niedrig, besonders erschienen die Mengenwerte der kleinen Formen — 50 μ Durchmesser gering. Die in fast allen Fällen vorhandene starke Blutfülle des Thymus in den plötzlichen Todesfällen findet durch die Blutstauung infolge der veränderten intrathoracischen Druckverhältnisse die entsprechende Erklärung.

In einer Anzahl von Fällen von Thymushyperplasie bei Neugeborenen sind Schwellungen der lymphatischen Apparate des Zungengrunds, der hinteren Rachenwand, Tonsillenvergrößerung, Schwellung verschiedener Lymphdrüsen des Körpers: Bronchial-, Paratracheal-, Mesenterialdrüsen, große Milz mit großen Follikeln, deutliche Ausbildung der Einzel- und Haufenlymphknötchen des Darmkanals festgestellt und die erhobenen Befunde als angeborener Status lymphaticus (Lit. s. bei SCHIRMER, HART, SCHRIDDE), gedeutet worden. Wie aus den vergleichenden Untersuchungen SCHIRMERS hervorgeht, sind die erhobenen unterschiedlichen Befunde zwischen seinen lymphatischen Fällen und den normalen Vergleichsfällen nur gering; das gilt auch für das neuerdings bekanntgegebene Material SCHRIDDES. Unsere Kenntnisse über die Entwicklung des lymphatischen Gewebes beim Neugeborenen im allgemeinen und seine Abhängigkeit von individuellen Verhältnissen im besonderen sind noch zu wenig genau, um auf eine derartig verhältnismäßig geringe Anzahl von Fällen und ihre zum Teil doch recht cursorische Untersuchung hin das Vorkommen eines Status lymphaticus als angeborene Konstitutionsanomalie zu behaupten. Nach unseren derzeitigen Kenntnissen über die Abhängigkeit der Entwicklungsverhältnisse des lymphatischen Gewebes von Reizen mannigfacher Art liegt es näher, seine dem Lebensalter vorausgeeilte Entwicklung teils auf den Einfluß des abnorm großen Thymus teils auf mütterliche Einflüsse, die diaplazentar wachstumsanregend auf das Lymphdrüsengewebe eingewirkt haben, zurückzuführen.

Bei Säuglingen und Kindern in späteren Lebensjahren ist der Befund eines hyperplastischen Thymus sehr häufig. Als für die Hyperplasie giltiges Kriterium muß auch hier ein Überschreiten der für das betreffende Lebensalter geltenden Normalgewichtszahl um etwa das Doppelte gelten. Exakte Auskunft über die bei der Thymushyperplasie bei Kindern sich findenden histologischen Verhältnisse verdanken wir HAMMAR. Er konnte feststellen, daß ein bestimmter Strukturtypus in den Fällen nicht vorliegt, sodann, daß es sich um allgemeine, zum Teil auch um Rinden-Hyperplasien handelt. Dabei zeigen die Hassalschen

Körperchen niedrige Gesamtwerte; es fehlen die stärksten Körpergrößen sowie verkalkte Körper. Die für den hyperplastischen Kinderthymus von SCHRIDDE schätzungsweise auf Grund des Eindrucks von Schnittbildern festgestellte Markhyperplasie und Rindenhypoplasie gibt es somit nicht.

Pathogenetisch ist der hyperplastische Thymus — Status thymicus — von einer großen Reihe von Autoren im Sinne der PALTAUFschen Theorie als Zeichen einer besonderen Konstitutionsanomalie gedeutet worden. Man findet den hyperplastischen Thymus in der Tat bei körperlich besonderen, nämlich bei fetten, schlaffen, hypotonischen und gedunsen aussehenden Kindern, häufig vergesellschaftet mit einer Unterentwicklung des chromaffinen Gewebes im Nebennierenmark, einer mehr oder weniger ausgesprochenen Hyperplasie des gesamten lymphatischen Apparats im Körper, einer Blutlymphozytose und Lymphozyteninfiltration in den verschiedensten Körperorganen (in Schilddrüse, Skelettmuskulatur, Herz und Hirn (CEELEN, RIESENFELD, STAHR, FAHR und KUHLE, RIEDER, VISCHER, HART), in seltenen Fällen auch im Thymusmark mit Keimzentrenbildung (WEGELIN) — Status thymicolymphaticus —. Es ist die Frage, ob diese Befunde als Ausdruck einer konstitutionellen Eigentümlichkeit oder als erworbene Besonderheiten aufzufassen sind. Erfahrungen der Kinderärzte zwingen uns zu der letzteren Annahme. Die angeführten körperlichen Kennzeichen der Kinder sind die der CZERNYSchen exsudativen Diathese. Wir wissen, daß diese sich auf Boden einer übermäßigen und qualitativ abnormen, besonders einseitigen Ernährung entwickelt, und daß als weitere Wirkung der abnormen Ernährungsverhältnisse ein großer Thymus und die hyperplastischen Zustände des lymphatischen Gewebes in die Erscheinung treten. Für die letzteren dürfen wir dabei den wachstumsanregenden Einfluß der Thymusinkrete ursächlich mitgelten lassen. Die lymphoexzitorische Thymuswirkung ist sicher gestellt; auch führt die Entfernung des hyperplastischen Organs oder seine Verkleinerung durch Röntgenbestrahlung zum Rückgang der Blutlymphozytose (HART, BIRK, KLOSE). Für den Einfluß der Ernährung auf die Ausbildung des Status thymicolymphaticus sprechen auch die Ergebnisse der groß angelegten Versuchsreihen LUBARSCHS und KUCZYNSKIS an besonders, vor allem mit Eiweiß, genährten Mäusen und Ratten. Hier war bei den Tieren — als Folge einer parenteralen Eiweißresorption? — eine Schwellung des lymphatischen Gewebes mit Thymushyperplasie zu beobachten.

Der hyperplastische Thymus übt bei den engen Raumverhältnissen im kindlichen Brustkorb im Bereich des oberen vorderen Mittelfells und der oberen Brustapertur einen Druck auf die Nachbarorgane besonders die Luftröhre aus. Aus der Annahme einer stärkeren Druckbeeinträchtigung des Organs ergab sich die Lehre der Tracheostenosis thymica, des Asthma thymicum. Die Möglichkeit hierzu schien besonders dann gegeben, wenn akute Stauungszustände, welche durch den, im Verhältnis zum arteriellen Zufluß nicht ergebigen venösen Abfluß des Thymusblutes begünstigt werden, auftraten. Als besonders disponierte Druckstellen kommen der Engpaß der oberen Thoraxapertur besonders bei hoher Thymuslage — Jugularthymen — DÜRCK —, die Kreuzung der Trachea mit der Art. anonyma, sodann die Stelle, an der der Dickendurchmesser des Thymus am stärksten ist, das ist in der Höhe der Herzbasis die Gegend der Bifurkation (HAMMAR), in Betracht. Höher noch als der Druck auf die Luftröhre sind der durch den hyperplastischen, besonders in die Breite entwickelten Thymus hervorgerufene Raummangel in der Brusthöhle und die mechanische Beeinträchtigung der Lungen, welche sich in Form von Atelektasen äußern kann, eingeschätzt worden (CHRISTELLER). Es spricht nun gegen die stärkere pathogenetische Bedeutung des Druckes des hyperplastischen

Thymus auf die oberen Teile der Luftröhre die operative Wirkung des Hervorziehens des Organs und der Ektopexie; hier müßte der Druck, wäre er das maßgebende Moment für das Asthma, da dickere Teile des Thymus nach oben gezogen werden, zunehmen, und es müßten nach dem operativen Eingriff die Erscheinungen der Dyspnoe stärkere werden (HAMMAR). Das ist aber nicht der Fall. Auch sonst ist die stärkere Druckwirkung des hyperplastischen Thymus auf die Luftröhre und damit die Ableitung etwaiger verderblicher Folgen bei Kindern, bei der doch im allgemeinen recht beträchtlichen in der Elastizität des Organs begründeten Druckfestigkeit recht zweifelhaft. Der Druck wird nur bei den Kindern stärker in die Erscheinung treten können, bei denen durch einen bereits intrauterin zur Entwicklung gekommenen großen Thymus Knorpeldegenerationen, die dann allerdings bis zu Erweichungen führen können (BIRK), an der Trachea aufgetreten sind. Bei anderen Kindern dürfte die Trachealkompression jedoch belanglos sein und durch entsprechende Kopfhaltung ausgeglichen werden können.

Eine besondere Wichtigkeit kommt der Tatsache zu, daß Kinder mit hyperplastischem Thymus häufiger als andere plötzlich sterben. Es ist viel darüber gestritten worden, ob überhaupt ursächliche Beziehungen des hyperplastischen Thymus zum plötzlich eingetretenen Tod bestehen. Man wird der vor allem von LUBARSCHE ausgesprochenen Ansicht zustimmen müssen, daß der „Thymustod“ zu Unrecht zu häufig festgestellt worden ist, und daß die Annahme eines solchen nur dann Berechtigung hat, wenn durch histologische, bakteriologische und chemische Untersuchungen eine anderweitige Todesursache ausgeschlossen werden kann. Die Anerkennung dieser Kriterien vorausgesetzt, wird man doch einen plötzlichen Tod durch Thymuswirkung besonders bei älteren Kindern annehmen müssen. Es wird dabei die Frage, ob diese Wirkung mechanisch aufzufassen, und der Thymustod als solcher durch Erstickung zu deuten ist — mechanische Theorie des Thymustodes — oder ob infolge der Einwirkung besonderer quantitativ und qualitativ abnormer, von dem hyperplastischen Thymus ausgeschiedener inkretorischer Substanzen — Theorie der Hyperthymisation und Dysthymisation (SVEHLA, HART, HAMMAR) — ein plötzlicher Herztod durch Herzkammerflimmern anzunehmen ist, in jedem einzelnen Fall stets von neuem zu überlegen sein. Der Streit um die beiden Theorien ist immer noch nicht zur Ruhe gekommen. Immer wieder erscheinen Mitteilungen von Fällen, in denen wegen einer besonderen Thymusform — Kugelgestalt des Organs mit großem Dickendurchmesser (z. B. CHRISTELLER) oder wegen einer hohen — Jugular — Lage des Organs (z. B. PEREZ-MONTANT) — mechanische Momente für den Tod als beweiskräftig angesehen worden sind, unseres Erachtens bei den Kindern (abgesehen von Neugeborenen mit anatomisch veränderter Luftröhre — s. o.) zu Unrecht. In Übereinstimmung mit Erfahrungen, welche vor allem bei Basedowkranken mit großen Thymen gewonnen worden sind, ist als die Todesursache hier eine akute toxische Beeinflussung des Herzens durch hypotonisierende Thymusprodukte, die in vermehrter Menge in einem in der Gesamtkonstellation der innersekretorischen Drüsen pathologisch veränderten Organismus vorhanden sind, zu betrachten und der plötzliche Tod durch Wirkung der hyperplastischen Thymusdrüse als toxisch bedingter Herztod anzusehen.

Thymushyperplasie bei Erwachsenen.

Auch bei Erwachsenen, besonders jugendlichen, wird eine Thymushyperplasie beobachtet. Wir können eine solche dann als gegeben annehmen, wenn die makro- und mikroanatomische Untersuchung die für die betreffende Altersklasse charakteristische Gewebsabnahme nicht ergibt, dagegen eine übernormale

Parenchymmenge feststellt. Dieser Zustand kann theoretisch genommen sowohl durch eine Subinvolution¹⁾ wie durch eine Hyperplasie zustande gekommen sein.

Soweit in der Literatur die Ansicht einer besonderen Markhyperplasie in den zu großen Thymen Erwachsener vertreten ist (s. bes. SCHRIDDE), hält sie den eingangs dieses Kapitels als Forderung für die objektive Begutachtung aufgestellten Kriterien nicht stand. Bisher ist nur ein einziger hyperplastischer Thymus beim Erwachsenen nach der exakten Methode HAMMARS untersucht worden und zwar von dem Forscher selbst. Hier fand sich bei einem 23jährigen Mann ein Thymuskörper von 35 g (gegen 19,97 g Normalgewicht) mit übernormalem Gesamtparenchym, Rinden- und Markwert. Der Rindenmarkindex war etwa der für das Alter durchschnittliche. Es lag also eine sowohl die Rinde wie das Mark umfassende allgemeine Hyperplasie vor. Die Hassalschen Körperchen waren dabei nicht vermehrt. Kleine Hassalsche Körperchen fehlten, dagegen waren die größeren Formen von 51 μ an aufwärts häufiger als normal vorhanden. Verkalkung derselben war nicht zu beobachten. Bemerkenswert ist, daß HAMMAR die von einer Anzahl von Untersuchern angenommene Vergrößerung des Thymus bei Selbstmördern (BARTEL, MILOSLAVICH, PFEIFFER) nicht feststellen konnte. Die Thymen der Selbstmörder zeigten keine für das Alter überstarke Entwicklung; sie übertrafen weder in bezug auf das Gesamtparenchym noch auf ihre einzelnen Teile — Rinde und Mark — die bei gleichaltrigen infolge Unglücksfall, Mord oder dergleichen Verstorbenen gefundenen Werte. Es machte sich sogar eine gewisse Verschiebung nach der unteren Grenze hin in vielen Fällen bemerkbar. Die Anzahl der Hassalschen Körperchen war absolut wie relativ vermindert.

So gut wie immer ist mit dem Befund eines hyperplastischen Thymus eine mehr oder weniger ausgesprochene Vergrößerung des lymphatischen Apparats — Status lymphaticus — gefunden worden. Besonders bei jugendlichen Erwachsenen, die anscheinend aus voller Gesundheit heraus nach stärkeren psychischen Erregungen oder akuten körperlichen Anstrengungen, bei ärztlich therapeutischen oder operativen Eingriffen gestorben waren, war dies der Fall. Die starke Ausbildung des lymphatischen Apparats stempelte nach der bisherigen Auffassung im Sinn der PALTAUFschen Lehre die Individuen als konstitutionell lymphatische und damit zum plötzlichen Tod veranlagte. Es standen nun schon immer einige Forscher dieser allgemeinen Auffassung des Status thymico-lymphaticus als einer konstitutionellen Anomalie recht skeptisch gegenüber (z. B. E. RICHTER) und haben betont, daß bei jungen Menschen die gute Entwicklung des lymphatischen Apparats der normale Befund sei. Die Kriegererfahrungen mit ihren zahlreichen Sektionen jugendlicher, kräftiger, aus voller Gesundheit heraus Gestorbener haben das Richtige dieser Anschauung erwiesen und gezeigt, daß ein reichlich vorhandenes lymphatisches Gewebe gerade als das Kennzeichen einer jugendlich kräftigen Körperverfassung gelten kann (GROLL, LÖWENTHAL; s. auch JAFFÉ und WIESBADER). Die Norm des lymphatischen Gewebes ist bisher zweifellos als zu niedrig angesetzt worden, und seine kräftige Ausbildung gehört zum normalen Bild (HELLMANN). Nun gibt es aber immer Fälle, bei denen die lymphatische Entwicklung außerhalb dieser physiologischen Grenzen steht, und gerade sie sind es, bei denen der hyper-

¹⁾ Als Subinvolution bezeichnet HAMMAR das auf der Höhe der Entwicklung — Pubertätsthymus — stehengebliebene Organ und empfiehlt das Wort an Stelle der bisher üblichen „Persistenz“, weil mit diesem Ausdruck sich die unrichtige Annahme des Erhaltenbleibens der kindlichen Strukturverhältnisse des Organs verknüpft. Der Ausdruck „Hyperplasie“ ist besser als der bisher für den Befund großer Thymen bei Erwachsenen gebräuchliche „Reviveszenz“, da diese Bezeichnung eine neue Wucherung der Thymuszellen nach vorausgegangener Involution in sich schließt.

plastische Thymus angetroffen wird. Wie sind hier die Thymusvergrößerung und der Status lymphaticus und ihre gegenseitigen Beziehungen zu erklären? Die genaue Sektion ergibt hier, daß der hyperplastische Thymus nicht die einzige körperliche Anomalie ist. Strumöse Vergrößerung der Schilddrüse, hypoplastische Entwicklung des Nebennierenmarks, unterwertige Ausbildung der Geschlechtsdrüsen finden sich mit dem großen Thymus vergesellschaftet; auch läßt der miteinhergehende Befund sonstiger Abweichungen von der normalen, vollwertigen Körperverfassung die Annahme zu, daß die Veränderungen insgesamt auf Boden einer minderwertigen Anlage, die BARTEL als Status hypoplasticus bezeichnet hat, ihre Entwicklung genommen haben. Hier ist also die Thymushyperplasie als Teilerscheinung einer konstitutionellen Abwegigkeit zu betrachten. Die überreichliche Entwicklung des lymphatischen Gewebes bei diesen Individuen erscheint jedoch auch hier als sekundärer Zustand und als Folge teils einer übermächtigen Thymusauswirkung, teils sonstiger im dyshormonischen Organismus besonders wirksamer „Reize“. Über die Natur dieser Reize wissen wir vorläufig nur, daß sie von Stoffwechselforgängen und resorptiven Leistungen im Gewebe weitgehend abhängig sind. Es steht nichts im Wege, den plötzlichen Tod derartiger Menschen mit Status thymico-lymphaticus als einen durch die Wirkung der hyperplastischen Thymusdrüse toxisch bedingten Herztod anzusprechen.

SCHRIDDE hat neuerdings auf Grund einer größeren Zahl (36) von plötzlich durch elektrischen Schwachstrom von 220 Volt getöteten Männern der von ihm angenommenen „thymischen Konstitution“ eine breitere Unterlage zu geben versucht. Es fand sich in allen Fällen eine mehr oder minder vergrößerte Thymusdrüse (Durchschnittsgewicht 39 g gegenüber dem von dem Forscher angenommenen normalen von 25 g) mit Hyperplasie des Marks, mit auffällig großen und stets verfetteten Hassalschen Körperchen, beträchtlicher Milzvergrößerung mit sehr zahlreichen und hyperplastischen Follikeln, Hyperplasie der Zungenbalgdrüsen, Gaumenmandeln, auch des übrigen lymphatischen Gewebes, der Lymphfollikel im Darm, der Lymphdrüsen in einer im Einzelfall wechselnden Lokalisation. Außerdem war eine embryonale Lappung der Nieren, embryonale, trichterförmige Gestalt des Wurmfortsatzes (eine mäßige Erweiterung und Verdickung der linken Herzkammer mit Endokardfibrose im Gebiet der Aortenausflußbahn) als regelmäßiger Befund zu erheben. Als äußerlich in die Erscheinung tretende Besonderheiten konnten stets Hochwuchs mit Überwiegen der Unterlänge über die Oberlänge, kurzer breiter Hals, zarte, blasse, durch ihre Haararmut sich auszeichnende Haut, schütterere oder ganz fehlende Bart- und Axillarbehaarung festgestellt werden. Ferner fand sich ein besonderes hetero-, zum Teil intersexuelles Verhalten der Schambehaarung, wobei hier die Haare dicht, kurz und kraus entwickelt waren. Der Panniculus adiposus war abnorm reichlich entwickelt; seine Lokalisation wies eine mehr oder weniger hetero- und intersexuelle Verteilung auf und erinnerte in besonders ausgeprägten Fällen an die Fettgewebsverteilung bei den Kastraten. Über die Befunde an den übrigen innersekretorischen Drüsen des Körpers wird keine Mitteilung gemacht. Immerhin läßt sich auf Grund des Mitgeteilten sagen, daß die gefundenen Veränderungen nicht außerhalb des Rahmens des Status hypoplasticus BARTEL fallen, und es dürfte einleuchten, daß von den gefundenen Besonderheiten doch nur ein Teil, eben die Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, in Beziehung mit dem hyperplastischen Thymus zu bringen sind. Die anderen sind eben nur der Ausdruck der allgemeinen Dysharmonie, in der der hyperplastische Thymus nur besonders hervortritt. Nur in dem Sinn kann die Berechtigung der Bezeichnung „thymische Konstitution“ anerkannt werden.

Thymushyperplasien bei Veränderungen der übrigen innersekretorischen Drüsen. Es vollzieht sich hierbei die Vergrößerung des Organs entsprechend seiner Stellung im innersekretorischen System teils unter dem Einfluß des Wegfalls thymushemmender Faktoren, teils ist sie durch eine Verstärkung thymusfördernder Momente bedingt. Als antagonistische, dem Thymus entgegenwirkende Drüsen im innersekretorischen System können Nebenniere und Geschlechtsdrüsen, als synergische, fördernde die Schilddrüse gelten.

Die von WIESEL zuerst festgestellte, von einer großen Reihe von Autoren (HART, BARTEL, RÖSSLE u. a.) bestätigte Thymushyperplasie bei

hypoplastischer Entwicklung des chromaffinen Systems und bei Morbus Addison mit mehr oder weniger vorgeschrittener Zerstörung des chromaffinen Gewebes findet in einem Wegfall der die Thymuswirkung hemmenden Nebennierenmarkprodukte ihre Erklärung. Der Thymus erhält bei Schwinden des herz- und gefäßtonisierenden Adrenalins das Übergewicht, so daß ein Hypotonus die Folge ist.

Über den Befund hyperplastischer Thymen bei Morbus Addison existieren Berichte von SCHRIDDE, HART und KAHN. Der erstere fand bei einem 32 g schweren Thymus eines 9jährigen Kranken eine Markhyperplasie mit wenig Hassalschen Körperchen und Rindenhypoplasie. HART sah in seinen Fällen ein wechselndes Verhalten, bald den Bau des normalen kindlichen Thymus, bald eine Mark- bald Rindenhypoplasie. KAHN fand bei einem 14jährigen Knaben mit käsig-schwieleriger Tuberkulose beider Nebennieren die Thymusläppchen lymphozytenreich; ihre Zeichnung war infolge Vordringens von Lymphozyten in das umgebende Fettgewebe etwas undeutlich. Hassalsche Körperchen waren ganz wenig vorhanden; nur einige waren noch gut erhalten. Der Forscher faßt die Bilder im Sinne eines schon in Rückbildung begriffenen, wieder aktivierten Thymus auf. Weitere Beobachtungen stammen von NEUMANN, PULAWSKI, LANGMEAD, LOEWY, BRIETZ u. a. (Lit. s. bei HART). Das histologische Verhalten des großen Thymus wechselte auch hier. Mit der HAMMARschen Methode angestellte Untersuchungen über die histologischen Verhältnisse des hyperplastischen Thymus bei starker Rückbildung des chromaffinen Systems liegen bisher nicht vor.

Thymushyperplasien bei pathologischen Veränderungen der Geschlechtsdrüsen. Sie finden in einem Ausfall der thymushemmenden Wirkung dieser Organe ihre Erklärung. Wir kennen sie aus Tierexperimenten. So wiesen kastrierte junge Kaninchen und Meerschweinchen Gewichtszunahmen des Thymus und Verzögerung der Altersinvolution auf (CALZOLARI, SOLI, GOODAL, HENDERSON, HERMANN). Dieselben Ergebnisse zeitigten die Versuche GETTINS an Kaninchen, die vor der Geschlechtsreife (Alter von 4 Monaten) kastriert, teils vor teils nach ihr getötet wurden. Bei den ersteren war kein Einfluß der Kastration auf den Thymus nachweisbar, bei den letzteren waren die Gewichte erhöht. Es fand sich eine auffallende Verzögerung der Altersrückbildung; besonders die Rinde war lymphozytenreich. TANDLER und GROSZ sahen bei früh kastrierten Rehböcken, Ziegen und Hunden eine Subinvolution des Thymus; auch machen die Forscher die Angabe, daß bei Individuen mit hypoplastischen Hoden oder Eierstöcken der Thymus länger erhalten bleibt als bei normalen; dasselbe ist nach den Genannten an menschlichen Kastraten und Eunuchoiden der Fall. HAMMAR hat einen hyperplastischen Thymus nach Spätkastration bei einer 51jährigen Frau mit seiner Methode untersucht; es fand sich eine übernormale Parenchymmenge mit Vermehrung sowohl der Rinde- wie des Marks; dabei überwog das Mark. Der Rindenmarkindex war somit ein unternormaler. Die Hassalschen Körperchen waren in übermäßiger Menge vorhanden.

Zahlreich sind die Beobachtungen hyperplastischer Thymen im Verein mit vergrößerten Schilddrüsen. Schon bei Neugeborenen mit Struma congenita wird das Organ hyperplastisch gefunden (WEGELIN, MATTI, HEDINGER, SCHIRMER), ebenso bei gewöhnlichen Kröpfen (KLOSE, v. HABERER, BIRCHER). Nach HART und RÖSSLE soll es sich hier möglicherweise um ein Vorstadium von Basedowkrankung handeln, das klinisch keine Erscheinungen macht. Klar ist der Einblick in das ursächliche Zustandekommen der Thymusvergrößerung nicht. Man hat eine funktionelle, kompensatorisch bedingte Ver-

mehrung des Thymusparenchyms angenommen, da beide Drüsen im innersekretorischen System Teilfunktionen gemeinsam haben. Möglicherweise spielen auch spezifische, thymusanregende Einflüsse der vergrößerten Schilddrüse eine Rolle (UTTERSTRÖM, COURRIER). HAMMAR fand in einem Fall, den er mit seiner Methode untersuchte — 54jährige Frau mit 7 g schwerem Thymus —, eine für das Alter große Parenchymmenge, vermehrte Rinde und übernormale Anzahl von Hassalschen Körperchen. Diese Veränderungen stimmen mit denen in Basedowthymen überein und sprechen im Sinn einer vermehrten Funktion.

Die Hyperplasie des Thymus bei Morbus Basedow ist, seitdem CAPELLE auf Grund der bisher in der Literatur vorhandenen Einzelbeobachtungen ihr Vorkommen in 79% aller Fälle hat feststellen können, in den Mittelpunkt des ganzen Krankheitsbildes gerückt. Es hat sich zeigen lassen, daß eine große Anzahl der krankhaften Erscheinungen, wie die Störung der Herzfunktion, die Tachykardie, die in den schweren nervösen Aufregungszuständen zutage tretende, ungünstige Beeinflussung des Zentralnervensystems, die Myasthenie, die Blutlymphozytose, die häufig zu beobachtende Hyperplasie des lymphatischen Apparats auf die Wirkung des hyperplastischen Thymus zurückzuführen ist. Besonders HART sieht in dem Thymus das für die Entstehung des Basedow wesentliche Organ und vertritt den Standpunkt, daß der plötzliche Tod der Erkrankten durch die Wirkung abnormer, giftiger, das Herz verderblich beeinflussender Produkte des veränderten Thymus zustande kommt. Die Basedow-erkrankung erscheint so als

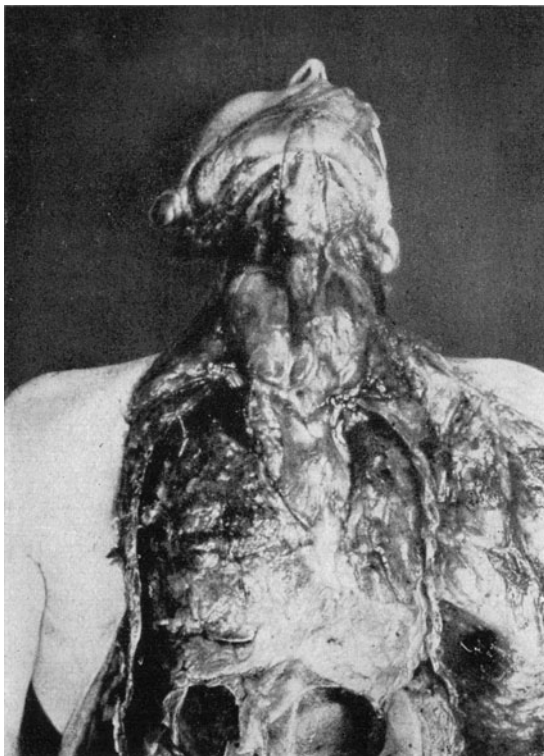


Abb. 18. Thymushyperplasie bei Morbus Basedow. (52jährige Frau.)

konstitutionell, auf dem Boden einer degenerativen Körperverfassung entstanden. Diese zuerst von CHVOSTEK ausgesprochene Anschauung ist wohl allgemein anerkannt. Die anormale Konstitution spiegelt sich in der Störung der innersekretorischen Drüsen, und der hyperplastische Thymus ist die Teilerscheinung und ihr besonderer, vor den anderen Drüsen in seiner Wirkung erkennbarer Ausdruck. Über die ursächlichen Beziehungen zwischen Thymushyperplasie und Kropfbildung bei Basedow wissen wir nichts Sicheres. Man hat hier an eine gegenseitige ausgleichende Wirkung (v. GIERKE), etwa daß der Thymus thyreotoxische Stoffe unschädlich machen soll (HART), auch an einen funktionellen Parallelismus (RÖSSLE) gedacht. Über diese chemisch-hormonalen Beeinflussungen hinaus wird auch der engen nervösen Verbindung zwischen Schilddrüse und Thymus, die

BRAEUCKER nachgewiesen hat, eine Bedeutung zukommen (s. auch KLOSE und HELLOWIG).

Über den histologischen Bau des Thymus bei Morbus Basedow sind wir besonders durch HAMMAR und HART belehrt worden. Nachdem unter dem Vorgang von SCHRIDDE und KLOSE als das Charakteristische des Basedowthymus eine Hyperplasie des Marks mit Verminderung der Rinde angesehen worden war, und auch HART für einen Teil der von ihm untersuchten Fälle eine solche angenommen und sie im Sinne einer Steigerung der innersekretorischen Markfunktion gedeutet hatte, hat HAMMAR auf Grund der Untersuchung einer großen Zahl von Thymen Basedowkranker mit seiner Methode diese Markhyperplasie nicht bestätigen können. Unter dem Material waren übergroße wie verhältnismäßig kleine Drüsen vorhanden. Die übergroßen Drüsen fanden sich in 71,4% des Gesamtmaterials; der Tod war größtenteils postoperativ, z. T. an interkurrenten Krankheiten erfolgt. Normal und unternormal große Drüsen fanden sich in 28,6% des Materials. Ganz akute Fälle fehlten hier; der kürzeste Verlauf der Krankheit betrug etwa 1 Jahr. Bei den übergroßen Drüsen fand sich regelmäßig eine übernormale Menge der Rinde, häufig auch des Marks. Die Gesamtmenge der Hassalschen Körperchen war übernormal; dabei fehlten die Hassalschen Körperchen über 300 μ Durchmesser und solche mit Verkalkung in der Regel gänzlich. Bei den Thymusdrüsen mit normalen und unternormalen Parenchymwerten waren in der Mehrzahl der Fälle die gefundenen Mengenverhältnisse unternormal. Mitunter war die Markmenge noch überwertig, die Rindenmenge allein verringert. HAMMAR hält es für wahrscheinlich, daß derartige Befunde zu der Annahme einer Markhyperplasie bei Basedow geführt haben. In bezug auf die Menge der Hassalschen Körperchen zeigten die Drüsen ähnliche Verhältnisse wie die überwertigen Basedowthymen. In einigen Fällen war ihre absolute Menge übernormal, z. T. lag sie innerhalb der Grenzen des Normalen; die relative Menge war in allen Fällen hoch, fast durchweg übernormal. Auch in bezug auf die Beschaffenheit der Hassalschen Körperchen trat eine Übereinstimmung mit den überwertigen Basedowthymen durchgehend hervor. Die vorhandenen Körperchen waren auch hier überwiegend klein, während größere Formen und auch verkalkte Körperchen fehlten. HAMMAR erklärt die histologischen Unterschiede zwischen den Drüsen mit normalen und unternormalen Parenchymwerten und den überwertigen mit der Annahme, daß im hyperplastischen Basedoworgan eine mehr oder weniger tiefgreifende akzidentelle Involution stattgefunden, und diese die Verhältnisse sekundär umgestaltet habe. HAMMAR stellt sich hiermit auf den auch von anderen Forschern (KLOSE, HART, s. hier, 1923, auch Lit.) vertretenen Standpunkt, daß eine akzidentelle Involution des hyperplastischen Basedowthymus eintreten kann; als ursächlichen Faktor hierfür lehnt er die Basedowkachexie ab, weil die kachektischen seiner Fälle noch überwertige Thymen besaßen. Bei der raschen Reaktionsfähigkeit des Thymus auf Änderungen des Ernährungszustands des Körpers hätten aber bei dem längeren Bestand der Abmagerung hier schon Erscheinungen der akzidentellen Involution sichtbar sein müssen. Den Grund, warum nicht bei allen kachektischen Fällen der Krankheit akzidentell involvierte Drüsen gefunden werden, sieht HAMMAR in der übermächtigen thymuserregenden Wirkung der „Basedownoxe“. Nur unter besonderen, noch unbekanntem Umständen könnten die thymushemmenden hinter der thymuserregenden Basedownoxe zurückstehenden Faktoren durch hinzutretende parenchymreduzierende Einflüsse so verstärkt werden, daß ihre Wirkung im Bau des hyperplastischen Organs zum Ausdruck kommt.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Verhältnisse beim Basedowthymus nicht einheitlich und recht verwickelt sind. Dieser Eindruck wird noch ver-

stärkt durch die sonst in der Literatur (s. bei HART 1923) sich findenden Beobachtungen, bei denen teils eine isolierte Rinden- teils Markhyperplasie, teils Mischungen beider, teils akzidentelle Involution festgestellt worden ist. Es scheint somit jeder Einzelfall verschieden, und möglicherweise findet dieses unterschiedliche Verhalten darin seine Erklärung, daß eben in jedem Einzelfall der Grad der konstitutionellen Abwegigkeit und der sekundären Beeinflussungen wechselt (HART).

Einen wegen der Mitbeteiligung des Thymus bemerkenswerten Fall von Altersbasedow haben KLOSE und HELLWIG beschrieben. Bei einer 67jährigen hatte seit dem 14. Lebensjahr ein Kropf bestanden. Mit dem 45. Jahr war er unter dem Miteinhergehen von Basedowerscheinungen stark gewachsen. Im 67. Jahr wegen Verschlimmerung der Herzbeschwerden, der Schweiß- und Abnahme des Körpergewichts Strumektomie. Tod kurz nach der Operation. Bei der Sektion fand sich (neben der fibrös-nodösen Struma) ein etwa faustgroßer Thymus mit völlig erhaltener Läppchenzeichnung, Hyperplasie des Marks und Vermehrung der Hassalschen Körperchen, ohne jede Reduktion der Rinde.

Auch bei Akromegalie ist in einigen Fällen ein abnorm großer Thymus gefunden worden. Es ist wahrscheinlich, daß hier ebenfalls die abnorme Konstellation der inkretorischen Drüsen als die Grundlage anzusehen ist, auf der die Organvergrößerung zustande kommt. Wir wissen vorläufig darüber nichts weiter.

BERGSTRAND hat in 2 Fällen Thymushyperplasie mit Epithelkörperchenvergrößerung vergesellschaftet beobachtet. Auch hierfür ist eine Erklärung vorläufig nicht zu geben.

Die Beobachtung hyperplastischer Thymen bei Fällen von Myasthenia gravis pseudoparalytica geht auf WEIGERT zurück. Dieser beschrieb ein „Thymussarkom“ bei Myasthenie mit intramuskulären Zellherden, die im Bau Thymusgewebe glichen und als Metastasen angesprochen wurden. Die nach WEIGERT zur Veröffentlichung gekommenen Fälle (Lit. s. bei WIESEL) wiesen zum größten Teil Thymusveränderungen auf, ohne daß über die Art der Thymusbefunde sowie der „Metastasen“ ein sicheres Urteil gewonnen wurde, und die klinisch in die Erscheinung tretenden schweren Ermüdungssymptome mit dem Thymus in engere Beziehung gebracht wurden. HART hat dann an der Hand zweier Fälle die Frage wieder erneut aufgegriffen. Im ersten Fall — 30jähriges Mädchen — zeigte der Thymus die Größe eines vollentwickelten Organs ohne Zeichen einer pathologischen oder Altersrückbildung, und das Parenchym zeigte eine Struktur, die dem kindlichen Thymus entsprach. Im 2. Fall — es handelte sich um einen Rekruten, der an einer schnell verlaufenden Myasthenie verstorben war — fand sich eine derbe tumorartige Vergrößerung des Thymus — 5:4:4 cm — mit Aufbau aus einem teils derb fibrösen und knorpelhaften, teils weicheren Balkenwerk mit eingelagerter weicher, zum Teil frischer und älter durchbluteter „Gewebsmasse“. Nur im oberen Pol des vergrößerten Thymus und in einzelnen Stellen der Randteile des unteren Thymusabschnittes war mikroskopisch noch gut erkennbares Thymusgewebe vorhanden; dabei waren die Läppchen klein, ohne Rindenmarkunterschied und enthielten wenige, zum Teil schollig entartete und verkalkte Hassalsche Körperchen. Um die verkleinerten Läppchen herum war derbes hyalines Bindegewebe mit Gruppen von Fettzellen vorhanden. Die Gewebsmasse im Innern des Balkenwerks ließ jede besondere Struktur vermissen; sie bestand aus dicht beieinander gelegenen Zellen von zweierlei Form, Lymphozyten und Epithelzellen, die z. T. Fett enthielten. Hassalsche Körperchen waren in geringer Anzahl vorhanden; die größeren zeigten scholligen Zerfall. Mitunter lagen noch dichte Lymphozytenanhäufungen, von einem Kranz von Epithelzellen umscheidet, in dem Gewebe. In der Zellmasse und in den bindegewebigen Septen, die häufig hyaline Entartung aufwiesen,

fanden sich reichlich ältere und frischere Blutungen, zum Teil hatten die Epithelzellen Blutpigment phagozytiert. Es waren also in dem tumorartig veränderten Thymus die beiden Komponenten des normalen Thymusparenchyms — Epithelzellen und Lymphozyten — vorhanden, und HART bezeichnet den Befund als eine besondere Form der Hyperplasie, die jedoch nicht als Neoplasma angesprochen werden darf. Er denkt sie sich auf dem Boden wiederholter reparatorischer Wucherungsprozesse, die durch irgendwelche nicht näher bestimmbare Schädigungen ausgelöst worden seien, zustande gekommen; dabei scheint ihm angesichts der durch die Massigkeit des vorhandenen Gewebes erwiesenen Regenerationsenergie die Annahme gerechtfertigt, daß der Thymus subinvolviert oder hyperplastisch war, ehe Störungen sich geltend machten, weil ein bereits altersatrophischer Thymus nicht mehr wegen seiner geringen Wucherungskraft derartig lebhaft Wucherungen hätte zeitigen können.

Diese Annahme trifft für alle Fälle der Erkrankung, soweit dabei der Thymus vergrößert gefunden wurde (Lit. s. MARKELOFF, PULAY), zu.

In der Skelettmuskulatur finden sich bei der Myasthenie neben degenerativen Faserveränderungen perivaskulär angeordnete Lymphozytenansammlungen.

Stehen wir auf dem Standpunkt, daß die Myasthenie wie der Morbus Basedow auf der Grundlage einer konstitutionell gegebenen Störung des gesamten innersekretorischen Systems sich entwickelt (MARKELOFF, TOBIAS), und daß in beiden Krankheiten der große Thymus als Zeichen einer solchen anzusehen ist, so steht der Annahme, daß die Muskelherde in Abhängigkeit von der lymphoexzitorischen Wirkung des vergrößerten Thymus entstanden sind, nichts im Wege. Die entsprechenden Befunde liegen in den lymphozytären Muskelfiltraten bei Morbus Basedow und denen in Skelett- und Herzmuskulatur bei Kindern mit großem Thymus und plötzlichem Tod (CEELEN u. a. s. o.) vor. Offen muß nur die Frage bleiben, ob die Infiltrate autochthon oder durch Siedelung auf dem Weg über die Blutlymphozytose entstehen. Wenn auch nach unseren sonstigen Kenntnissen das erstere als das Wahrscheinlichere anzunehmen ist, so ist Sicheres darüber zur Zeit nicht bekannt.

Jedenfalls dürfte an der zentralen Stellung des hyperplastischen Thymus im Krankheitsbild der Myasthenie nach der Feststellung, daß durch Exstirpation des Organs die Myasthenie zur Heilung kommen kann, wie das in einer von SAUERBRUCH operierten, von SCHUMACHER und ROTH veröffentlichten Beobachtung der Fall war, nicht zu zweifeln sein. Nach der Thymektomie schwand hier die Lymphozytose des Blutes vollkommen; der Wegfall der lymphoexzitorischen Wirkung des Thymus trat somit offensichtlich zutage.

Veränderungen des Thymus bei Leukämie.

Die Mitbeteiligung des Thymus bei Leukämie hat VIRCHOW bereits erwähnt. Er fand den Thymus bei erwachsenen Leukämikern erhalten und ganz ungewöhnlich stark vergrößert (— 134 g schwer). Auch von ORTH wird die Beteiligung der Thymusdrüse bei der Leukämie, besonders bei Kindern, hervorgehoben. ORTH nennt die Vergrößerung des Thymus, welche durch die leukämische Infiltration hervorgerufen wird, Lymphadenoma thymicum. Nachdem man gelernt hatte, die beiden Formen der lymphatischen und myeloischen Leukämie auseinanderzuhalten, mehrten sich die Fälle von Vergrößerung des Organs bei lymphatischer Leukämie (z. B. POENSGEN). CEELEN und RABINOWITSCH stellen neben der lymphatischen und myeloischen Leukämie noch die besondere Form der thymischen (lymphatischen) Leukämie auf, die von dem Thymus ausgeht oder

wenigstens das Organ besonders hochgradig betrifft. Sie erwähnen einen Fall bei einem 25jährigen Mann, der mit der Diagnose: Mediastinaltumor, Kompression der Luftröhre: ins Krankenhaus aufgenommen wurde, und bei dem in den Wochen vor dem Tod eine anfangs mäßige, später rapide Zunahme der Lymphozyten des Bluts beobachtet wurde, so daß erst nach einiger Zeit die Diagnose „lymphatische Leukämie“ gestellt werden konnte. Die Sektion ergab eine gewaltig vergrößerte Thymusdrüse mit starker Hyperplasie der Mediastinal- und Supraklavikulardrüsen, Knoten in beiden Nieren und im Knochenmark. Mikroskopisch fand sich eine typische lymphatische Leukämie. Außerdem untersuchten sie ein 11jähriges Kind mit der fraglichen Diagnose:

Lymphosarkom des Mediastinums oder lymphatische Leukämie: bei dem ein ähnlicher anatomischer Befund erhoben werden konnte. Auch hier stand die geschwulstartige Vergrößerung der Thymusdrüse im Vordergrund. In den übrigen Organen fanden sich die Veränderungen der lymphatischen Leukämie. Auch die sonstigen Beobachtungen in der Literatur lassen die Hervorhebung einer besonderen thymischen Form der Leukämie, welche unter dem klinischen Bild einer rasch wachsenden Mediastinalgeschwulst verlaufen kann, gerechtfertigt erscheinen. Auch Verf. beobachtete einen derartigen Fall bei einem 18jährigen Mann, bei dem neben beträchtlicher leukämischer Vergrößerung der Lymphdrüsen und Milz, lymphämischen Infiltraten der Leber, Nieren und Hoden das ganze vordere Mediastinum mit Einschluß des Thymuslagers durch eine tumorähnliche Infiltration in eine etwa 6 cm dicke Platte umgewandelt war. Nach oben setzte sich die Infiltration bis in die Jugulargegend fort. Die großen Venen der oberen Thoraxapertur waren von dem tumorhaft infiltrierten Gewebe wie ummauert. Mikroskopisch fand sich im vorderen Mediastinum in der Thymusgegend eine diffuse lymphozytäre Infiltration. Zwischen den Lymphozyten fanden sich ganz vereinzelt noch größere platte (epitheliale?) Zellen. Hassalsche Körperchen waren nicht aufzufinden. In anderen Fällen sind innerhalb der leukämischen Infiltrate noch Hassalsche Körperchen vereinzelt beobachtet worden (POENSGEN). Neben Fällen wie den erwähnten gibt es solche, in denen der Thymus nicht nur vollkommen von Infiltraten frei bleibt, sondern im Gegenteil akzidentell involviert (SCHRIDDE, HAMMAR).

Auch bei Chlorom und Pseudoleukämie (aleukämischer Lymphadenose) kommen in seltenen Fällen tumorhafte Infiltrationen des Thymus vor (KAUFMANN, DOCK, FISCHER, BRIGIDI und PICCOLI). Die ebenfalls seltenen

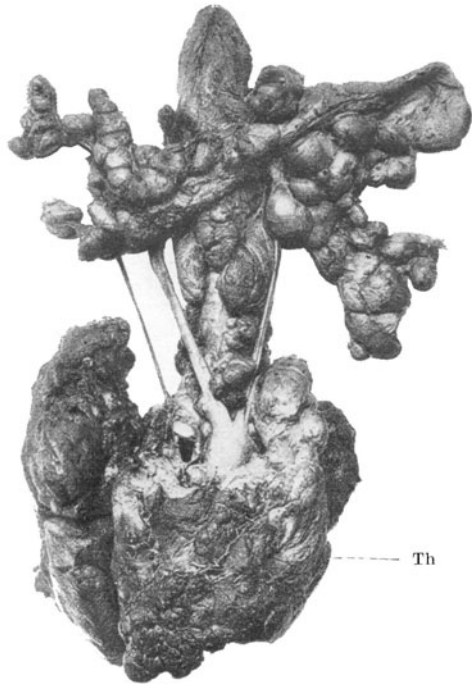


Abb. 19. Vergrößerung des Thymus bei Pseudoleukämie (aleukämischer Lymphadenose). 29jährige Frau. Th Thymus. (Nach BRIGIDI und PICCOLI.)

Infiltrationen des Thymus bei myeloischer Leukämie sind, abgesehen von dem geringeren Grad der Wucherungen, durch die Art der infiltrierenden Zellen von denen bei lymphatischer Leukämie leicht zu unterscheiden.

Geschwülste.

Entsprechend der Lage des Thymus nehmen die aus dem Organ entstehenden Geschwülste ihre Entwicklung in das Gewebe des oberen Mittelfells hinein, und so ist die Symptomatologie der Thymusgeschwülste die der Mediastinaltumoren im allgemeinen. Es wird, im Einzelfall je nach der Schnelligkeit der Geschwulstvergrößerung und der Form des Brustkorbes verschieden, die Druckwirkung im Mittelfell in einer Beeinträchtigung der Nachbarorgane, Luftröhre, große Gefäße, Nerven (Vagus, Sympathikus und Phrenikus) sich bemerkbar machen. Es existieren allerdings in der Literatur eine Anzahl Fälle, wo trotz beträchtlicher geschwulstmäßiger Vergrößerung des Organs eine stärkere Druckwirkung mit Husten, Auswurf, Asthma, Dyspnoe, Stauungserscheinungen mit Ausbildung eines kollateralen venösen Kreislaufs bei dem behinderten Blutabfluß in der Cava superior fehlte. Besondere auf eine geschwulstmäßige Erkrankung des Thymus hinweisende Symptome, basedowisches Krankheitsbild, Adynamie, Genitalhypoplasie, sind anscheinend recht selten (KLOSE, LEBSCHÉ); sie können teils in einer funktionellen Tätigkeit des thymogenen Geschwulstgewebes, teils in den korrelativen Veränderungen der übrigen innersekretorischen Drüsen begründet sein. Von klinischer Seite ist auf das verhältnismäßig langsame Wachstum der Thymusgeschwülste, ihre Neigung zu Fernmetastasenbildung, wobei Leber, Niere, Pankreas bevorzugt sein sollen, als besonderes Kennzeichen hingewiesen worden. Das Unbestimmte dieser Dinge liegt auf der Hand.

So wird sich die Diagnose auf eine thymogene Geschwulst stets nur vermutungsweise stellen lassen und dabei in der genauen Berücksichtigung der Lage und Form, die außer durch Perkussion auch noch durch Röntgenstrahlen kontrolliert werden muß, ihre Stütze finden. Auch dem pathologischen Anatomen kann die sichere Diagnose, ob eine Geschwulst im oberen vorderen Mittelfell vom Thymus ihren Ausgang genommen hat, mitunter Schwierigkeiten machen. Für ihn ist neben der Form und Lage noch der gewebliche Aufbau der Neubildung maßgebend. Dabei ist selbst beim Befund thymustypischer Strukturen, epitheliales Retikulum mit Lymphozyteneinlagerung, Läppchen mit Rindenmarkeinteilung, Hassalsche Körperchen, immer in Betracht zu ziehen, daß auch nichtthymogene Geschwülste des vorderen Mediastinums bei regionärer Ausbreitung und infiltrierendem Wachstum Thymusgewebe in sich einschließen können. Bei Karzinomen, die von der epithelialen Thymusanlage ihre Entstehung nehmen, kann für die Diagnose der thymogenen Herkunft der Befund von den Hassalschen Körperchen ähnlichen konzentrisch geschichteten Zellen bestimmend sein. Man kann sie als den Hassalschen Körperchen vergleichbare funktionelle Weiterbildungen der krebsigen Epithelien ansehen.

Da die Zahl der Gewebe, von denen außer dem Thymus im oberen vorderen Mittelfell Geschwülste entstehen können, sich auf das Bindegewebe, auf die Lymphdrüsen und eventuelle Reste von Schlundspaltenepithel beschränkt, wird im Einzelfall die Diagnose „Thymusgeschwulst oder nicht“ zum mindesten bis zu einem hohen Wahrscheinlichkeitsgrad sich stellen lassen, um so mehr, als in den von den Lymphdrüsen ausgehenden Geschwülsten sich doch häufig noch für Lymphdrüsen typisches Gewebe, Sinus und auch anthrakotisches Pigment auffinden lassen, und die von Schlundspaltenresten sich entwickelnden

Geschwülste als solche zystischer, epidermoidaler Art oder als branchiogene Karzinome nach Lagerung und Aufbau sich doch von den am Ort des Thymus selbst entstandenen unterscheiden lassen.

Entsprechend dem Aufbau des Thymus aus Geweben von histogenetisch verschiedener Herkunft, aus dem epithelialen Retikulum und den mit diesen zwar funktionell innig vereinigten, aber nicht kongenialen Lymphozyten können von dem Thymus epitheliale und mesenchymale, lymphoidgebaute Geschwülste ihren Ursprung nehmen. Dazu kommen die Geschwülste, die von dem interlobulären Bindegewebe sich entwickeln. Die gutartigen Thymusgeschwülste stehen an Zahl weit hinter den bösartigen zurück. Unter den letzteren sind die lymphoplastischen Sarkome am häufigsten. Nach RUBASCHOW kommen 19 lymphoplastische Sarkome auf 11 andersartige, d. s. 58%. Der Streit über die histogenetische Natur der Thymuslymphozyten — kleine Thymusrindenzellen — hat auch für die Auffassung der Thymusgeschwülste prinzipielle Bedeutung. Für diejenigen, welche ihre epitheliale Genese vertreten, sind folgerichtig die Geschwülste mit Aufbau aus den kleinen lymphozytenähnlichen Zellen epitheliale. SCHRIDDE schlägt vor, bei der Nomenklatur die histogenetische Frage auszuschalten und die Geschwülste „bösartige Thymusgeschwülste“ zu bezeichnen. SIMMONDS nennt sie im Anschluß an eine von GRANDHOMME in etwas anderem Sinn gebrauchte Bezeichnung „Thymome“. Bei der unseres Erachtens einwandfrei festgestellten Natur der Thymusrindenzellen als Lymphozyten halten wir diese über den histologischen Aufbau der Geschwülste nichts aussagende Bezeichnung für entbehrlich. Die aus einer geschwulstmäßigen Proliferation der Thymuslymphozyten ableitbaren, infiltrierend wachsenden, lymphadenoid gebauten Thymusgeschwülste sind als solche mesenchymaler Genese lymphoplastische Sarkome.

Die Literatur über die gutartigen Bidesubstanzgeschwülste des Thymus ist gering. Ein Fibrom des Thymus hat LANGE beschrieben. Es bildete bei einem 10jährigen Knaben im vorderen Mediastinum einen in Form und Lage dem Thymus entsprechenden platten, derben Tumor, der mit dem Perikard verwachsen war. Ein Myxom des Thymus beobachtete WINOGRADOW bei einem 1 Monat alten Knaben. Hier hatte eine weiche, 132 g schwere, 10:8:6 cm messende, kapsulierte Geschwulst aus myxomatöser Substanz das Herz, die großen Gefäße, Trachea und Lungen komprimiert; in der Geschwulst fanden sich noch Inseln von intaktem Thymusgewebe.

Lipome des Thymus erwähnen HENNIG und MÜNCHMAYER. Die Fälle sind hinsichtlich ihrer Natur als echte Geschwülste nicht einwandfrei, da es sich bei diesen aus älterer Zeit stammenden Beobachtungen um hyperplastische Fettgewebswucherungen bei allgemeiner Polysarcie gehandelt haben kann. J. LANGE beschreibt ein mannskopfgroßes, vom rechten Thymuslappen ausgegangenes, 1600 g schweres Lipom, das die rechte Lunge nach oben und hinten verdrängt hatte, bei einer 58jährigen Frau. Die Geschwulst zeigte lappigen Bau. Mikroskopisch fanden sich verschieden große, von bindegewebigen Septen umscheidete Fettläppchen, die aus verschieden und zum Teil übermäßig großen Fettzellen aufgebaut waren. An der Übergangsstelle des rechten Thymuslappens in die Geschwulst fanden sich noch Thymusgewebsinseln, die zum größten Teil aus Markgewebe mit eingelagerten Lymphozyten und Hassalschen Körperchen bestanden.

Eine Beobachtung von Lymphangiombildung im Thymus eines 2 $\frac{1}{2}$ -jährigen Kindes stammt von SEIDEL. Hier war das Organ in ein zahlreiche Zysten und Zystchen enthaltendes Gebilde umgewandelt, welches vor der Lufttröhre und den großen Gefäßen gelegen war, bis zum unteren Rand der Schilddrüse

reichte und den oberen und vorderen Teil des Mediastinums ausfüllte. Die Zysten waren voneinander durch verhältnismäßig dünne Scheidewände getrennt und enthielten eiweißreiche Flüssigkeit und verfettete Zellen. Mikroskopisch zeigten die Scheidewände Aufbau aus einem Endothel und Bindegewebe mit eingelagerten Resten lymphatischen Gewebes.

Was sonst an zystischen Tumoren in dem Thymus mit Ausnahme der als Dermoidzysten anzusprechenden Geschwülste — s. u. — beschrieben worden ist, gehört in das Gebiet der auf dem Boden lokaler Entwicklungsstörungen oder chronischer Entzündungen entstandenen Hohlraumbildungen — s. o.

Unter den Sarkomen stehen die lymphoplastischen, Lymphosarkome, an erster Stelle. Hier ist der sichere Nachweis der thymogenen Herkunft schwer. In einigen Fällen ist er durch den Nachweis von Hassalschen Körperchen erbracht (Kasuistik s. bei WIESEL, BRAND, GERLACH). Es sind lymphadenoid-gebaute Geschwülste von infiltrierendem Wachstum mit besonderer Neigung zum Einwachsen in die Venen der oberen Thoraxapertur. Die regionären Drüsen sind in der Regel miterkrankt und zu großen Geschwulstpaketen vergrößert. Ein Übergreifen auf Pleura und Perikard, auch auf die innere Weichteilbedeckung und das Periost des Sternums, kommt dabei zur Beobachtung.

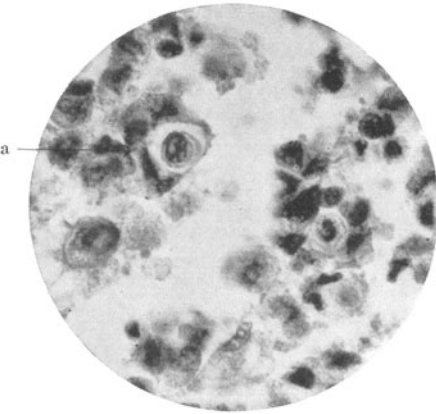


Abb. 20. Konzentrische Schichtung von Epithelzellen in einem Thymuskarzinom (Beobachtung KRAMPF). a „Hassalsches Körperchen“. (Vergr. 500fach.)

Reine Rundzellensarkome sind von LETULLE, JAKOBSSOHN, SHEEN, GRIEFFITHS und SCHÖNBERG beschrieben. Es besteht hier die Möglichkeit, daß Verwechslungen mit lymphoplastischen Sarkomen, deren histologische Abgrenzung gegenüber den ersteren Formen mitunter recht schwierig ist, unterlaufen sind. Es gilt dies auch für einige Fälle von hämorrhagischem

Sarkom, wie sie von HAHN und THOMAS, STEUDENER und FORSTNER beschrieben worden sind. Die Beobachtungen großzelliger Sarkome von HAUSCH und ERDTMANN sind hinsichtlich ihrer thymogenen Herkunft nicht ganz sicher. Über Spindelzellensarkome liegen in der Literatur Beobachtungen von HEDENIUS, DE LA CAMP und neuerdings von SCHÖNBERG und BRAND vor. In den Fällen von DE LA CAMP und SCHÖNBERG fanden sich Hassalsche Körperchen besonders reichlich. Sie zeigten häufig degenerative Veränderungen im Sinne einer Verflüssigung und zystischen Umwandlung. Im Fall BRAND — 28jähriger Mann — waren neben der Geschwulst in dem noch erhaltenen Thymusgewebe Drüsengänge mit zylindrischer Epithelumkleidung als Reste der epithelialen Organanlage vorhanden. Der Fall gewinnt dadurch an Interesse, daß dieser als embryonale Entwicklungsstörung zu deutende Befund es nahe legt, für die Entstehung des Sarkoms die gleiche Grundlage anzunehmen.

Die Kasuistik der Karzinome des Thymus ist nicht groß. Jedoch läßt sich auf Grund der bisher beobachteten Fälle — LETULLE 2, PAVIOT und GEREST 1, THIROLOIX und DÉBRÉT 1, EISENSTEDT 1, RUBASCHOW 1, ORTH 2, LANDGRAF 1, AMBROSINI 1, SIMMONDS 1, KRAMPF 1, SCHMIDTMANN 2, LARGIADÈR 1, SCHULGIN 2, ZAJEWLOSCHIN 1 — eine histologische Klassifizierung derselben in eine kleinzellige und eine flach- und großzellige, epidermisähnliche

Form vornehmen (RUBASCHOW). Vor Verwechslung der ersteren Form mit Sarkom schützt die alveoläre Struktur. SCHMIDTMANN vertritt bei der Beschreibung zweier eigener Beobachtungen von Karzinom den Standpunkt, daß die kleinzelligen Formen von den Retikulumepithelien, die flach- und großzelligen von den Plattenepithelien der Hassalschen Körperchen entstehen sollen, wie wir glauben, mit Unrecht, da bei der doch allgemein üblichen Anschauung über die Karzinomgenese diese aus irgendwie anormalen, jedenfalls jugendlichen, unausdifferenzierten Zellen sich herleiten, und man sich nicht recht vorstellen kann, wie aus den Hassalschen Körperchen, die doch als besondere funktionelle Bildungen des fertigen Thymusgewebes anzusehen sind, Karzinome entstehen sollen.

An Hassalsche Körperchen erinnernde Gebilde wurden in einem Teil der Fälle von Karzinom, siehe z. B. PAVIOT und GEREST, gefunden. Verf. hatte Gelegenheit, sie in einem von KRAMPF beschriebenen Fall von thymogenem Karzinom zu untersuchen. Es handelte sich hierbei stets um wenige Zellen, die zwiebelschalenartig um eine zentral gelegene Zelle gruppiert waren. Die Ähnlichkeit mit kleinen Hassalschen Körperchen war recht weitgehend.

Eine besondere Karzinomform stellt der von KNERINGER und PRIESEL beobachtete Thymustumor dar. Hier fand sich bei einem 71jährigen Mann eine Geschwulst, die in Form und Ausdehnung etwa dem stark vergrößerten Thymus eines Jugendlichen entsprach. Sie bestand teils aus epithelialen Zellverbänden kompakter und synzytial retikulärer Struktur, teils aus Rundzellen vom Typ großer Lymphozyten; die letzteren Zellen traten quantitativ gegenüber den epithelialen Anteilen meist zurück, waren jedoch überall anzutreffen und machten einen wesentlichen, charakteristischen Bestandteil der Geschwulst aus. Die Zusammengehörigkeit der beiden Tumorkomponenten war überall deutlich ausgesprochen. Es ließ sich nachweisen, daß die Lymphozyten von den Blutgefäßen des Stromas aus in das epitheliale Geschwulstgewebe vordrangen. Wo die Lymphozyten vorherrschten, was an mehreren Stellen der Fall war, trat das epitheliale Gerüst in den Hintergrund. Derartige Bezirke besaßen eine weitgehende Ähnlichkeit mit normaler Thymusrinde. Auch kugelartige Epithelschichtungen nach Art der Hassalschen Körperchen fanden sich. Nach dem Befund handelte es sich um eine lymphoepitheliale Geschwulst, *Lymphoepithelioma thymi*, d. h. ein branchiogenes entodermales Karzinom, das von Lymphozyten durchsetzt ist, eine Tumormorphologie, wie sie für die Schlundspaltengegend charakteristisch und vom Verf., zuerst mit typischer Lokalisation in der Gegend der Gaumentonsillen beschrieben worden ist.

Sekundäre Karzinose des Thymus ist sehr selten. BIENERT beschrieb eine Karzinommetastase nach Mammakarzinom.

Weiter kommen in dem Thymus noch Dermoidzysten vor. Es handelt sich um kugelige, mit breiigem Material gefüllte Hohlräume mit bindegewebiger Wandung und deckendem Plattenepithelüberzug, die wegen ihrer geringen Größe — sie werden selten über kirschgroß — während des Lebens keine Erscheinung machen und zufällig bei der Sektion gefunden werden (Beobachtungen von MARCHAND und SIMMONDS). Verf. verfügt über eine eigene Beobachtung



Abb. 21. Dermoid des Thymus (durchschnitten) — bei a — mit breiigem Inhalt und Haaren.

bei einer 31jährigen Frau, die an otogener Sepsis zugrunde gegangen war. Hier fand sich in dem noch deutlich zweilappigen, stark fettdurchwachsenen Thymus von 16 g Gewicht in der unteren Hälfte des linken Lappens eine kirschgroße, mit gelblich breiigem Inhalt und Haaren gefüllte Zyste. Die mikroskopische Untersuchung der Wand ergab Aufbau derselben aus Bindefettgewebe mit großen Talgdrüsen und Haarbälgen mit Haaren und deckendem mehrschichtigem Plattenepithelüberzug. Dieser war jedoch nicht mehr allseitig vorhanden. Über große Strecken der Wand fehlte er, und es fanden sich hier vielkernige

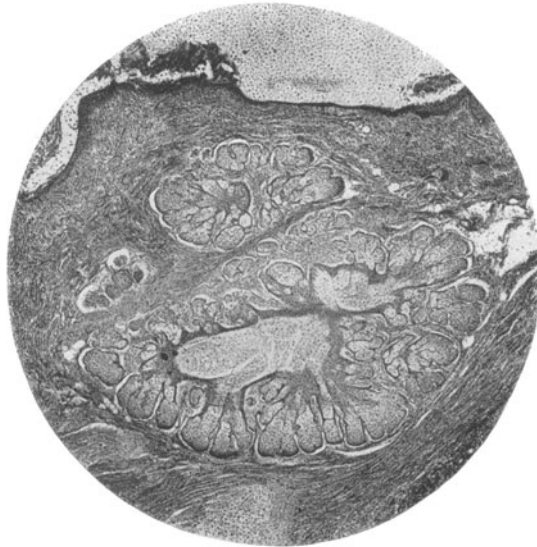


Abb. 22. Stück aus der Wand einer Dermoidzyste des Thymus. Erklärung s. Text.
(Vergr. 25fach.)

Fremdkörperriesenzellen, welche zerfallenen Zellen und hornigem Material angelagert waren. Die Wand war hier auch stark lymphozytär infiltriert und enthielt außerdem Zellen mit Fetttropfchen vom Charakter der Pseudoxanthomzellen.

Literatur.

- ADLER: Virchows Arch. Bd. 214. — ALBRECHT, H.: 85. Vers. dtsch. Naturf. u. Ärzte. Wien 1913. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24, S. 953. 1913. — AMBROSINI: De l'épithéliome de thymus. Thèse de Paris. 1894. — ASCHOFF, L.: Diskussion zum Vortrag H. ALBRECHT. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24, S. 953. 1913. — BARBARA: La fisiopatologia della tiroide et del timo nei rapporti colle infezioni. Milano. 1918. — BÄRENSPRUNG: Dtsch. Zeitschr. f. Med. 1878. S. 302. — BARTEL: Wien. klin. Wochenschr. 1908. S. 783. — Wien. klin. Wochenschr. 1910. 14. — Über Morbidität und Mortalität der Menschen. Leipzig u. Wien. 1911. — BEDNAR: Die Krankheiten der Neugeborenen und Säuglinge. 1852. S. 81, 3. Teil. — BENEKE: Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2026. — BERGSTRAND: Svenska läkaresällskapets handl. (Stockholm) 1919, 401—404. Zit. nach HAMMAR. — BIEN: Anat. Anz. Bd. 29, S. 325. 1906. — BIENERT: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 71. — BIRCHER, E.: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 182. — BIRK: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 14, S. 363. 1918. Münch. med. Wochenschr. 1923. 50. — BISCHOFF: Entwicklungsgeschichte der Säugetiere und der Menschen. Leipzig. 1842, S. 290. Zit. nach FRIEDLEBEN. — BOURNEVILLE: Zit. nach KATZ (s. u.). — BOVERO: Giorn. R. Acad. med. Torino. Anno 62, Vol. 4, p. 171—173.

- BRAEUCKER, W.: Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 69, 1923. — BRAND, O.: Ein Fall von Spindelzellensarkom der Thymus. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 24. — BRIEGER, KITASATO und WASSERMANN: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 12. — BRIGIDI und PICCOLI: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 16, 1894. — CALZOLARI: Arch. ital. de biol. Vol. 30, p. 71, 1898. Zit. nach WIESEL (s. u.). — CAMP, DE LA: Charité Ann. Bd. 27, 1903. — CAPELLE: Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 58, 1908. — CEELLEN: Berlin. klin. Wochenschr. 1916, S. 755. — CEELLEN und RABINOWITSCH: Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 27, S. 1—4. — CHIARI: Zeitschr. f. Heilk. Bd. 15, 1894. — CHRISTELLER: Virchows Arch. Bd. 226. — COHN, H.: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 14, S. 18, 1906. — COOPER, ASTLEY: Anat. of the thymus gland. London, 1832. — COURRIER: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris. Tome 84, p. 226—228. — DEMME: 22. med. Bericht über die Tätigkeit des JENNERSchen Kinderspitals in Bern im Laufe des Jahres 1884, S. 38. — Wien med. Blätter. Bd. 13, S. 164, 1890. — DIETERLE: Virchows Arch. Bd. 184. — DOCK: Americ. journ. of the med. sciences Vol. 2, p. 152, 1893. — DÜRCK: Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 484. — DURANTE: Cpt. rend des séances de la soc. biol. Tome 47, p. 282, 1896. — DWORNITSCHENKO: Viertelsjahrschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. Bd. 14, S. 51, 1897. — EBERLE: Über kongenitale Lues der Thymus. Inaug.-Diss. Zürich, 1904. — EBERTH: Virchows Arch. Bd. 40, 1867. — EBNER: Köllikers Handb. d. Gewebelehre. Bd. 3, S. 337. — EISENSTEDT: Über Krebs des Thymus. Inaug.-Diss. Greifswald, 1902. — ERDHEIM: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 35, S. 366, 1904. — ERDTMANN, O.: Über ein großzelliges Sarkom des Thymus. Inaug.-Diss. Greifswald, 1898. — FAHR: Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1921. — FAHR und KUHLE: Virchows Arch. Bd. 233. — FISCHER: Beitrag zur Pathologie des Thymus. Inaug.-Diss. Berlin, 1906. — FORSTNER: Über ein Sarkom des vorderen Mediastinums. Inaug.-Diss. München, 1893. — FRIEDLEBEN: Die Physiologie der Thymus in Gesundheit und Krankheit. Frankfurt, 1858. — FUJII: Transact. of the Japanese Pathol. soc. Vol. 13, 1923. — FULCI: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24, S. 21, 1913. — Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 37. — Rendic. d. R. Accad. dei Lincei. Vol. 23. Seduta 3. V. 1914. Roma. S. 735. — Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1913, S. 956. — GERLACH, W.: Zeitschr. f. Laryngol., Rhinol. u. ilre Grenzgeb. Bd. 9, 1920. — GETTIN: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 8, 1910. — GETZOWA: Virchows Arch. Bd. 205. — v. GIERKE: Münch. med. Wochenschr. Bd. 54, S. 775, 1907. — GHKA: Etude sur le thymus. Thèse de Paris, 1901. — GOLDNER, J.: Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 104. Compt. rend. hebdom. des séanc. de la soc. de biol. 1923, p. 545, 947. — GOODAL: Journ. of physiol. Vol. 32, 1904. — GRÄPER, L.: Anat. Hefte. Bd. 117, S. 59. — GRANDHOMME: Über Tumoren des vorderen Mediastinums usw. Inaug.-Diss. Heidelberg, 1900. — GROLL: Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 30. — GROSCHUFF: Anat. Anz. Bd. 12, 1896. — Anat. Anz. Bd. 17, 1900. — GRUBER, B. G.: Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Festschr. f. MARTIUS, 1920. — HAHN und THOMAS: Arch. gén. de méd. 1879. — HAMMAR: Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 1, 1914. — Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 13, 1915. — Anat. Anz. Bd. 49, 1916. — Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 104. — Zeitschr. f. Kinderheilk. 1917, S. 15. — Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. Bd. 53, 1917. — Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 4, 1918. — Anat. Hefte Bd. 43, 1911. — Merkel Bonnets Ergeb. 1909, S. 19. — Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 73, 1908. — Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl.-Bd. 91, 1906. — Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 36, S. 506. — Der gegenwärtige Stand der Morphologie und Physiologie des Thymus, 1909. — Anat. Anz. Bd. 27, 1905. — Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 66. — Morphologie of Thymus. Endocrinology. Vol. 5, 5, 6, 1921. — Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 23. — Upsala läkareförenings forhandl. Bd. 27, 3/4. — HAMMAR und HELLMANN: Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2.: Zeitschr. d. Konstitutionslehre. Bd. 8. — HAMMAR und LAGERGÖS: Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 3, 1818. — HARMAN: Journ. of anat. and physiol. Vol. 36, p. 47, 1901. — HAUSCH: Zur Kasuistik der Mediastinaltumoren. Inaug.-Diss. Gießen, 1890. — HART: Zentralbl. f. d. Grenzgeb. zw. Med. u. Chirurg. Bd. 12, 1909. — Virchows Arch. Bd. 207, 210, 214, 217, 220, 224. — Wien. klin. Wochenschr. 1908, S. 31. — Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1920, 23, 24. — Med. Klinik 1913, S. 36, 1915, S. 14. — Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 104. — Die Lehre vom Status thymico-lymphaticus. München, 1923. — Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 20, 1, 1922. — Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 86, (3. Folge Bd. 36), 1917. — HARTMANN, A.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 86, 1. — HEDENIUS: Nord. med. Arch. Vol. 10, 1878. Zit. nach SCHÖNBERG (s. u.). — HEDINGER: Diskussion zum Vortrag ALBRECHT. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 24, S. 953, 1913. — Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 63. — HELLMANN: Zeitschr. f. d. ges. Anat. Abt. 2.: Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 8, 1922. — HENDERSON: Journ. of physiol. Vol. 31, p. 222, 1904. — HENNIG: Wien. med. Blätter Bd. 17, S. 39, 1894. — HERRMANN: Zentralbl. f. Physiol. 1909, 23, Nr. 8. — HOHLFELDT: Thymus. Handb. d. Pathol. d. Kindesalters. Wiesbaden, 1917. — HOSKINS: Americ. journ. of physiol. Vol. 26, 1910. Zit. nach

HAMMAR: Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 104. — HUETER: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 55. — HUTINEL et TIXIER: Maladies du Thymus. Les maladies des enfants par HUTINEL. 1909. Paris. Zit. nach WIESEL (s. u.). — HÝRTL: Onomatologia anatomica. Wien 1880. — JAFFÉ und WIESBADER: Klin. Wochenschr. 1925. S. 493. — JAKOBSON, J.: Zur Diagnose der Mediastinaltumoren. Inaug.-Diss. Berlin. 1896. — JONSON: Arch. f. mikroskop. Anat. 1909. S. 73. — KAHN: Virchows Arch. Bd. 200. — KATZ, ALBERT: Progr. méd. Tome 24, 3. sér. Tome 20/25, p. 386. 1900. — KAUFMANN: Lehrb. d. spez. pathol. Anat. 8. Aufl. — KEIBEL-MALL: Handb. d. Entwicklungsgesch. d. Menschen. Leipzig. Bd. 2. 1910. — KIYONO: Virchows Arch. Bd. 257. — KLOSE: Chirurgie der Thymusdrüse. Neue dtsh. Chirurg. 1912. — Med. Klinik. 1915. S. 47. — Med. Klinik. 1919. 40. — Chirurgie der Thymusdrüse. Handb. d. prakt. Chirurg. v. GARRÉ usw. 5. Aufl. Bd. 2. 1924. bei Enke. — KLOSE und HELLWIG: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 128. — KLOSE und VOGT: Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 69. — KNERINGER, S. und A. PRIESEL: Virchows Arch. Bd. 241. — KUSCYNKI: Virchows Arch. Bd. 239. — KOHN: Merkel-Bonnets Ergebn. Bd. 9. 1899. — Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 44. 1895; Bd. 48. 1897. — KRAMPF, FR.: Ein bösartiger Mediastinaltumor. Inaug.-Diss. München. 1919. ungedruckt. — KÜRSTEINER: Anat. Hefte Bd. 9. 1889. — KYRILOW: Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2.: Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 10. — LAMPÉ: Die Bedeutung der Thymusdrüse für den Organismus. Berlin u. Wien. 1913. — LANDGRAF, C.: Maligne Thymustumoren. Inaug.-Diss. Berlin. 1914. — LANGE, J.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 27, 5. — LANGE: Ein Beitrag zur Kenntnis der Thymustumoren. Inaug.-Diss. Leipzig. 1904. — LARGIADÈR, H.: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 29. — LEBSCHÉ: Chirurgie des Thymus in SAUERBRUCH: Chirurgie der Brustorgane. 2. Aufl. Bd. 2. — LÉTULLE: Arch. gén. de méd. 1890. p. 641. — LÖWENTHAL: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. Bd. 55, 3. F. 1920. — Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 93. 1920. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1925. Würzburg. S. 358. Diss. z. Vortr. MATERNA. — LUBARSCHE: Jahresh. f. ärztl. Fortbild. 1921. H. 1. — Sitzungsber. d. Berlin. med. Ges. 5. 7. 1922. Ref.: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 30. — Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 69. — Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1921. Jena. 1925. Würzburg. S. 357. Diss. z. Vortr. MATERNA. — Diskussion z. Ref. VERSÉ. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1925. Würzburg. — MARCHAND, F.: 22. Ber. d. oberhess. Ges. f. Naturk. u. Heilk. S. 325. Zit. nach HOHLFELD (s. o.). — Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 34, 17. 1924. — MARESCHE: Zeitschr. f. Heilk. Bd. 19. 1898. — MARKELOFF: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenheilk. Bd. 49. 1912. — MATERNA: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 36, S. 232. 1925. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Würzburg. 1925. — MATHEWSON: Prag. med. Wochenschr. 1895. S. 113. — MATTI: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 116. 1912. — MAXIMOW, A.: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 74. 1909. — MATSUNAGA: Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. Bd. 1/2, S. 28—32. 1910. — MECKEL: Zit. nach FRIEDLEBEN (s. o.). — v. METTENHEIMER: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 46. 1898. — MILOSLAVICH: Virchows Arch. Bd. 208. — MÜNCHMAYER: siehe bei HENNIG (s. o.). — NANOTTI: Lo Sperimentali. Vol. 60, p. 198. 1906. — ORTH, J.: Lehrb. d. spez. pathol. Ana., Bd. 1. 1887. — Charitéann. 1911, S. 293. — PAPPENHEIMER: Journ. of med. research. Vol. 22. 1910. — PAVIOT et GEREST: Arch. d. méd. exper. Tome 8, p. 606. 1896. — PEREZ-MONTANT: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 13. — PETERSON: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Orig. Bd. 8. — PFEIFFER, H.: Über den Selbstmord. Jena. 1912. — PÖNSGEN: Med. Klinik. 1913. S. 37. — PULAY: Neurol. Zentralbl. 1919. S. 263. — RAUDNITZ: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 21. 1883. — RIBBERT, H.: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 11. 1912. — RICHTER: Verhandl. d. Ges. dtsh. Naturf. u. Ärzte. Karlsbad. Bd. 1. S. 902. — Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 31. — RIEDER: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 97. — RIESENFELD: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 86. — ROCAY und COUCHET: Zit. Neurol. Zentralbl. Bd. 27, S. 321. 1903. — RÖSSLE: Münch. med. Wochenschr. 1908. H. 55. — ROMEIS B.: Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsmech. Bd. 104. 1925. — RUDBERG: Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Anat. Abt. Suppl.-Bd. 19. 1907. — RUBASCHOW: Virchows Arch. Bd. 206. — SAITO: Virchows Arch. Bd. 250. — SCHAMBERGER: Virchows Arch. Bd. 172, S. 368. — SCHILDER: Virchows Arch. Bd. 203. — SCHIRMER: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 65. 1919. — SCHLAGENHAUFER: Zentralbl. f. Pathol. u. pathol. Anat. 1913. S. 950. — SCHLESINGER: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 26, S. 205. — SCHLOSSMANN: Münch. med. Wochenschr. 1895. S. 1042. — SCHMIDTMANN, M.: Virchows Arch. Bd. 226. — SCHMINCKE: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 19, 1. — Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 32, S. 947. — Klin. Wochenschrift 1922, S. 2025. — SCHMORL: Ges. f. Naturheilk. Dresden. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 913. — SCHÖNBERG: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 28, S. 15. — SCHRIDDE: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 37, S. 1103. 1911. — Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 441. — Artikel Thymus. Lehrb. d. pathol. Anat., herausgeg. v. ASCHOFF. Jena. 4. Aufl. — Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33, 11. — Münch. med. Wochenschrift 1924, S. 1533 u. S. 1674. — Klin. Wochenschr. 1925. Bd. 45, S. 2143. — Verhandl. d. 83. Vers. d. Naturf. u. Ärzte. Karlsruhe 1911. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1911. Nr. 22, S. 902. — SCHUHMACHER und ROTH: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.

Bd. 25, 1912. — SCHULGIN: Charkower med. journ. 7, 1916. — SCHWARZ: *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Jg. 17, 1914. — SEIDEL: Über die Geschwülste des Thymus. Inaug.-Diss. Leipzig, 1902. — SHEEN, GRIFFITHS and SCHÖLBERG: *Lancet*. 1911. — SIMMONDS: *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 12, S. 280. — *Virchows Arch.* Bd. 194, Beiheft. — SMITH: *Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia*. 1905. — SOBOTTA, J.: Anatomie der Thymusdrüse. Jena, 1914. — SOLI: *Arch. ital. di biol.* Vol. 52, p. 216, 1909. — SSSYSSOJEW: *Virchows Arch.* Bd. 250. — STAHR: *Ärztl. Verein zu Danzig* 13, 1. 1921. — STEUDENER: *Virchows Arch.* Bd. 59, 1874. — v. SURY: *Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw.* Bd. 36, S. 3, 1908. — SVEHLA: *Wien. med. Blätter* Bd. 19, 1896. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 43, 1900. — TAMEMORI: *Virchows Arch.* Bd. 217. — TANDLER und GROSZ: *Arch. f. Entwicklunsmech. d. Organismen.* Bd. 27, 29, 30. — THIROLOIX et DÉBRÉT: *Arch. de méd. exper.* Tome 19, p. 648, 1907. — TOBIAS: *Neurol. Zentralbl.* 1912, S. 551. — TUVE: Über die sog. Duboisschen Abszesse. Inaug.-Diss. Leipzig, 1904. — UNGER: *Wien. med. Wochenschr.* 1912, S. 18. — UTTERSTRÖM: *Arch. de méd. l'exp. et d'anat. pathol.* (Paris), Tome 22, p. 550. — VERDUX, P.: *Derivés branchiaux chez les vertébrés supérieurs.* Toulouse, 1898. — VIRCHOW: *Onkologie.* Bd. 2, S. 560. — VISCHER: *Beihefte zur Monatschrift f. Kinderheilk.* Bd. 24. — WALDEYER, W.: Die Rückbildung des Thymus. *Sitzungsber. d. kgl. Akad. d. Wissensch.* Berlin, 1890, S. 25. — *Verhandl. d. 10. intern. med. Kongr.* Berlin, 1891, 2. Abt. S. 152. — WALLISCH: *Arch. f. mikroskop. Anat.* Bd. 63, 1904. — WEGELIN: *Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte* 1916, S. 20. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 29, S. 441, 1918. — WEIDENREICH: *Münch. med. Wochenschr.* 1912, Nr. 48. — *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 29, S. 899, 1912. — WEIGERT in LAQUEUR und WEIGERT: *Neurol. Zentralbl.* Bd. 20, 1901. — WIESEL: *Virchows Arch.* Bd. 176, 1904. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Jg. 15, 2. — WILDFANG: *Tuberkulose des Thymus.* Inaug.-Diss. Kiel, 1883. — WINKLER: *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* 13. Tag. Leipzig, s. auch *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 1909, S. 503. — WINOGRADOW: *Russ. Arch. f. Pathol.* Bd. 3, 1897. — WINSLOW: *Zit. nach FRIEDLEBEN* (s. o.). — YLLPÖ, ARNO: *Pathologisch-anatomische Studien bei Frühgeburten.* Berlin, Julius Springer, 1919. — YOKOYAMA: *Virchows Arch.* Bd. 214. — ZAGEWLOSCHIN: *Virchows Arch.* Bd. 254. — ZUCKERMANN: *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* Bd. 14, S. 1.

D. Die Hypophyse.

Von

Erik Johannes Kraus-Prag.

Mit 78 Abbildungen.

Entwicklungsgeschichte¹⁾.

Betrachtet man das Mundhöhlendach eines Embryos von ungefähr $2\frac{1}{2}$ mm größter Länge, so gewahrt man eine Ausladung dieses Daches, die als die erste Anlage der Adenohypophyse anzusehen ist. Diese Ausladung oder Vorwölbung tritt deutlicher hervor an Frontalschnitten, an denen man zugleich erkennen kann, daß das Dach dieser Rathkesche Tasche oder Hypophysenbucht genannten Ausladung fast unmittelbar dem Zwischenhirnboden anliegt, wobei zwischen beiden bloß wenige platte, mesodermale Zellen eingelagert sind. — Bei einem ungefähr 10 mm langen Embryo ist die Hypophysenbucht deutlich tiefer und das konvex vorgewölbte Dach derselben breiter geworden, um bald darauf die charakteristische Form einer Tasche mit enger, fast spaltförmiger Lichtung zu erhalten, wobei die Mündung dieser Tasche in die Mundhöhle die Form eines Halbmondes zeigt (Abb. 1). Diese Hypophysentasche ist nach HOCHSTETTER weniger als eine Neubildung im landläufigen Sinne, sondern als ein Teil der primitiven Mundhöhle anzusehen, der von den vorwachsenden Abschnitten der Wand dieser Höhle umschlossen und so zu einer Bucht der Mundhöhle umgestaltet wird, wobei das Eigenwachstum der Wandungen der einmal angelegten Bucht eine weitere Vertiefung derselben bedingen muß.

In einem weiteren Stadium der Entwicklung beginnt sich die frontale Wand der Hypophysentasche von der Zwischenhirnwand in der Weise zu isolieren, daß sich zwischen beide Wände von der Seite her reichlich Bindegewebszellen vorzuschieben beginnen, ein Vorgang, in dem die beginnende Ablösung der vorderen Wand der Hypophysentasche von der Hirnwand zu erblicken ist.

Bei einem Embryo von ungefähr 10,5 mm größter Länge zeigt der Medianschnitt die erste Anlage der Trichterbucht des Zwischenhirnbodens, der entsprechend dem tiefsten Punkte eine Vorrangung zeigt, deren Spitze genau den Gipfelpunkt der Hypophysentasche berührt. Wie das Modell zeigt, handelt es sich hierbei nicht um eine kegelförmige Ausladung des Zwischenhirnbodens, sondern um eine stumpfwinklige, etwa 0,16 mm breite Leiste.

Indessen macht die sog. Stielung der Adenohypophyse (Abb. 2), die bei einem Embryo von etwas über 8 mm größter Länge ihre ersten Anfänge erkennen läßt, bei Embryonen bis zu 16 mm größter Länge weitere Fortschritte, wobei dieser Prozeß mit dem Prozeß der Abdrängung des Rachendachepithels von der Hirnwand durch Wucherung von mesodermalem Gewebe gleichen Schritt hält.

Allmählich wird die Hypophyse offenbar infolge der durch die Gewebsvermehrung bedingten Abdrängung vom Rachendach entfernt, wodurch der Hypophysenstiel²⁾ immer dünner wird (Abb. 3), um endlich an seiner dünnsten Stelle im Bereich der knorpeligen

¹⁾ Die Darstellung ist in den wesentlichen Punkten auf die Untersuchungsergebnisse von HOCHSTETTER gestützt.

²⁾ Nicht zu verwechseln mit dem, was wir bei der ausgebildeten Hypophyse unter Hypophysenstiel verstehen.

Keilbeinanlage zu verschwinden, wengleich an seiner Stelle noch einige Zeit lang ein von Bindegewebszellen erfüllter Kanal (der *Canalis craniopharyngeus*) in der knorpeligen Schädelbasis nachweisbar ist. Ein kleinerer oder größerer an das Rachendach angeschlossener Teil des unterhalb des Keilbeinkörpers befindlichen Abschnittes des Hypophysenstiels bleibt dagegen erhalten und wird zur sog. *Rachendachhypophyse*.

Embryonen von 16–25 mm Scheitel-Steißlänge zeigen, wie namentlich aus den Modellen von HOCHSTETTER ersichtlich ist, sehr deutlich am kranialen Rande der Hypophysentasche den bogenförmigen Einschnitt, der den *Processus infundibuli* beherbergt und gewöhnlich in eine flache Rinne an der Rückwand der Tasche übergeht, in deren Bereiche sich der *Trichterfortsatz* der Wand der Hypophysentasche innig anlegt. Derselbe ist hohl, jedoch von wechselnder Gestalt; bald zeigt er die Form eines halbkugeligen Knopfes, bald ist er



Abb. 1. Ansicht der frontalen Wand der Hypophysentasche eines Embryo von 8,13 mm G.L. (Nach HOCHSTETTER.)



Abb. 2. Ansicht der frontalen Wand der Hypophysentasche eines Embryo von 12,88 mm S.S.L. (Nach HOCHSTETTER.)

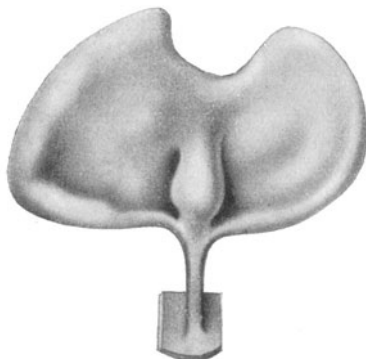


Abb. 3. Anlage der Adenohypophyse bei einem Embryo von 16 mm S.S.L., von der Stirnseite her gesehen. (Nach HOCHSTETTER.)

zapfenförmig oder an seiner Basis halsartig eingeschnürt. Auch der Hohlraum des Trichterfortsatzes wechselt in seiner Gestalt. Die Neurohypophyse ist in der Mehrzahl der Fälle keulenförmig, in einem kleineren Teil der Fälle zeigt sie die Form eines Fingers und wird meist von der Adenohypophyse mit zwei Fortsätzen, die sich an die Neurohypophyse eng anlegen, umfaßt. In manchen Fällen wird dieselbe von den beiden Hörnern des Vorderlappens nicht vollständig umklammert, sondern liegt in einer dorsalwärts offenen Rinne der Adenohypophyse.

Was nun die Weiterentwicklung der Hypophyse anbelangt, so sei erwähnt, daß bereits bei einem Embryo von etwa 16 mm Scheitel-Steißlänge an dem platten Organ ein median gelegener breiter Wulst, der ein Derivat der Hypophysentaschenrinne darstellt, wahrzunehmen ist, und daß der platte Hypophysensack zu beiden Seiten dieses Wulstes, den HOCHSTETTER Mittelwulst nennt, schüsselförmig vertieft ist. Dabei erscheint der kaudale und seitliche Rand der Hypophysentasche hirnwärts umgebogen, wobei diese Umbiegung im weiteren Verlaufe der Entwicklung sichtlich Fortschritte macht. In der Folgezeit beginnt nun vor allem eine starke Proliferation dieser umgebogenen Ränder und es entstehen hierbei korallenstockähnliche Gebilde. Später dehnt sich die Proliferation auf die ganze frontale

Wand des Hypophysensackes aus, während seine dorsale Wand, die durch den Trichterfortsatz rinnenförmig eingebuchtet ist, so gut wie keine proliferative Tätigkeit aufweist. Auch die die Neurohypophyse umfassenden Hörner zeigen deutliche Zeichen von Wucherung. Infolge dieser starken Wucherung verliert die Adenohypophyse ihre bis dahin innegehabte, schalenförmige Gestalt und gleicht jetzt, wie sich HOCHSTETTER ausdrückt, einem dickwandigen (und zwar querovalen) Korb, dessen enge Öffnung nach oben gerichtet ist und dessen Höhle durch die aus dem Mittelwulst inzwischen entstandene „Mittelwulstplatte“ in zwei seitlich von dieser Platte gelegene Hälften geteilt ist. Die Lichtung dieses „Korbes“, an dessen Hinterwand in einer Einbuchtung die Neurohypophyse liegt, ist mit Bindegewebe erfüllt, das zwischen die aus der Korbwand sprießenden Drüsenschläuche vordringt. Durch die Korböffnung dringen auch Blutgefäße ins Innere des Korbes, so daß dieselbe zugleich als Hilus des Vorderlappens anzusehen ist (Abb. 4).

Bei einem etwas über 40 mm langen Embryo gewahrt man am vorderen Ende des Hilus Drüsenschläuche, die von der frontalen Wand des Hypophysenkorbes in der Richtung gegen

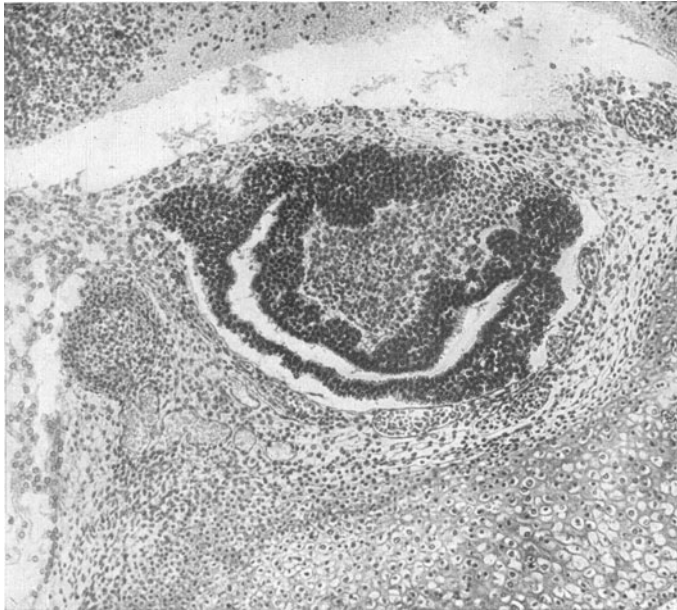


Abb. 4. Sagittalschnitt durch die Hypophyse eines Embryo von 33 mm Länge.

die Chiasmplatte auszuwachen beginnen und die erste Anlage des Processus infundibularis (HOCHSTETTER) darstellen, jenes Teiles der Adenohypophyse, der sich später an der vorderen Wand des Infundibulum als vorderer „Trichterbelag“ chiasmawärts emporzieht. In diesem Stadium der Entwicklung sowie bei älteren Embryonen sieht man an der Dorsalseite der Neurohypophyse drei Haufen dunkel tingierter Zellen, die ein Lumen enthalten und sich möglicherweise aus sekundären Buchten der einst hohlen Neurohypophyse gebildet haben.

Bei Embryonen von ungefähr 10,5 cm Scheitel-Steißlänge sieht man, wie sich der Boden des Zwischenhirns von der Hypophyse allmählich entfernt, wodurch jene Ausladung des Zwischenhirnbodens, die man Infundibulum nennt, deutlich hervortritt. Bei Embryonen von ungefähr 15–20 cm Scheitel-Steißlänge und mehr zeigt die Neurohypophyse deutliche Keulenform mit einem schmalen Hals, der entweder vollständig von Vorderlappengewebe umwachsen ist oder in einer Rinne des Vorderlappens eingebettet an seiner dorsalen Fläche frei liegt.

Auch die dorsale Wand der Hypophysenhöhle hat inzwischen reichlich Drüsenschläuche produziert, womit jener Teil der Hypophyse angelegt erscheint, den man vielfach als Zwischenlappen der Hypophyse bezeichnet, der jedoch im Gegensatz zum Zwischenlappen der Tiere beim Menschen nicht weiter zur Ausbildung gelangt, vielmehr im postnatalen Leben mit dem Verschwinden der Rathkeschen Zyste gleichfalls verloren geht. Bei Embryonen der obengenannten Länge erscheint die Anlage des Zwischenlappens durch die schmale, spaltförmige, nach vorne konvexe Hypophysenhöhle abgedeutet von dem weit mächtigeren

frontalen Anteil des Hypophysenkorbes, in welchem aus der Mittelwulstplatte auswachsende Drüsenschläuche das gefäßführende Bindegewebslager inzwischen in zwei symmetrische Hälften geteilt haben, so daß der Vorderlappen der Hypophyse jetzt einen paarigen Hilus enthält.

Hiermit ist in der Entwicklung der Hypophyse ein Zustand erreicht, an dem sich in der weiteren Embryonalzeit bis auf die Größenzunahme des Organes und gewisse zytologische Veränderungen im Vorderlappen nichts Wesentliches mehr ändert.

Normale Anatomie.

Die Hypophyse des Menschen ist ein annähernd bohnenförmiges Gebilde, das beim Erwachsenen ein Durchschnittsgewicht von etwa 0,63 g besitzt, mittels eines Stieles mit dem Boden des Zwischenhirnes verbunden ist und in geschützter Lage in einem knöchernen Sattel der Schädelbasis, der Sella turcica, eingebettet liegt. Während die Hypophyse an der dem Gehirn zugekehrten Fläche vom Diaphragma sellae, einem Durablatt, das in der Mitte für den Durchtritt des Hypophysenstieles ein Loch besitzt, überzogen ist, erscheint der der Sella anliegende Teil des Vorder- und Hinterlappens mit dem Periost der Sella, das um die Hypophyse eine derbe Kapsel bildet, verwachsen. So kommt es, daß bei der Herausnahme der Hypophyse aus der Sella, zwecks welcher man das Diaphragma sellae an der vorderen Zirkumferenz umschneidet, um dann die hintere Sattellehne am besten mit Hammer und Meißel abzusprengen, das Periost der Sella an der Hypophyse dranbleibt. Es haftet derselben besonders stark an der Grenzlinie zwischen Vorder- und Hinterlappen an, dort wo das die zwei Lappen trennende Bindegewebsseptum die Oberfläche der Hypophyse erreicht.

Ausnahmsweise finden sich in der Hypophysenkapsel kleine Parenchymreste verstreut (KIYONO), die, wie aus einer Beobachtung des Verfassers hervorgeht, gelegentlich zu Adenombildung Anlaß geben können. Auch kleine Knorpelzellseln kommen in der Kapsel vor.

Nach M. B. SCHMIDT liegt zwischen dem Diaphragma sellae und der oberen Hypophysenfläche eine kleine Zisterne, die von der Arachnoidea abstammt. Flankiert erscheint die Hypophyse beiderseits von den Sinus cavernosi, von deren Wand sie durch eine geringe Anhäufung von Fettgewebe, das sog. parahypophysäre Fettgewebe getrennt ist [E. J. KRAUS (2)].

Durchtrennt man die Hypophyse mittels des von ERDHEIM empfohlenen Horizontalschnittes, so gewahrt man bei Betrachtung mit freiem Auge zwei verschiedene Teile, dessen größerer dem Vorderlappen entspricht, ungefähr Nierenform besitzt, aus einem markigen grauweißlich und graurötlich gefleckten Parenchym besteht und je zwei kleine strahlige, dem Hilus entsprechende Bindegewebsanhäufungen in der linken und rechten Hälfte enthält. Der andere am Horizontalschnitt rundlich begrenzte Teil zeigt eine dunklere, und zwar graubräunliche Farbe und erscheint eingepaßt in den Ausschnitt des nierenförmigen Vorderlappens, der angrenzend an den Hinterlappen, eine schmale, makroskopisch nicht immer deutlich wahrnehmbare Zone von brauner Farbe, die kolloidhaltige Markschiebt (unrichtig auch Zwischenlappen genannt) enthält.

Was die Gefäßversorgung anbelangt, so gehören die Arterien der Hypophyse dem System der Arteria carotis interna an.

Nach LUSCHKA bezieht der Vorderlappen der Hypophyse seine Äste hauptsächlich von der Arteria carotis interna innerhalb des Sinus cavernosus. Ein Ast kommt aus der gleichen Arterie bei ihrem Durchgang durch die Dura oder gleich danach und verläuft mit dem Trichter nach abwärts in den Vorderlappen. Außerdem sind für diesen noch einige Ästchen aus dem Netz der Trichterumhüllung bestimmt. Die Venen des Vorderlappens gehen nach LUSCHKA strahlenförmig zu dem großen Stamm an der Seite der Hypophyse, der dann in den Sinus circularis Ridleyi mündet.

Die meisten Autoren, darunter BENDA, nehmen an, daß der Vorderlappen seine arteriellen Gefäße von der Arteria carotis interna innerhalb des Sinus cavernosus bezieht, der Hinterlappen jedoch von einem Ästchen versorgt wird, welches von der Arteria carotis oder dem Ramus communicans posterior abzweigt und nach abwärts entlang des Hypophysenstiels verläuft.

Wesentlich anders soll sich die Blutversorgung der Hypophyse nach B. FUCHS verhalten, der auf Grund von Gefäßinjektionen in der menschlichen Hypophyse folgende Gefäßverhältnisse an Serienschnitten feststellen konnte. Der Vorderlappen erhält sein Blut aus dem Circulus arteriosus Willisii. Die Hauptäste sind die Arteriae hypophysialis superiores, welche von der Arteria carotis interna nach dem Austritt aus der harten Hirnhaut oder vom Anfang des Ramus communicans posterior abzweigen. Diese Gefäße gehen hauptsächlich an der vorderen Peripherie des Trichters hinab, wobei sie mitten unter den Drüsen der

„Pars juxtaneuralis“ liegen. Nach ihrem Eintritt in den Hirnanhang gehen diese Gefäße entlang der Grenze zwischen Vorder- und Hinterlappen, gelangen in die Bindegewebszone daselbst, die sie nahe der Mittellinie mit größeren und längeren Ästen durchziehen und von wo sie dünnwandige Zweige strahlenförmig in den Vorderlappen entsenden. Ungefähr an der Grenze des oberen und mittleren Drittels der Hypophyse treten diese Gefäße von Bindegewebe begleitet auseinander und bilden die Fasciculi laterales hypophysialis, die am Horizontalschnitt durch den Vorderlappen als zwei Grübchen links und rechts von der Medianebene imponieren. Die Arteriolen treten in die Fasciculi laterales mit Tunica media und Membrana elastica interna ein, verwandeln sich aber dann in dünnwandige Kanäle. Schließlich verschwinden dann weiter nach abwärts auch diese Kanäle und die Fasciculi bestehen dann nur noch aus Bindegewebe, manchmal mit einer Arteriole. Von den Fasciculi gehen auf dem ganzen Wege weite Kanäle in das drüsige Gewebe und verteilen sich daselbst auf immer schmälere werdende Kapillaren. Die Venen haben denselben Verlauf und münden in das Venenetz des Tuberculi cinereum und somit in das System der Vena basilaris Rosenthali.

Der Hinterlappen wird von beiden Seiten mit je einem Ast, der von der Arteria carotis interna bei ihrem Durchgang durch den Sinus cavernosus abzweigt, mit Blut versorgt. Indem dieses Gefäß, die Arteria hypophysialis inferior, sich in sekundäre Zweige verteilt, geht es von vorne nach hinten und tritt in die Kapsel der Hypophyse nahe der Stelle ein, wo die Bindegewebsschicht zwischen Vorder- und Hinterlappen beginnt. Dadurch, daß sich die Zweige der beiden unteren Hypophysenarterien vereinigen, bilden sie an der Grenzstelle der beiden Lappen einen arteriellen Ring. Von dieser Grenzstelle gehen nun die Gefäße nach zwei Richtungen. Einerseits gehen Zweige in die Kapsel des Hinterlappens, von wo sie in die Substanz des Hinterlappens einstrahlen, andererseits treten Gefäße von derselben Grenzstelle direkt in das Innere des Organes. Der Verlauf dieser Gefäße ist nicht ganz symmetrisch, denn im unteren Drittel der Hypophyse tritt auf einer Seite ein arterielles Gefäß mit kräftiger Wand hinzu, um sich zum oberen Drittel der Hypophyse zu wenden. Auf dem ganzen Wege gibt dies Gefäß Äste an den Hinterlappen und nach vorne an den Zwischenlappen (richtiger Markschicht oder Marksubstanz) ab. Schließlich vereinigen sich diese Gefäße mit den von oben entlang des Stieles kommenden Gefäßen und gehen mit ihnen teilweise in den Vorderlappen. Auf der anderen Seite finden wir das eben beschriebene Gefäß nicht, sondern eine Reihe von dünnen, sich ebenso verteilenden Gefäßchen.

Das venöse Blut des Hinterlappens läuft nach FUCHS durch die Gefäße gleichartiger Bindegewebsbalken, durch welche die Arterien eintreten, ab. Diesem Umstand entsprechend ist der Ablauf des venösen Blutes aus dem Zwischenlappen in zwei Richtungen möglich, nach oben in die Venen des Stieles und nach rückwärts in die Venen des Hinterlappens. Die Bildung eines Kollateralkreislaufes ist auch auf einem anderen Wege möglich, denn eine kleine Zahl von Ästen der Arteria hypophysialis inferior tritt in die Kapsel des Vorderlappens und von hier in die Randteile des Drüsengewebes ein. Daraus geht hervor, daß namentlich die zentralen Teile des drüsigen Gewebes bei Unterbrechung der Gefäße des Vorderlappens nekrotisch werden müssen.

Nach DANDY und GOETSCH handelt es sich bei der arteriellen Gefäßversorgung der Hypophyse (allerdings bei Tieren) um 18—20 kleine Ästchen, die hauptsächlich aus der vorderen Hälfte des Circulus arteriosus Willisii entspringen und in den Vorderlappen der Hypophyse eindringen. Die viel spärlichere arterielle Blutversorgung des nervösen Teiles der Hypophyse ist gleichfalls auf feine von den Karotiden abgehende Ästchen zurückzuführen. Das venöse Abflusssystem zeigt eine gewisse Ähnlichkeit in der Anordnung mit der arteriellen Gefäßversorgung, indem die Hypophysenvenen in den von den zwei Sinus cavernosi und dem Sinus intercavernosus anterior und posterior gebildeten Circulus venosus Ridlevi einmünden.

(Die Frage der Lymphgefäße soll im histologischen Teil berücksichtigt werden.)

Bezüglich der Innervation wird von vielen Autoren angenommen, daß feinste Nervenbündel des Sympathikus zum Drüsenteil der Hypophyse ziehen, so namentlich von LUSCHKA, der 2—3 sympathische Nervenbündelchen vom Plexus caroticus in den Vorderlappen eintreten sah.

(Die Rachendachhypophyse sei als makroskopisch kaum erkennbares Organ im histologischen Teil besprochen.)

Normale Histologie.

Vorderlappen.

Betrachtet man einen mikroskopischen Schnitt aus dem Vorderlappen eines erwachsenen Menschen, so sieht man zwischen reichlichen, dünnwandigen, von spärlichem Bindegewebe begleiteten Gefäßen längs und quer getroffene solide Epithelstränge, die in ihrer Breite ungefähr zwischen 50 und 70 μ wechseln und aus verschiedenen Zellen bestehen.

Neben Zellen, die stark gefärbt erscheinen und daher chromophil genannt werden, gibt es Zellen, die schwach färbbar sind und gewissermaßen chromophobe Zellen darstellen. Nach ihrem Verhalten gegen saure und basische Farbstoffe werden die chromophilen Zellen als azidophil (oder auch eosinophil) und als basophil bezeichnet (Abb. 5). Am reichlichsten finden sich die eosinophilen Zellen, die in ihrer Größe ziemlich stark schwanken und ein scharf begrenztes, dicht und fein granuliertes Protoplasma besitzen. Diese Granula färben sich mit HEIDENHAIN'schem Eisenhämatoxylin schwarz, nach MALLORY fuchsinrot, nach E. J. KRAUS (1) mit Chromhämatoxylinlack dunkelgrau bis schwarz, während alles übrige Gewebe mit Ausnahme der Erythrozyten bei dieser Färbung gelb bis bräunlichgelb tingiert erscheint. Der Zellkern der Eosinophilen ist meist rund, bald kleiner und dunkel, bald größer und licht. Eosinophile Zellen können wohl überall im Schnitt vorkommen, besonders gehäuft liegen sie jedoch in den seitlichen und hinteren Abschnitten des Vorderlappens, wo sie zahlreiche Balken und Alveolen ausschließlich zusammensetzen.

An zweiter Stelle stehen an Zahl die basophilen Zellen, deren wenig schwankende Größe die der Eosinophilen deutlich übertrifft. Ihr Protoplasma ist meist sehr reichlich, scharf begrenzt und zum Unterschied von den Eosinophilen gröber und weniger dicht granuliert. Die Granula färben sich dunkelviolet mit Hämatoxylin, trotz ihrer Basophilie intensiv blau mit MALLORY's Dreifarbenmischung und schwarzviolett mit Kresofuchsin nach ERDHEIM. Mit dem Alter an Größe zunehmend finden sich im Zelleib der Basophilen runde Lücken, die, wie weiter unten ausgeführt werden soll, Lipoidtropfen entsprechen. Die Kerne der Basophilen sind ähnlich den der Eosinophilen, nur meist größer und lichter. Typisch für die Basophilen ist ihre Lagerung im vorderen Anteil des Vorderlappens, wo sie häufig selbständige Balken bilden oder zumindest innerhalb derselben vorherrschen. Von hier strahlen die Basophilen durch die Mitte des Vorderlappens nach hinten bis in den Bereich der Marksubstanz. In geringer Zahl sind Basophile auch sonst überall anzutreffen, u. a. auch im Hinterlappen, in den sie, wie später ausgeführt, werden soll, oft in großer Menge einwachsen.

Zahlenmäßig an dritter Stelle stehen die Hauptzellen, die im Gegensatz zu den Chromophilen am Horizontalschnitt keine typische Lage einnehmen. Sie besitzen ein recht spärliches, mit unseren Konservierungsmitteln meist schlecht darstellbares Protoplasma, das keine scharfe Zellgrenze aufweist. Ihre Kerne wechseln ziemlich stark in ihrer Form und Größe und Durchsichtigkeit. Charakteristisch ist die Neigung der Hauptzellen in Form einer kleinen Gruppe das Zentrum eines Alveolus oder Balkens einzunehmen, andererseits kommt es aber auch vor, daß schmale Balken oder kleine Alveolen von Hauptzellen allein gebildet werden, wobei diese Neigung zu lokaler Häufung sich nach ERDHEIM (9) in überwiegender Zahl beim weiblichen Geschlecht findet.

Ziemlich inkonstant und in relativ geringer Menge begegnen wir Zellen, die verschieden groß, in der Regel aber kleiner als reife Basophile sind und ein fast homogenes, scharfbegrenztes, granulafreies Protoplasma besitzen, das sich Hämatoxylin-Eosin gegenüber amphophil verhält. Diese Zellen liegen allenthalben verstreut, aber vorwiegend in den vorderen peripheren Teilen des Vorderlappens, also in demjenigen Teil der sog. Mantelschicht, in dem sich die meisten Basophilen finden. Durch Auftreten basophiler Granula werden aus diesen Zellen, die E. J. KRAUS (4) Übergangszellen benannt hat, Basophile, was sowohl in normalen als auch in pathologischen Hypophysen oft in sehr anschaulicher Weise beobachtet werden kann. Endlich begegnet man im Vorderlappen der Hypophyse namentlich in dem Teil der Mantelschicht, in dem die meisten Basophilen liegen, vielfach, aber gleichfalls in sehr wechselnder Zahl, Zellen, die ein sehr labiles, zart gefärbtes, siebartig durchlöcherteres Protoplasma besitzen und entgranulierten Chromophilen (vornehmlich Basophilen) entsprechen.

Was nun die morphogenetischen Beziehungen zwischen diesen vielen Zelltypen anbelangt, so dürfen wir annehmen, daß die Chromophilen aus den Hauptzellen, die schlechtweg auch als chromophobe Zellen bezeichnet werden, entstehen; und zwar die Basophilen über eine eingeschaltete ungranulierte Zwischenform, die E. J. KRAUS (4) Übergangszelle nennt und die erst durch zunehmende Aufnahme basophiler Granula zur basophilen Zelle wird, während die Eosinophilen nach E. J. KRAUS (4) normalerweise anscheinend unmittelbar

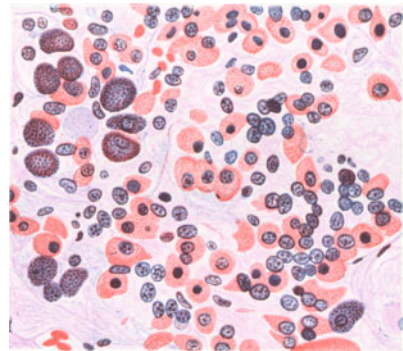


Abb. 5. Schnitt aus dem Vorderlappen mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

aus den Hauptzellen entstehen; wenigstens läßt sich in normalen Hypophysen eine ungranulierte Übergangsform bei der Genese der Eosinophilen mit Sicherheit nicht feststellen. Nach erfolgter Körnerelimination entstehen aus den Chromophilen die oben erwähnten Entgranulierten, aus denen nach partiellem Zerfall des Zelleibes Zellen vom Aussehen der Hauptzellen, wie man dies besonders deutlich bei den Basophilen verfolgen kann, hervorgehen [E. J. KRAUS (4)]. Ob aber die durch Rückbildung aus chromophilen Zellen entstandenen Hauptzellen durch Aufbau wiederum zur Chromophilen werden können, ob sich also dieser Zyklus des Auf- und Abbaues an einer und derselben Zelle zwei oder mehrmals vollziehen kann, erscheint nach E. J. KRAUS noch fraglich. Soviel zur Cytologie der spezifischen Elemente im Vorderlappen des Erwachsenen.

Beim Embryo und in der zarten Kindheit ist das histologische Bild des Vorderlappens ein anderes. Ursprünglich finden sich beim Embryo schmale zylindrische Zellen, die den zarten Gefäßen in Reihen aufsitzen, Zellen, die sich jedoch bald in Elemente vom Typus der Hauptzellen umwandeln. In der zweiten Hälfte der Gravidität treten vorerst in geringer Zahl die eosinophilen Zellen auf, während die basophilen Zellen in der Regel erst am Ende der Gravidität oder nach der Geburt zur Ausbildung gelangen. Nach HAMMAR treten beim menschlichen Embryo die ersten Eosinophilen bei einer Länge von 22–27 mm auf,

wenngleich sie erst bei Embryonen von über 50 mm Länge Zeichen beginnender Sekretion verraten. ERDHEIM (1) fand die ersten eosinophilen Zellen bei einem menschlichen Embryo von 29 cm Länge. Basophile Zellen fehlen nach STÄMMLER noch vollständig zur Zeit der Geburt.

Eigentümlich sind in der Hypophyse älterer Embryonen und bei Neugeborenen spärliche, mikroskopisch kleine, oft maulbeerartige Kalkkonkremente im Vorderlappen [E. J. KRAUS (2)].

In der Jugend nehmen die Chromophilen ständig an Zahl zu, um endlich beim Erwachsenen die Hauptmasse der spezifischen Vorderlappenzellen darzustellen.

Eine weitere Veränderung erfährt das histologische Bild der Hypophyse durch Vorgänge, die sich an der Rathkeschen Tasche oder Zyste im postfötalen Leben abspielen. Beim Embryo erscheint die Rathkesche Zyste als ein enger, spaltförmiger Raum, der den Vorderlappen vom

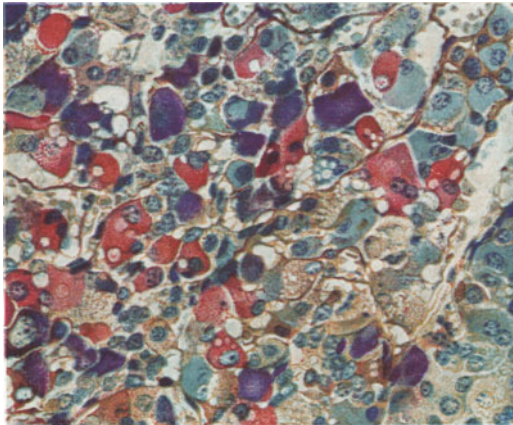


Abb. 6. Schnitt aus dem Vorderlappen. Kolloidfärbung von E. J. KRAUS. Eosinophile Zellen hellblau, basophile Zellen rot, Zellen mit gerbsäurefestem Kolloid dunkelviolett.

Hinterlappen scheidet, wobei wir in dem dem Hinterlappen anliegenden Epithelsaum der Rathkeschen Zyste die Anlage des Zwischenlappens, der beim Tier einen selbständigen, von spezifischen Zellen gebildeten Bestandteil der Hypophyse darstellt, beim Menschen jedoch nicht zur Ausbildung gelangt, zu erblicken haben. Im postnatalen Leben entstehen recht bald durch Sprossung des Wandepithels der Rathkeschen Zyste mehrere, meist kleinere Tochterzysten. Inzwischen hat das Zystenepithel die gleiche Veränderung erfahren wie die Zellen im Vorderlappen; an Stelle der ungranulierten Elemente sind zum Teil granulierten Zellen, eosinophile und basophile, getreten, durch deren kolloide Umwandlung bzw. Einschmelzung in den Zysten ein kolloider Inhalt entsteht. Die Vergrößerung der Zysten erfolgt teils durch Konfluenz, teils durch Heranziehen des benachbarten Parenchyms, wobei die kolloide Einschmelzung derselben, die oft geradezu lakunär vor sich geht, einen sehr markanten Vorgang darstellt, während eine aktive sekretorische Tätigkeit bei der Kolloidbereitung nicht mit Sicherheit nachzuweisen ist. Auf diese Weise tritt an Stelle der ursprünglichen, die beiden Hypophysenlappen trennenden Rathkeschen Zyste derjenige zum größten Teil dem Vorderlappen angehörige, kolloidhaltige Hypophysenabschnitt, der als sog. Markschicht oder Marksubstanz an die Neurohypophyse grenzt und stellenweise auch die unmittelbar benachbarten Teile derselben einnimmt, wodurch die scharfe Grenze zwischen den zwei Lappen der Hypophyse oft verwischt wird.

Mittels einer von E. J. KRAUS (5) angegebenen Färbemethodik gelingt es, in der Hypophyse drei verschiedene Kolloidarten zu unterscheiden, und zwar das gerbsäurefeste Kolloid, das nach Formalinfixierung bei der genannten Färbung dunkelviolett und feingranuliert

erscheint, dann das fuchsinophile, das gelbrot und das fuchsinophobe, das hellblau gefärbt ist (Abb. 6).

Das gerbsäurefeste Kolloid, das sich morphologisch und auch tinktoriell von dem in der Schilddrüse nicht unterscheidet, wird anscheinend nur in den chromophilen Zellen gebildet und erscheint in formlofixierten Hypophysen in Form kleiner violetter Granula, die man am besten in nicht nachgefärbten (bloß mit polychromem Methylenblau- und Tannin behandelten) Schnitten studieren kann, da bei der Doppelfärbung die einzelnen Granula wenig scharf hervortreten. Die Zellen behalten lange Zeit hindurch ein ganz normales Aussehen, so daß man z. B. bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung keine Spur von der oft schon den größten Teil des Zelleibes einnehmenden kolloiden Umwandlung wahrnehmen kann. Erst wenn der ganze Zelleib von gerbsäurefesten Granulis erfüllt ist, dieselben meist schon zu einer homogenen Masse konfluieren, fällt dem Beobachter auf, daß ein Teil der Basophilen im Hämatoxylin-Eosin-Präparat eine rötlichviolette Farbe aufweist, während die übrigen Basophilen (die frei von Kolloidkörnchen sind) den normalen blauvioletten Hämatoxylinont besitzen. — Eosinophilen Zellen sieht man tinktoriell bei Hämatoxylin-Eosinfärbung auch bei fortgeschrittener gerbsäurefest-kolloider Granulierung nichts an. — Veränderungen an den Kernen treten meist erst dann ein, wenn der ganze Zelleib kolloid umgewandelt ist; und zwar wird der Kern undurchsichtig, nimmt die gleiche tiefviolette Farbe an wie die Granula selber und zum Schluß schmilzt die Zelle in einen homogenen violetten Tropfen ein. Bemerkenswert sei noch, daß undurchsichtige, tiefblaue oder blauviolette Kerne auch an den Zellen wahrzunehmen sind, die nichts von einer kolloiden Granulierung zeigen. — Die Erholung eines Teiles der Zellen mit gerbsäurefester Granulierung, die E. J. KRAUS kurz gerbsäurefeste Zellen nennt, erscheint, sofern der Prozeß der intrazellulären Kolloidbildung nicht allzuweit fortgeschritten ist, sehr wahrscheinlich, da man nicht selten Hypophysen zu sehen bekommt, wo in weitem Umkreis fast alle basophilen Zellen gerbsäurefest sind, während man nie Partien begegnet, deren basophile Zellen auch nur in annähernd äquivalenter Menge ausschließlich durch Kolloid ersetzt wären. Von dieser kolloiden Umwandlung werden, wie gesagt, offenbar nur chromophile Zellen befallen, und zwar die Basophilen bei weitem häufiger als die Eosinophilen. Die gerbsäurefest-kolloide Einschmelzung von Zellen führt im Vorderlappen, manchmal auch in den basophilen Wucherungen des Hinterlappens zur Bildung kolloidhaltiger Follikel, indem die zentralen Zellen einer Zellinsel dem genannten Prozeß anheimfallen. — Ähnliche Massen wie das gerbsäurefeste Kolloid lassen sich unzweideutig in den Kapillaren namentlich des Vorderlappens sowohl in amorphem als auch in kugelförmigem Zustand nachweisen. SOYER glaubt an einen Übergang von Kolloid in die Gefäßbahn, ebenso ROGOWITSCH und THAON. Auch PISENTI und VIOLA glauben Kolloid in den Gefäßen der Hypophyse festgestellt zu haben.

Die zweite Kolloidart der Hypophyse, das fuchsinophile Kolloid, tritt was Häufigkeit anbelangt an zweite Stelle. — Man findet es vor allem in den Zysten der Marksubstanz, ferner wenngleich seltener in eigenen Follikeln im Vorderlappen sowie anscheinend auch diffus zwischen den Zellen und endlich innerhalb der eingewanderten basophilen Zellmassen des Hinterlappens. Schwach fuchsinophiles Kolloid oft von fein geronnener Beschaffenheit sieht man vielfach zwischen den Zellen des Vorderlappens, wobei zu beobachten ist, wie dasselbe gewöhnlich durch Einschmelzung entgranulierter basophiler Zellen entsteht. Nur relativ selten hat man Gelegenheit im Vorderlappen basophile Zellen, die in Umwandlung zu stark fuchsinophilem, homogenem Kolloid begriffen sind, wahrzunehmen, häufiger innerhalb der basophilen Wucherungen des Hinterlappens. Das Protoplasma der Zelle erhält eine homogene Beschaffenheit, der Kern verliert seine Affinität zum Methylenblau und geht in dem fuchsinophil-kolloid umgewandelten Protoplasma unter.

Endlich sei erwähnt, daß auch in der Hypophyse analog wie in der Schilddrüse fuchsinophobes Kolloid anzutreffen ist, allerdings noch weniger häufig als in der Schilddrüse. Die Entstehung dieser Massen ist gleich wie in der Thyreoidaea auf kolloide Einschmelzung von Parenchymzellen und zwar anscheinend ausschließlich der eosinophilen Zellen zurückzuführen.

Was das Vorkommen der einzelnen Kolloidarten in den Zysten der Marksubstanz anbelangt, so findet sich daselbst am reichlichsten das gerbsäurefeste Kolloid, an zweiter Stelle steht das fuchsinophile und an dritter Stelle das fuchsinophobe Kolloid, wobei nicht selten die verschiedenen Kolloidarten in einer und derselben Zyste durcheinander gemengt vorkommen.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß der ganze Vorderlappen Kolloid produziert, wobei allerdings die zur Zystenbildung führende kolloide Einschmelzung des Vorderlappenparenchyms hauptsächlich auf die hinteren Teile des Vorderlappens, die sog. Markschicht oder Marksubstanz, beschränkt bleibt. Dieser Teil der Hypophyse stellt Vorderlappenparenchym dar, das bloß durch die weit stärkere Kolloidbildung von dem übrigen verschieden ist, so daß es unrichtig wäre, die Marksubstanz mit den Zwischenlappen der Tiere identifizieren zu wollen.

In Präparaten, die mittels der Kolloidfärbung von E. J. KRAUS behandelt sind, begegnet man in den lichtblau gefärbten Eosinophilen bei genügend dünnen Schnitten einer merkwürdigen Erscheinung, indem so gut wie alle diese Zellen meist unmittelbar neben dem Kern einen mehr oder weniger scharf begrenzten, zart korallenroten Fleck aufweisen. Manchmal findet man anstatt dieses „juxtankleären Fleckes“¹⁾, der die Größe eines Zellkernes erreichen kann, eine ebenso gefärbte, meist ziemlich scharf begrenzte perinukleäre Zone,

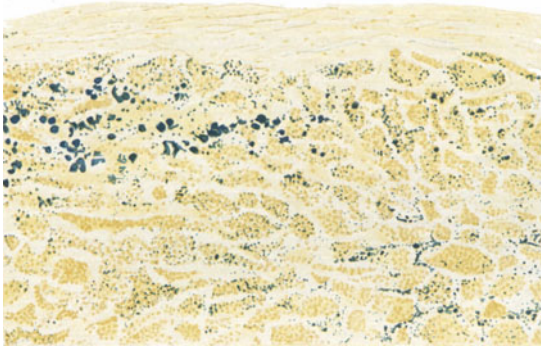


Abb. 7. Lipoidablagerung im Vorderlappen der Hypophyse. Färbung nach SMITH-DIETRICH. Die Lipoidsubstanzen geschwärzt. (Aus der Sammlung des Herrn Geheimrat LUBARSCH.)

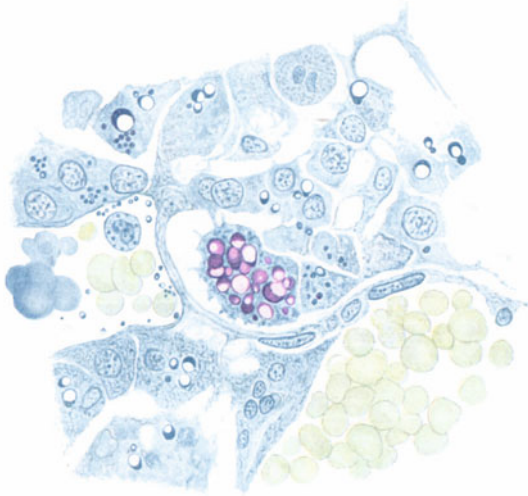


Abb. 8. Lipoidsubstanzen in den Drüsenzellen des Vorderlappens. Färbung mit Nilblausulfat. Isotropes Lipoid blau, anisotropes Lipoid rotviolett.

lappenepithelien sind nach E. J. KRAUS isotope Lipide, sog. Begleitlipide, an denen sich gleichfalls eine leicht und eine schwer in Alkohol lösliche Komponente unterscheiden läßt, beigegeben, wobei in der leicht alkohollöslichen Komponente E. J. KRAUS Fettsäuren und Seifen nachweisen konnte.

die übrigens an den chromophilen Zellen bereits vielfach beobachtet wurde und von der man kaum viel mehr aussagen kann, als daß es sich hierbei analog wie bei dem „juxtankleären Fleck“ um Aussparungen in der Granulierung, also um granulafreie Partien des Zelleibes handelt.

Außer Kolloid finden sich in den spezifischen Vorderlappenzellen Lipoidsubstanzen in Form verschieden großer Tröpfchen, die im Anfang des postfötalen Lebens auftreten und mit dem Alter an Größe und Zahl zunehmen. Ihre Form ist sehr mannigfaltig, indem sich neben Vollkörnern Ringformen und vakuoläre Formen finden. Die basophilen Zellen enthalten namentlich im späteren Alter wenige große Lipoidtropfen, die anderen Zellen zahlreiche kleine Tropfen [ERDHEIM (1), E. J. KRAUS (2)]. Es handelt sich bei diesen Zelllipoiden der Hypophyse um Lipoidgemische, die mit einer albuminoiden Substanz kombiniert zu sein scheinen (Abb. 7). In etwa 20% der Hypophysen fand E. J. KRAUS Cholesterinester-Verfettung in chromophilen Zellen, doch sei es dahingestellt, ob es sich hierbei um einen normalen Vorgang handelt. Nach DUNIN KARWICKA ist doppelbrechendes Lipoid regelmäßig in der Hypophyse anzutreffen (Abb. 8).

Nach den Untersuchungen von E. J. KRAUS handelt es sich bei den isotropen Lipoiden der Vorderlappenepithelien um ein Gemisch zumindest zweier lipoider Substanzen, von denen die eine sehr leicht in Alkohol löslich und imstande ist, Chromhämatoxylinlack und Myelinfiguren zu bilden, während die andere sich gegen Alkohol wesentlich resistenter verhält und die SMITH-DIETRICHsche Reaktion nicht gibt. — Den anisotropen Lipoidsubstanzen der Vorder-

¹⁾ Wie E. J. KRAUS diesen Zellbestandteil nennt.

Jenseits des 40. Lebensjahres findet sich nach E. J. KRAUS eine diffuse staubförmige Verfettung des Bindegewebes der Hypophyse, die wahrscheinlich eine Alterserscheinung darstellt.

Zu den normalen Ablagerungen in den Vorderlappenzellen der Hypophyse gehört ferner das Glykogen, das sich 1. in den Epithelien der Kolloidzysten der Marksubstanz und 2. im Gefolge der Epitheldesquamation frei im Lumen derselben findet (NEUBERT).

Umstritten ist das Vorhandensein eines Lymphbahnsystems in der Hypophyse. Während das Bestehen eines solchen von sehr vielen Autoren geleugnet wird, gelang es EDINGER (3) intra- und interzelluläre sowie perivaskuläre Räume durch Injektion darzustellen, mittels welcher die Hypophyse ihr spezifisches Sekret durch den Hypophysenstiel dem Gehirn zuführen soll. Die ungemein reichliche Vaskularisation des Vorderlappens, die innige örtliche Beziehung zwischen den zarten, dünnwandigen Gefäßen und den diesen unmittelbar aufsitzenden spezifischen Vorderlappenzellen, sowie die Tatsache, daß es Fälle von Akromegalie mit einem extrasellar im Keilbein gelegenen eosinophilen Adenom bei intakter Hypophyse gibt und andere Momente aus der Pathologie des Menschen sprechen unbedingt dafür, daß zumindest ein Teil des spezifischen Hypophysensekretes in die Blutbahn gelangt.

Bezüglich der Innervation des Vorderlappens wäre zu sagen, daß Ganglienzellen in demselben bisher nicht nachgewiesen wurden, wohl dagegen geringe Mengen von Nervenfasern, die mitunter neben den Gefäßen verlaufen.

Die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse.

Einer besonderen Besprechung bedürfen gewisse Veränderungen der Hypophyse, die sich in der Gravidität einstellen und sowohl im makroskopischen als auch mikroskopischen Bilde ihren Ausdruck finden. Das hervorstechendste Merkmal der sog. Schwangerschaftshypophyse, die am gründlichsten von ERDHEIM (9) und STUMME studiert worden ist, sind die Schwangerschaftszellen, die von den Hauptzellen abstammen und die starke Vergrößerung des Vorderlappens in der Gravidität bedingen. Zugleich mit der Vergrößerung und Gewichtszunahme rundet sich die Hypophyse ab, die Form wird plump, die obere Fläche der Hypophyse springt oft deutlich vor und ragt im Gebiete des Stielansatzes aus der Sella turcica hinaus.

Post partum wird die Hypophyse wieder kleiner und der grauweiße mitunter fast reinweiße Farbenton des Parenchyms macht der gewöhnlichen mehr rötlichgrauen Farbe Platz. Da sich, wie wir aus den Untersuchungen von ERDHEIM (9) wissen, die Hypophyse der Primipara von der der Multipara in mancher Beziehung unterscheidet, so empfiehlt es sich, die Veränderungen in der Hypophyse bei dieser und jener gesondert zu besprechen.

Die eigentlichen Träger der Schwangerschaftsveränderung sind die Hauptzellen, die sich in der Gravidität übermäßig vermehren und stark hypertrophieren, so daß auf der Höhe der Schwangerschaft die Hauptzellen so gut wie vollständig fehlen, da sie eben alle in Schwangerschaftszellen umgewandelt sind. Sie liegen dementsprechend am reichlichsten dort, wo sich bei der Nullipara bzw. beim Manne die meisten Hauptzellen finden. In der Gravidität vermehren sich diese und nehmen zugleich den Typus der Schwangerschaftszellen an. Bei der Primipara sehen wir sie im 2. Schwangerschaftsmonat den Basophilen an Zahl gleich, im 4.—6. Monat sind sie an Zahl bereits an die 2. Stelle gerückt, indem sie zahlreicher sind als die Basophilen, und im 8.—9. Monat haben sie bereits die Zahl der Eosinophilen erreicht oder gar überflügelt und bleiben von da bis ans Ende der Schwangerschaft zahlenmäßig an erster Stelle. Auf der Höhe der Entwicklung besitzen die Schwangerschaftszellen einen großen, hellen, unregelmäßig geformten oder ovalen Kern und ein reichliches schon bei Fosinfärbung¹⁾ deutlich granuliertes, aber ähnlich wie bei den Hauptzellen ziemlich hinfälligen Zelleib, der bei der Einbettung zur Schrumpfung und Bildung künstlicher Vakuolen neigt. Mit Eisenhämatoxylin (HEIDENHAIN) und Chromhämatoxylinlack (E. J. KRAUS) kann man eine Schwärzung der Protoplasmagranula erzielen, so daß der Zelleib einen grauen Farbenton annimmt, während die eosinophilen Zellen intensiv schwarz gefärbt sind. Mit dem Dreifarbenmisch von MALLORY läßt sich eine feine, rote Granulierung darstellen (Abb. 9), während Kresofuchsin in keiner Weise angenommen wird. Die Schwangerschaftszellen sind im Gegensatz zum übrigen Hypophysengewebe zum größten Teil fettfrei, zum Teil enthalten sie sehr wenige, kleine Fetttropfen (ERDHEIM). Nicht selten findet sich an einer oder der anderen Stelle eine größere umschriebene Ansammlung von Schwangerschaftszellen nach Art einer adenomatösen Hyperplasie [ERDHEIM (9)].

Nach erfolgter Geburt sehen wir bei der Primipara die Schwangerschaftszellen noch immer viele Tage an erster Stelle, 2 Wochen post partum kann man die ersten Zeichen

¹⁾ Starke Vergrößerung vorausgesetzt.

der Rückbildung wahrnehmen, 3—4 Wochen post partum sinken sie auf die zweite Stelle und werden spärlicher als die eosinophilen Zellen. Aber noch nach 2 Jahren nehmen die nunmehr zu Hauptzellen gewordenen Schwangerschaftszellen die zweite Stelle ein und erst nach mehreren Jahren rücken sie wieder bezüglich ihrer Zahl an die dritte Stelle [ERDHEIM (9)]. Mit zunehmender Verkleinerung der Schwangerschaftszellen nimmt post partum auch die Breite der Schwangerschaftszellbalken allmählich ab, wobei noch Wochen bis Monate nach beendeter Gravidität die Hypophyse im histologischen Bild infolge der zahlreichen, schmal gewordenen, nunmehr aus Hauptzellen zusammengesetzten Balken namentlich in den Seitenteilen das Gepräge der abklingenden Schwangerschaftsveränderung trägt [ERDHEIM (9)].

Was den vorhin erwähnten Unterschied bei der Erst- und Mehrgeschwängerten anlangt, so besteht er in erster Linie darin, daß bei der Zweitgeschwängerten die Hauptzellen als das Ausgangsmaterial für die Schwangerschaftszellen in weit größerer Menge vorliegen als bei der Erstgeschwängerten, da sie sich nach der Gravidität nur recht langsam zurückbilden. Die Folge davon ist, daß die Schwangerschaftsveränderung, die in der zweiten Gravidität an die aus der ersten anknüpft, einen höheren Grad erreicht als in der ersten Gravidität. Je häufiger Schwangerschaften wiederkehren, desto mehr sind die für die Schwangerschaft typischen Vorgänge in der Hypophyse gesteigert [ERDHEIM (9)].

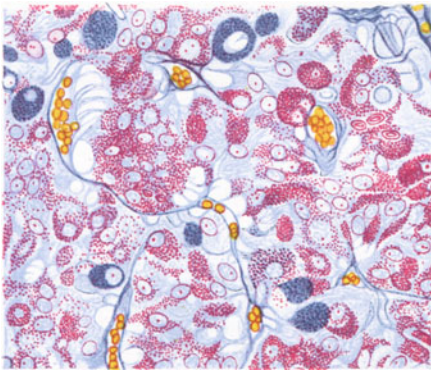


Abb. 9. Vorderlappen einer Schwangerschaftshypophyse. MALLORYS Dreifarbenmisch. Die Schwangerschaftszellen sowie die Eosinophilen rot granuliert.

Gewicht und Größe der Hypophyse übertagen bei der Multipara wesentlich die Werte bei der Primipara, denn das Durchschnittsgewicht der Hypophyse am normalen Schwangerschaftsende einer Multipara beträgt 1,06 g gegen 0,83 bei der Primipara (ERDHEIM) und ist bei der Multipara zum Unterschied gegen die Primipara noch mehrere Wochen post partum höher als zu Anfang der Gravidität. Nicht nur die Vergrößerung der Hypophyse sondern auch die typische helle Beschaffenheit der Schnittfläche stellt sich bei der Multipara viel früher ein als bei der Primipara, die Zahl der Schwangerschaftszellen wird bei der Multipara viel größer als bei der Primipara. Mitosen finden sich reichlicher, die Eosinophilen werden bei der Multipara schon vom Beginne der Gravidität an durch die

Schwangerschaftszellen an Zahl übertagt und mehr noch als bei der Primipara erscheinen sie offenbar infolge schlechterer Ernährung auffallend klein [ERDHEIM (9)].

Die Involution der Schwangerschaftszellen post partum erfolgt bei der Multipara langsamer als bei der Primipara. 20 Tage post partum sind noch stellenweise Schwangerschaftszellen mit wohl erhaltenem Zelleib zu sehen und noch nach 2 Jahren kann die Zahl der nunmehr zu Hauptzellen gewordenen Schwangerschaftszellen sehr groß und dieselben in zahlreichen, eigenen Balken angeordnet sein.

Wichtig erscheint die Tatsache, daß die Schwangerschaftszellen als fein eosinophil gekörnte Elemente — wenn man so sagen darf — eine zweite Art von Eosinophilen darstellen, die in der Gravidität aus den Hauptzellen entsteht, den gleichen Zellen, von denen alle chromophilen Zellen der Hypophyse abstammen. Auch funktionell scheinen die Schwangerschaftszellen den Eosinophilen nahezustehen, worauf in erster Linie der Parallelismus zwischen der vorübergehenden Spitzenverdickung der Schwangeren und der echten Akromegalie, die heute mit Recht als eine Folge der Hyperfunktion der Eosinophilen angesehen wird, hinweist. Es liegt daher der Gedanke nahe, daß die Schwangerschaftszellen als eine besondere Art der Eosinophilen vielleicht für das Wachstum des Kindes im Mutterleib von Bedeutung sind.

Hinterlappen.

Der Hinterlappen oder auch die Neurohypophyse besteht in erster Linie aus Neuroglia, die aber stark von der des übrigen Zentralnervensystems abweicht, indem sie nach A. KOHN (1) eine Art ependymärer Glia darstellt, die primitiver ist als diejenige des Gehirns und Rückenmarks und sich von dieser durch einfache Zellformen, geringere Differenzierung der Fasern und reichliches Protoplasma unterscheidet. Sie bildet ein zusammenhängendes

Maschenwerk von protoplasmatischer Substanz, in welcher die runden oder ovalen Kerne eingelagert sind. Die Menge des Protoplasmas wechselt; sie nimmt nach STUMPF (1) mit dem Alter ab, wenn die protoplasmatische Substanz mehr und mehr eine Umwandlung in Fasern erfährt. Die Fasern liegen intraprotoplasmatisch oder am Rande, können aber auch frei verlaufen, ohne vom Protoplasma umgeben zu sein [STUMPF (1)].

Von besonderem Interesse sind die pigmenthaltigen Zellen, die sich beim Erwachsenen so gut wie immer im Hinterlappen, wenngleich in sehr wechselnder Menge finden. Nach A. KOHN (1) soll das Pigment nur in den Gliazellen eingeschlossen vorkommen, und zwar einerseits in den knotig aufgetriebenen Teilen der Fortsätze länglicher, ungefähr zylindrischer Zellen, andererseits im Zelleib multipolarer Riesengliazellen.

Nach KOHN, der das Pigment des Hinterlappens für ein Abbauprodukt der Neuroglia hält, zeigen nur ganz vereinzelt Pigmentkörnchen intensive Eisenreaktion; hingegen fand LUBARSCH in 350 Hypophysen von Erwachsenen verschiedensten Alters stets eisenhaltiges Pigment in der Neurohypophyse und zwar besonders im Stiel. Er unterscheidet 4 Fälle: Solche, in denen nur eisenhaltiges Pigment in der Neurohypophyse vorliegt; ferner solche, in den neben Zellen mit eisenhaltigem Pigment Zellen mit ausschließlich eisenfreiem Pigment vorkommen; dann Fälle mit Zellen, in denen das Pigment gemischt vorkommt und endlich Fälle, in denen Zellen mit eisenhaltigem, eisenfreiem und gemischtem Pigment nachweisbar sind. In 12 Fällen sah LUBARSCH überhaupt kein, in 46 Fällen ausschließlich eisenhaltiges Pigment. Von 54 jugendlichen Hypophysen (von 0–15 Jahren) waren 7 frei von Pigment, 4 zeigten nur eisenfreies, 23 nur eisenhaltiges Pigment; in 16 Fällen war eisenhaltiges, eisenfreies und gemischtes, in 2 Fällen eisenfreies und gemischtes und in 2 Fällen eisenhaltiges und gemischtes Pigment vorhanden. Zu Krankheitszuständen irgendwelcher Art hat das Pigment der Neurohypophyse nach LUBARSCH keine Beziehung, immerhin fand LUBARSCH das eisenhaltige Pigment bei der progressiven Paralyse stark vermehrt. Den oft bei Frauen nachweisbaren geringeren Pigmentgehalt der Neurohypophyse führt LUBARSCH auf das Überstehen von Schwangerschaften zurück. Die Pigmentablagerung im Hinterlappen ist nach diesem Autor der Ausdruck einer eigenartigen Stoffwechselfähigkeit des Organs. Die Annahme, daß die Hypophyse ein am Eisenstoffwechsel beteiligtes, wahrscheinlich Blutkörperchen zerstörendes Organ darstellt, bedarf allerdings noch der genaueren Beweisführung. Der von LUBARSCH beobachtete Parallelismus zwischen der Reichlichkeit des eisenhaltigen Pigmentes in der Neurohypophyse und den Eisenablagerungen in den Gliazellen, Fasern und adventitiellen Zellen der Blutgefäße im Streifenhügel sowie der Gegend der Substantia nigra soll für engere Beziehungen der genannten Gewebe zueinander sprechen.

Nach den Untersuchungen von SPATZ gibt nur ein kleiner Teil des Hypophysenpräparates positive Eisenreaktion; eine konstant vorkommende, gleichmäßig über das ganze Organ ausgebreitete positive Eisenreaktion, wie sie im Globus pallidus und der Substantia nigra in so auffälliger Weise vorkommt, fehlt im Hinterlappen, woselbst nach SPATZ ganz andere Verhältnisse als in den zwei genannten Hirnabschnitten vorliegen. SPATZ hält das Pigment der Neurohypophyse für ein Abnutzungspigment, welches in verschiedenem Maße Eisen enthält. KIXONO fand in seinen Fällen die Eisenreaktion des Hinterlappenspigmentes meistens nur sehr schwach, welche Angabe ebenso wie die von A. KOHN mit den Untersuchungsergebnissen von LUBARSCH in offenem Gegensatz steht. Nach OBERNDORFER wäre das Neurohypophysenpigment dem Lipofuszin im Sinne HUECK'S nahestehend.

Während A. KOHN das Pigment der Neurohypophyse nur innerhalb der Gliazellen beobachten konnte, hält STUMPF daran fest, daß das Pigment nur zum allerkleinsten Teile in der Glia selber liegt, sondern hauptsächlich in den Maschen des Glianetzes, wobei es sich am reichlichsten dort findet, wo das Bindegewebe des Hinterlappens besonders stark hervortritt; dies ist vor allem an der Grenze gegen den Vorderlappen und entlang den Gefäßen. Beim Neugeborenen findet sich überhaupt kein Pigment oder nur in Spuren. Anfangs liegt es in vereinzelt länglichen, zylindrischen Zellen; bei zunehmender Menge bilden die Pigmentzellen Nester, die über den ganzen Hinterlappen verstreut sind. Während der Hinterlappen bei jugendlichen Menschen meist schwach oder kaum pigmentiert erscheint, finden sich im höheren Alter fast immer mehr oder weniger reichliche Mengen Pigment, während im mittleren Alter der Pigmentgehalt des Hinterlappens recht stark wechselt. Im allgemeinen nimmt die Pigmentierung des Hinterlappens mit steigendem Alter zu, wobei bemerkenswerterweise bei Frauen die Fälle mit wenig Pigment viel häufiger sind als bei Männern (VOGEL).

Außer Pigment finden wir in allen Lebensaltern, auch beim Neugeborenen, in sehr wechselnder Menge im Hinterlappen basophile Zellen, die den im Vorderlappen entsprechen und in den Maschen des Gliagewebes liegen. Die Frage, ob diese Zellen vom Vorderlappen in den Hinterlappen einwandern oder ob es sich um physiologische Heterotopien handelt, wie DIECKMANN annimmt, steht noch zur Diskussion. Sie liegen einzeln oder in kleinen Gruppen oder selbst in größeren Verbänden und ihre Beziehung zu den Bindegewebssepten und Kapillaren, längst derer sie in den Hinterlappen vordringen, ist namentlich in jugendlichen Hypophysen unverkennbar. Mit steigendem Alter nimmt die Zahl der einwandernden

Basophilen im allgemeinen zu, wengleich auch im hohen Alter Fälle mit wenig basophilen Zellen im Hinterlappen vorkommen. In größter Menge finden wir sie in den dem Vorderlappen angrenzenden Teilen des Hinterlappens, von wo sie nach hinten ausstrahlen. Als seltenen Befund beschreibt TÖLKEN auch Einwanderung von eosinophilen Zellen, ein Befund, den Verfasser unter vielen Hunderten in Stufenschnitten untersuchten Hypophysen nie beobachten konnte.

Endlich finden sich im Hinterlappen noch eigenartige kernlose, meist rundliche, gut begrenzte Gebilde, die ungefähr die gleiche Größe haben wie die eingewanderten Basophilen. Mit Hämatoxylin färben sich diese Gebilde graublau und lassen eine feine Körnelung erkennen und sind schon dadurch von den häufig in den Maschen des Gliazetwerkes auftretenden Kolloidtropfen, die homogen erscheinen, leicht zu unterscheiden. Ein Teil der erwähnten Gebilde zeigt gelbbraun pigmentierte Granula, ja es gibt Gebilde, die fast ganz mit braunen Pigmentkörnchen erfüllt sind, weshalb sie von VOGEL als „Pigmentkörper“ bezeichnet wurden. Nach diesem Autor stehen die „Pigmentkörper“ in direktem Zusammenhang mit den in den Hinterlappen eindringenden Basophilen, in denen sich gleichfalls gelbbraune Pigmentkörnchen da und dort nachweisen lassen. Die „Pigmentkörper“ hält VOGEL für Umwandlungsprodukte der eingewanderten Zellen. Was die Entstehung des übrigen Pigmentes, das nach A. KOHN (1) hauptsächlich in den Gliazellen abgelagert ist, anbelangt, so dürfen wir wohl gleichfalls annehmen, daß es zu den basophilen Wucherungen des Hinterlappens in genetischer Beziehung steht, wobei es nicht etwa von den funktionstüchtigen Zellen ausgeschieden wird, sondern sich beim Zerfall der Zellen als ein Abfallsprodukt oder eine Schlacke des Stoffwechsels bildet [STUMPF (1), VOGEL]. Auffallend wenig Pigment findet sich im Hinterlappen der Hypophyse gravidier Frauen, was auf die geringe bzw. fehlende Einwanderung der Basophilen in der Gravidität bezogen wurde [STUMPF (1)]. Dieser Parallelismus wurde ebenso als Stütze der Behauptung, daß das Pigment aus dem Basophilen entstände, angeführt, wie die zeitlichen und räumlichen Beziehungen zwischen Zelleinwanderung und Pigmentierung und die Tatsache, daß in der Regel die Pigmentierung des Hinterlappens um so stärker ist, je reichlicher sich basophile Wucherungen nachweisen lassen [STUMPF (1), VOGEL].

Nach Ansicht KİYONOS besteht zwischen „Einwanderungszellen“ und Pigmentbildung kein ursächlicher Zusammenhang, wengleich beide Prozesse mit dem Alter zunehmen.

Ganglienzellen ist bisher noch nicht gelungen einwandfrei in der Neurohypophyse nachzuweisen, dagegen finden sich hier Nervenfasern, die vom Plexus caroticus abstammen, also sympathischer Natur sind.

Hypophysenstiel.

Der Hypophysenstiel besteht gleich dem Hinterlappen aus Glia (oder besser gesagt neurogenem Gewebe nicht nervöser Art) und zartwandigen Blutgefäßen. Mit der Fibrillenfärbung und neuen empfindlichen Gliafasermethoden fand in jüngster Zeit KARY im Hypophysenstiel Achsenzylinderfibrillen und spärliche Gliafaser. An der Vorderseite des Hypophysenstiels liegt eine dünne Schichte Drüsenparenchym, das seinen Ausgang vom Vorderlappen nimmt, mit diesem in unmittelbarer Verbindung steht und in zweckmäßiger

Weise „vorderer Trichterbelag“ genannt wird.

Im Vorderteil des Hypophysenstiels, viel seltener im hinteren Teil, ferner in dem an den Stiel angrenzenden Teil der oberen Fläche des Vorderlappens und nur ganz vereinzelt intermediär zwischen Vorder- und Hinterlappen finden sich in verschiedener Zahl und Größe Zellkomplexe, deren Zellen denen des Stratum spinosum entsprechen und schlechtweg „Platteneithelhaufen“ genannt werden [ERDHEIM (2) (Abb. 10)]. Ihre Form ist bald rund oder mehr länglich, bald langgestreckt, geradezu bindfadenförmig und längs des Verlaufes der Bindegewebsfasern angeordnet. In einem Teil der Fälle sind den Platteneithelhaufen Vorderlappenzellen, und zwar sowohl Hauptzellen als

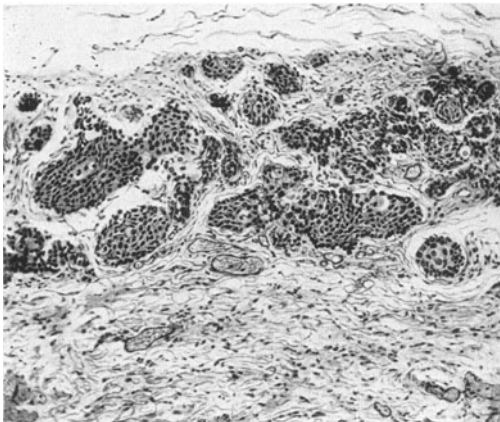


Abb. 10. Die Platteneithelhaufen von ERDHEIM.

auch granuliert Zellen beigemischt [ERDHEIM (2), KIYONO]. ERDHEIM (2) beschreibt auch Zystenbildung in den Plattenepithelhaufen, während Verhornung nach ERDHEIM nicht vorkommt. Als kleinste Zahl der bei seinen Untersuchungen in einer Hypophyse nachgewiesenen Plattenepithelhaufen gibt KIYONO 3 an, als Maximum 36. Ihre Größe ist sehr verschieden, indem Komplexe aus 3—5 Zellen, aber auch solche mit 100 Zellen und mehr beobachtet werden (KIYONO). Vor dem 20. Lebensjahr findet man Plattenepithelhaufen nur selten, da sie erst mit allmählichem Wachsen für uns leichter wahrnehmbar werden. Daß dieselben in der Tat mit dem Alter wachsen, geht aus dem Umstande hervor, daß im höheren Alter die Plattenepithelhaufen am größten sind. Nach ERDHEIM handelt es sich bei diesen Formationen um rudimentäre Gebilde, die nur einer verlangsamten Fortentwicklung fähig sind und in Zusammenhang mit der Entwicklungsgeschichte der Orohypophyse stehen, indem sie Reste des involvierten Hypophysenganges darstellen.

Die Rachendachhypophyse.

Am Rachendach entsprechend der Ansatzstelle der Nasenseidewand liegt genau in der Medianebene die Rachendachhypophyse von ERDHEIM, als ein beim Menschen konstant vorkommendes Organ, das zum ersten Male im Jahre 1888 von KILLIAN bei Föten beschrieben worden ist. Diese Hypophysis pharyngea¹⁾ verläuft in dem Bindegewebe, das sich zwischen der Schleimhaut des Rachendaches und dem Knochen der Schädelbasis bzw. des Vomers befindet, in schräger Richtung von vorne unten nach hinten oben, was ungefähr der Richtung entspricht, die der Canalis cranio-pharyngeus einnimmt. Während die Hypophysis pharyngea bei Föten, Neugeborenen und ganz jungen Kindern meist knapp unter dem Schleimhautepithel beginnt, ausnahmsweise sogar mit dem Deckepithel in kontinuierlicher Verbindung steht [HABERFELD (1)], beginnt sie bei Erwachsenen erst unter dem Schleimdrüsenlager der Rachenschleimhaut, so daß sie eigentlich außerhalb der Mukosa zu liegen kommt. Ihr Ende findet die Rachendachhypophyse stets unter der Schädelbasis, ohne in der Regel das Keilbein zu erreichen [HABERFELD (1)]. Bis zum reifen Alter wächst sie, um dann als 5—6 mm langes und 0,5—1 mm dickes Organ das Wachstum einzustellen [HABERFELD (1) (Abb. 11)].

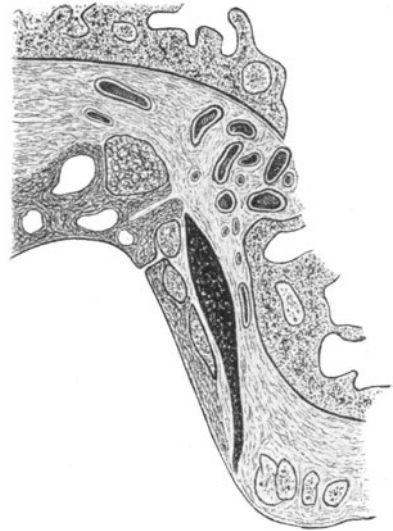


Abb. 11. Schematische Darstellung des Rachendachs mit der Rachendachhypophyse (das schwarze, langgestreckte Gebilde). (Nach HABERFELD.)

Der histologische Aufbau dieses strangförmigen, von reichlichen Kapillaren und feinen Bindegewebsfasern durchzogenen Organes, das nur bei Erwachsenen eine Andeutung einer Bindegewebskapsel zeigt, ist bei Föten solid, bei Kindern beginnt eine alveoläre Struktur aufzutreten, die bei Erwachsenen ganz ausgesprochen ist. Bei diesen finden sich in geringer Menge lumenführende Alveolen, die bei alten Menschen mit Kolloid gefüllt sein können. Die Zellen, aus denen sich die Alveolen aufbauen, sind die gleichen wie in der Haupthypophyse, nur stehen zahlenmäßig an erster Stelle die Hauptzellen, dann folgen die eosinophilen Zellen und in geringster Menge die basophilen Zellen; ja es scheint Fälle zu geben, in denen diese ganz fehlen.

Wie in der Haupthypophyse, so finden sich auch in der Hypophysis pharyngea nach HABERFELD Plattenepithelhaufen, wengleich sie bei Föten und Neugeborenen hier wie dort offenbar wegen ihrer Kleinheit unserem Auge entgehen. Bei Erwachsenen hingegen fand sie HABERFELD regelmäßig als konzentrisch geschichtete Plattenepithelhaufen mit einem deutlichen Stratum basale und spinosum, und zwar in viel stärkerer Entwicklung als am Hypophysenstiel, eine Erscheinung, die wohl darauf zurückzuführen ist, daß die Rachendachhypophyse aus einer Stelle des Hypophysenganges entsteht,

¹⁾ L'hypophyse pharyngienne CIVALLERI.

welche der primitiven Mundbucht näherliegt als der Hypophysenstiel. Als Rest des Hypophysenganges sind ferner in manchen Rachendachhypophysen nachweisbare schlauchförmige Gebilde aufzufassen, die mit einfachem oder kubischem Epithel, das mit dem Drüsenepithel nichts zu tun hat, ausgekleidet sind und einen kolloidähnlichen Inhalt aufweisen. Ob diese Bildungen zur Norm gehören oder eine Anomalie darstellen, muß dahingestellt bleiben. Dasselbe gilt von Hypophysenkeimen, die sich am Rachendach oberhalb der Rachendachhypophyse und von dieser völlig getrennt in manchen Fällen nachweisen lassen.

Reste des Canalis craniopharyngeus mit Blutgefäßen als Inhalt, die noch bei Neugeborenen und gelegentlich auch noch bei jungen Kindern vorhanden sind, finden sich bei Erwachsenen nur selten [SOKOLOW, HABERFELD (1)].

Bildungen, die bei Neugeborenen regelmäßig, seltener bei älteren Kindern und noch seltener bei Erwachsenen gefunden werden, sind Speicheldrüsen, die in den vordersten



Abb. 12. Speicheldrüsen in der Neurohypophyse nahe der Marksubstanz.

Anteilen der Neurohypophyse an der hinteren Wand der Rathkeschen Zyste liegen und sich nahe dem unteren Ende der Zyste oft ein Stück weit unter den Hinterlappen verfolgen lassen [ERDHEIM (2) (Abb. 12)]. Diese Drüschchen, die gelegentlich aus mehreren Läppchen aufgebaut sind, münden an der hinteren Wand der Rathkeschen Zyste, wenngleich es auch Drüschchen gibt, die den Zusammenhang mit der Rathkeschen Zyste gänzlich verloren haben oder deren Ausführungsgang zumindest nicht vollständig kanalisiert ist [ERDHEIM (2)]. In solchen Fällen kann es in den Speicheldrüsen zur Sekretstauung und zystischer Erweiterung kommen, wodurch Gebilde entstehen, die von den Zysten der Marksubstanz schwer zu unterscheiden sind [ERDHEIM (2)]. Dies mag auch der Grund sein, warum man Speicheldrüsen im Hinterlappen der Hypophyse beim Erwachsenen viel seltener sieht, zumal die im Laufe der Entwicklung eintretende Umgestaltung der primären Rathkeschen Zyste ein Verlorengehen der mikroskopisch kleinen Ausführungsgänge leicht verursachen kann. Daß diese Bildungen Derivate des Rachendaches darstellen, erscheint wohl selbstverständlich. Um eine Infundibulardrüse, wie BEVACQUA annimmt, kann es sich bei denselben nicht handeln, vielmehr sind dies Formationen, die ebenso wie die oben beschriebenen Plattenepithelhaufen der Hypophyse, die später zu besprechenden zylindrischen Flimmerepithelien der Marksubstanz und die in seltenen Fällen an der Grenze der beiden Lappen zu beobachtenden Anhäufungen von lymphatischem Gewebe aus überschüssigem, von der Mundbucht stammenden Bildungsmaterial herrühren und in der Hypophyse in fremder Umgebung zur Entwicklung gelangen.

Entwicklungsstörungen der Hypophyse.

Mißbildungen.

Die häufigste Entwicklungsstörung der Hypophyse ist wohl die mit der Anecephalie verknüpfte Mißbildung derselben, welche vor allem den neurogenen Anteil des Organes betrifft¹⁾. Meist fehlt nicht nur die Verbindung der Hypophyse mit der Hirnbasis, also der Hypophysenstiel, sondern auch der Hinterlappen selbst und der dem Hinterlappen angelagerte Epithelsaum, der die hintere Begrenzung der Rathkeschen Zyste bildet. Nur in einer kleinen Zahl der Fälle lassen sich andeutungsweise Teile einer Neurohypophyse, wenn auch ohne jeglichen Zusammenhang mit dem etwa vorhandenen Gehirnrudiment nachweisen. So sah A. KOHN (3) bei Anecephalen an der oberen Fläche der Hypophyse innerhalb der Bindegewebskapsel ein kleines neurogenes Gebilde aus einem dichten, feinen Fasernetzwerk, das er als Hinterlappengewebe anspricht. In einem anderen Falle sah er an Stelle des Hinterlappens innerhalb der Orophypophyse nahe der Oberfläche ein kleines, aus einem kernarmen, fast homogenen Faserfilz aufgebautes Gebilde, das frei in einer kleinen Höhle des Vorderlappens lag und einen schönen Epithelsaum aus Zylinderzellen mit aussprossenden Zapfen trug. In einem 3. Falle beschreibt A. KOHN (3) einen zylindrischen Strang aus neurogenem Gewebe innerhalb der gemeinsamen, die Orophypophyse umgebenden Bindegewebshülle. Auch von anderen Untersuchern wurden in einem Bruchteil der Fälle Andeutungen einer Neurohypophyse gefunden [HABERFELD (3), MAUKSCH], während die größere Zahl der Anecephalen von einem Hinterlappen überhaupt nichts erkennen läßt.

Die bei Anecephalen vorhandene Form und Lage der meist nur aus Vorderlappengewebe bestehenden Hypophyse ist unter anderem durch die Schädelmißbildung bedingt. Ist die Sella turcica flach oder der Sattel nur zart angedeutet, so erhebt sich die ungefähr linsenförmige Hypophyse kalottenförmig über das unebene Niveau der knöchernen Schädelbasis (Abb. 13); erscheint, was nicht selten vorkommt, die Sella als querverlaufender, oft tief eingeschnittener Spalt mit einer plumpen, manchmal nach hinten stark ausladenden vorderen und einer niedrigeren, zapfenförmig aufragenden hinteren Sattellehne, die keine Processus clinoidi erkennen läßt, so zeigt die Hypophyse meist eine annähernd birnförmige Gestalt und ragt mit dem kranialwärts verjüngten Teil mehr oder weniger deutlich aus der verbildeten Sella turcica hervor. Zwischen diesen zwei äußersten Typen gibt es Übergänge, wobei vor allem die anatomische Beschaffenheit des knöchernen Hypophysenbettes modellierend und lagebestimmend auf die Hypophyse wirkt. Auf die Mannigfaltigkeit in Form und Größe der Anecephalenhypophyse wird in letzter Zeit besonders von KIYONO hingewiesen.



Abb. 13. Hypophyse bei Anecephalie (nach Abpräparierung der Area cerebrovasculosa).

¹⁾ HABERFELD, BARLOW, BROWNE, MAUKSCH, KOHN, KIYONO usw.

Charakteristisch sind für die Anecephalen-Hypophyse die weiten, blutstrotzenden Gefäße, die vielfach gar kein Parenchym zwischen sich erkennen lassen [A. KOHN (3)] und nicht selten zu Blutungen Anlaß geben, wengleich man neben diesen gewebssarmen Strecken mit weiten Bluträumen genügend Partien von normalem Bau feststellen kann. Immerhin fällt es auf, daß die Zahl der Eosinophilen im allgemeinen wesentlich hinter der Norm zurückbleibt, dafür um so reichlicher chromophobe Elemente vertreten sind, darunter solche, die von A. KOHN (3) als groß, scharf begrenzt und feinkörnig beschrieben werden, sich gegen die üblichen Farbstoffe neutrophil verhalten und nach Ansicht des Verfassers am ehesten den Übergangszellen von E. J. KRAUS (6) entsprechen.

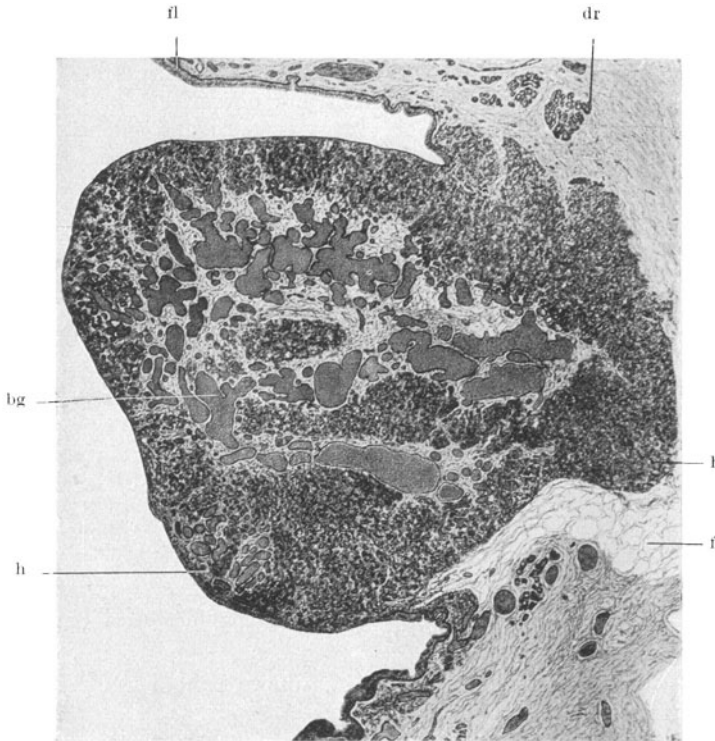


Abb. 14. Polypenartiges Vorragen einer „Kanalhypophyse“ in das Pharynxlumen bei einem Anecephalus. (Nach A. KOHN.) h Hypophyse mit weiten Blutgefäßen (bg), fl Flimmer-epithel der Pharynxschleimhaut, dr Drüsen derselben, f reichliches, gut entwickeltes Fettgewebe.

In der Hypophysenstörung, namentlich dem Fehlen der Neurohypophyse bzw. der Verbindung der Hypophyse mit dem Gehirn dürfte nach A. KOHN (3) die Ursache für die Nebennierenhypoplasie bei Anecephalen gelegen sein.

Der Canalis craniopharyngeus wird bei Anecephalen häufig offen gefunden und kann selbst vollkommen durchgängig sein. Der Inhalt des Kanals besteht abgesehen von Bindegewebe und Gefäßen aus einem zentral gelegenen Hypophysenkeim, der weder mit der Haupthypophyse noch mit der Rachendachhypophyse in Verbindung steht. Bei besonders kräftiger Entwicklung einer solchen „Kanalhypophyse“ oder „Nebenhypophyse“ kann das pharyngeale Ende als kolbige Verbreiterung bis an das Epithel der Rachenschleimhaut heranreichen und sich polypenartig in das Pharynxlumen vorwölben

[A. KONH (3) (Abb. 14)]. Selten liegt die ganze Hypophyse im Kanal und ragt knopfartig in die Sella und evtl. unten polypenartig in die Rachenhöhle hinein (HABERFELD).

Eine ziemlich seltene Mißbildung, von der erst wenige Fälle beobachtet wurden, ist die Dystopie der Neurohypophyse, bei der diese nicht in der Sella turcica unter dem duralen Operkulum liegt, sondern über diesem unmittelbar an der Gehirnbasis (Abb. 15).

Bei der üblichen Herausnahme des Gehirns stößt man in der Gegend des Hypophysenstiels auf einen ungefähr erbsengroßen geschwulstähnlichen Körper, der bei älteren Individuen bräunlich verfärbt sein kann und einerseits mit einem kurzen Stiel ins Infundibulum übergeht, andererseits mit einem noch kürzeren Stiel an der unteren Hälfte durch die Öffnung des Diaphragma sellae in den Türkensattel eindringt. Der oft bräunlich verfärbte Körper entspricht der dystopischen Neurohypophyse, an deren Vorderfläche sich eine dünne Lage Vorderlappengewebe befinden kann. Der untere, in die Sella führende Stiel, der die Vereinigung der Neurohypophyse mit der normal in der Sella liegenden Orophypophyse darstellt, besteht aus reichlich vaskularisiertem Vorderlappengewebe, das sich gegen die verlagerte Neurohypophyse mittels der meist spärlich entwickelten Marksubstanz abgrenzt. (2 Fälle von PRIESEL (4), 1 Fall von LHERMITTE und ROEDER und 1 Fall eigener Beobachtung.)



Abb. 15. Dystopie der Neurohypophyse.

Die Ursache der Dystopie der Neurohypophyse ist in einer Störung in der Vereinigung der beiden Hypophysenanlagen zu suchen. Bekanntlich erfolgt schon normalerweise der Ansatz des Hypophysenstiels nicht immer gleichartig, indem der Ansatz das eine Mal weiter vorne, das andere Mal weiter rückwärts erfolgen kann. Im ersten Falle legt sich das Infundibulum an den Vorderlappen einfach an, im zweiten Falle durchbohrt es den Vorderlappen, so daß dorsal vom Stiel noch ein Stück drüsigen Gewebes zu liegen kommt [ERDHEIM (2)]. Erfolgt die Ausstülpung des Zwischenhirnbodens sehr weit stirnwärts, so kann es nach PRIESEL (1) geschehen, daß die beiden Hypophysenanlagen direkt aufeinander treffen und nicht aneinander vorbeiwachsen, so daß der Aufbau der Neurohypophyse auf der Orophypophyse erfolgt. Die zirkuläre Einschnürung des Organs zwischen Vorder- und Hinterlappen wird durch die enge Öffnung im Diaphragma sellae, das nur mehr den in einer verkleinerten Sella liegenden Vorderlappen bedeckt, verursacht.

Einen eigenartigen Fall von Dystopie des Hinterlappens beschreibt PRIESEL (1) in einem Falle von Zwergwuchs, wobei der Vorderlappen der Hypophyse als ein dünnwandiges, zystenähnliches, nach oben offenes Gebilde teils in der Sella turcica, teils in einer mit der Sella in Verbindung stehenden breiter, haselnußgroßen Höhle des Keilbeins lag. Die Wand des zystischen Gebildes enthielt allenthalben eine dünne Lage von Vorderlappenzellen; ebenso bestand ein vom Boden der „Zyste“ in den offenen Canalis craniopharyngeus führender solider Fortsatz aus Hypophysenparenchym. Die Ursache dieser äußerst seltenen Hypophysenmißbildung sucht PRIESEL (1) einerseits in einer Persistenz des Hypophysenganges mit partieller Störung der Konsolidierung und Ossifikation des Postsphenoids und andererseits in einer Dystopie der Neurohypophyse, wie wir sie oben kennen gelernt haben, zu erklären. Schlechte Ernährungsbedingungen

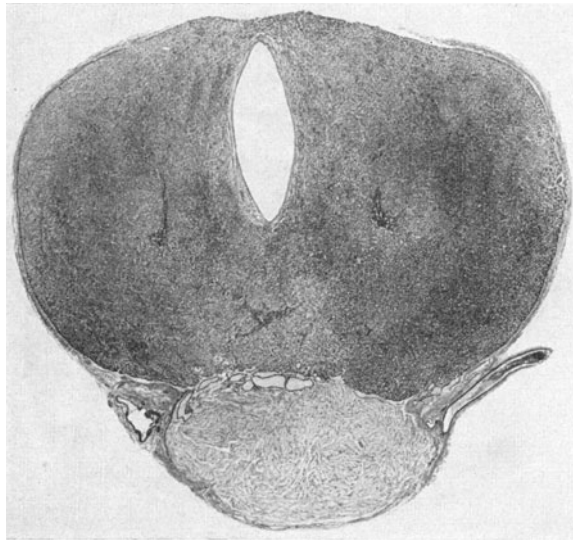


Abb. 16. Flimmerepithelzyste im Vorderlappen der Hypophyse.

durch die mangelhafte Verbindung der beiden Hypophysenanlagen sollen den vorzeitigen Schwund der Orohypophyse herbeigeführt haben.

Verfasser sah bei einem 14tägigen Kinde eine Hypophyse, deren äußere Form dadurch ganz ungewöhnlich erschien, daß der Hinterlappen als 3 mm im Durchmesser betragendes, kugeliges Gebilde an der vorderen Peripherie des Vorderlappens in dessen oberste Schichten eingebettet war. Diese Mißbildung wäre nach PRIESEL (1) damit zu erklären, daß die Ausstülpung des Zwischenhirnbodens in diesem Falle besonders weit stirnwärts erfolgt ist, so daß der Hinterlappen sich auf den vorderen Anteil der Orohypophyse gesenkt hat.

In der älteren Literatur finden sich einige Fälle von Dystopie der Hypophyse, in denen diese nicht in der Sella, sondern in einem vom Rachendach zur Sella führenden Knochenkanal (Canalis craniopharyngeus) gelegen war. Im Falle von LUSCHKA war das Keilbein durch ein vom Hirn herabreichendes Divertikel, welches die nach unten verlagerte Hypophyse enthielt, gespalten (zit. nach CHRISTELLER). Einen offenbar ähnlichen Fall beschreibt KLIN-KOSCH bei einer hydrozephalen Bildung des Gehirns eines Neugeborenen, bei

welchem die Dura mater durch eine Öffnung in der Sella turcica vorgefallen war und als haselnußgroßer Sack, der die Hypophyse enthielt, in die Mundhöhle hineinragte [zit. nach A. KOHN (3)]. Bei einem 4jährigen Mädchen fand SUCHANNEK am Rachendach eine pilzförmige Hervorragung, die sich als die in einem Fortsatz der Dura gelegene Hypophyse erwies. Um die gleiche Veränderung dürfte es sich auch im Falle von SPRING gehandelt haben (zit. nach KIYONO).

In seltenen Fällen sieht man im Hypophysenstiel in der Substanz des Drüsenfortsatzes, und zwar knapp vor seinem Übergang in den Vorderlappen und auch in diesem selbst etwas vor dem Stielansatz kleine Zysten [die erste von ERDHEIM (2) beobachtete betrug 4 mm im Durchmesser], die mit Flimmerepithel ausgekleidet sind und nicht mit Kolloidzysten, wie sich auch außerhalb der Marksubstanz im Vorderlappen vorkommen, verwechselt werden dürfen.

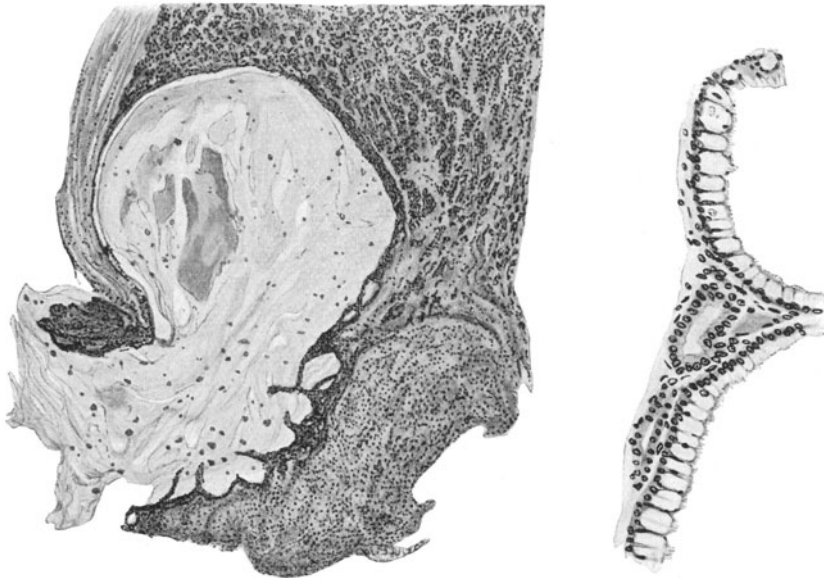


Abb. 17. Kolloidzyste in der Marksubstanz, zum Teil mit Flimmerepithel ausgekleidet. (Aus der Sammlung des Herrn Geheimrat LUBARSCH.)

Verfasser sah eine spaltförmige, mit zylindrischem Flimmerepithel ausgekleidete Zyste im Vorderlappen eines Erwachsenen, die genau in der Medianebene des Organs gelegen war und den Vorderlappen in zwei symmetrische Hälften teilte (Abb. 16). Der mediane Sitz dieser Flimmerepithelzysten ist charakteristisch und läßt an Beziehungen zum Hypophysengang denken, von dem nach ERDHEIM nicht nur die Plattenepithelhaufen, sondern wahrscheinlich auch die Flimmerepithelzysten abstammen.

Bekanntlich finden sich Flimmerepithelien auch in der Marksubstanz, wo sie stellenweise als Auskleidung der Kolloidzysten gefunden werden (Abb. 17). So erwähnt schon WEICHSELBAUM das Vorkommen von zylindrischem Flimmerepithel in den Kolloidzysten der Marksubstanz, soweit diese Abkömmlinge der ursprünglichen Hypophysenhöhle sind, die ja von dem noch bei Kindern Flimmerepithel tragenden Rachendach stammt, während in den durch kolloide Einschmelzung von Vorderlappenparenchym entstandenen Kolloidzysten und Follikeln begrifflicherweise keine flimmernden Zylinderzellen vorkommen können.

Eine ungefähr pflaumenkerngroße, mit flimmerndem Zylinderepithel ausgekleidete Zyste, die den größten Teil des Vorderlappens der Hypophyse eingenommen und, nach unten und hinten wachsend, den Keilbeinkörper durchbrochen hatte, beschreibt in nicht sehr anschaulicher Weise H. MEYER. Verfasser sah bei einem 18jährigen Manne unmittelbar vor der Marksubstanz ein $\frac{3}{4}$ mm im Durchmesser haltendes Zystchen im Vorderlappen mit schlankem, hochzylindrischen Flimmerepithel und dünnem, schwach farbbarem Inhalt.

BRYANT, der die Hypophyse systematisch auf den Befund von Flimmerepithel untersucht hat, will flimmernde Epithelien in allen frisch gehärteten, menschlichen Hypophysen im Bereiche der ehemaligen Hypophysenhöhle gefunden haben, während KIYONO Zysten mit Flimmerepithel im Bereiche der ehemaligen Rathkeschen Tasche unter 50 Fällen nur einmal sah.

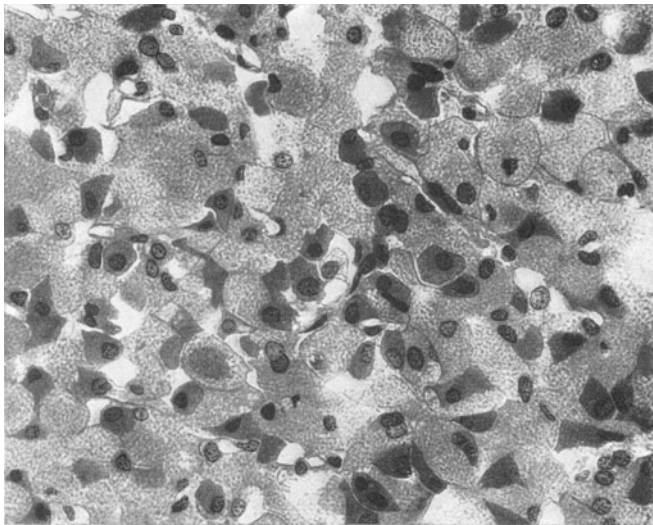


Abb. 18. Knotenförmiger Herd aus neurogenen Gebilden im Hinterlappen (STERNBERG-PRIESEL'Sches Choristom).

Derselbe Verfasser beschreibt bei einer Frühgeburt eine große Zyste in der Marksubstanz, die die Verbindung zwischen Vorder- und Hinterlappen vollständig getrennt hat.

Als eine Entwicklungsstörung wären ferner im Hinterlappen und Stiel der Hypophyse nicht selten vorkommende rundliche, bis erbsengroße, weißliche, geschwulstähnliche Bildungen aufzufassen, die aus großen, dichtstehenden, feinstgranulierten, runden oder spindelig geformten Zellen¹⁾ und einem Maschenwerk zarter Blutkapillaren aufgebaut sind. Die Knötchen, die keine Kapsel besitzen und in der Umgebung in der Regel keine Verdrängungserscheinungen hervorrufen, sitzen nach PRIESEL (2, 3) meist median oder nahe der Medianlinie und stehen nach seiner Ansicht in genetischer Beziehung zum Neuroepithel des primitiven Trichters. C. STERNBERG (2) der als erster ein solches Gebilde beschrieben hat, hielt es für ein Choristom aus mangelhaft ausgereiften neurogenen Elementen. Mit der Auffassung einer gliösen bzw.

¹⁾ Nach den Angaben von STERNBERG und PRIESEL beträgt der Durchmesser dieser Zellen 30–50 μ .

neuroepithelialen Genese dieser Bildungen steht die Tatsache in gutem Einklang, daß man entsprechende Zellen einzeln oder in kleinen Gruppen fast regelmäßig im Hinterlappen der Hypophyse finden kann, Zellen, von denen man schon auf Grund ihrer epithelialen Beschaffenheit annehmen darf, daß sie den ependymären Formationen nahestehen (Abb. 18).

Die Gruppen großer, abnormer Zellen, die SIMMONDS und BRANDES im Hinterlappen der Hypophyse beschreiben, entsprechen den STERNBERG-PRIESELschen Knötchen. KIYONO, der abgesehen von Hypophysen Erwachsener 20 kindliche Hypophysen bis zum Alter von 2 Jahren in Serienschnitten auf die genannten Bildungen untersucht hat, hatte bei den Kindern durchwegs negative Ergebnisse. Zur Darstellung dieser neurogenen Bestandteile empfiehlt KIYONO die BIELSCHOWSKY-Färbung und die Methode von VAN GIESON.

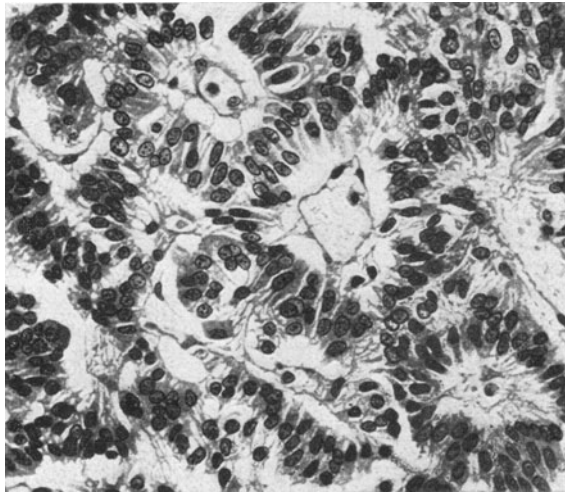


Abb. 19. Die fötalen Zellen von E. J. KRAUS.

Gelegentlich vorkommende, mikroskopisch kleine, zystische Hohlräume, die mit Ependym ausgekleidet sind und am Übergang des Infundibulums liegen, wären nach LANGER (2) auf Abschnürungsvorgänge bei der Verödung des Trichterlumens zurückzuführen. Die von HABERFELD (2) an der hinteren, an die Sattellehne stoßenden Fläche des Hinterlappens gegen den Sellaboden zu gelegenen Gliazellhaufen mit Ependymlumina, die sich bei Föten und Neugeborenen häufiger als bei älteren Kindern nachweisen lassen, dürften mit den LANGERSchen Zysten einen verwandten Ursprung haben.

Nicht selten sieht man im Vorderlappen, besonders in den seitlichen Teilen, bandförmige Zellstränge aus schmalen, hochzylindrischen Zellen, die den Gefäßwänden und Bindegewebssepten pallisadenförmig aufsitzen. Diese Zellstränge, die gegen das normale Parenchym keine scharfen Grenzen zeigen, stellen nach E. J. KRAUS (4), der sie als erster beschrieben hat, undifferenzierte Parenchymreste aus der ersten Embryonalzeit dar, einer Zeit, in der die Vorderlappenepithelien noch diese Gestalt und Anordnung zeigen. Im Sinne dieser Auffassung hat E. J. KRAUS (4) diese Zellen „fötale Zellen“ genannt (Abb. 19).

Hypoplasie der Hypophyse.

Dieselbe kann sowohl im intrauterinen Leben als auch in der postnatalen Entwicklungsperiode entstehen und äußert sich in einer abnormen Kleinheit der ganzen Hypophyse oder eines ihrer Lappen. Sie ist oft recht schwer von der durch Atrophie des ursprünglich normalen Organs entstandenen Verkleinerung der Hypophyse oder eines ihrer Teile zu unterscheiden. Kleinheit der Hypophyse bei normal weiter Sella turcica, die von der Hypophyse nicht ausgefüllt wird, spricht für Atrophie, ebenso wie der Befund sklerosierender Veränderungen in dem verkleinerten Organ. Fehlen von Wachstumsstörung bei auffallender Kleinheit der Hypophyse spricht eher für eine nach Abschluß des Skelettwachstums eingetretene Atrophie als für Hypoplasie. Geringe Abweichungen vom normalen Gewicht sind nicht als pathologisch zu bezeichnen, wie man sich gelegentlich bei Sektionen junger gesunder Menschen, die durch Unfall plötzlich gestorben sind, überzeugen kann.

Höhere Grade von Hypoplasie, namentlich des Vorderlappens, können zu endokrinen Störungen unter denen vor allem Fettsucht und Zwergwuchs zu nennen sind, Anlaß geben. So beschrieb E. J. KRAUS (7) einen Fall von Zwergwuchs mit Fettsucht bei einer 27jährigen Idiotin, deren stark hypoplastische Hypophyse bloß 0,16 g wog und einen durch sehr starke Verminderung und Kleinheit der eosinophilen Zellen ausgezeichneten Vorderlappen und einen infolge seines minimalen Volumens nur mikroskopisch nachweisbaren Hinterlappen besaß.

Einen Fall von hochgradiger Hypoplasie der Hypophyse mit *Dystrophia adiposogenitalis* beschrieb K. GOTTLIEB (2). Die Sella turcica war ganz klein und seicht, die Hypophyse wog 0,18 g und enthielt zwischen dem winzigen, nur mikroskopisch sichtbaren Hinterlappen und dem gleichfalls sehr hypoplastischen Vorderlappen eine hirsekorngroße Zyste. Der Hypophysenstiel war auch mikroskopisch nicht nachweisbar.

In einem Fall von eunuchoidem Hochwuchs fand GARFUNKEL eine Hypoplasie der Hypophyse mit Vorkommen von Zellen, welche den Schwangerschaftszellen ähnlich waren.

RÖSSLE sah Hypoplasie der Hypophyse bei Idiotie sowie bei Zwergwuchs.

Verfasser fand bei einem 51jährigen Potator mit Leberzirrhose und *Diabetes insipidus* einen ganz auffallend kleinen, im übrigen nicht pathologisch veränderten, offenbar hypoplastischen Hinterlappen bei kräftig entwickeltem, an chromophilen Zellen reichen Vorderlappen.

Nicht in allen Fällen läßt sich jedoch die Hypoplasie der Hypophyse von der durch sekundäre Prozesse bedingten Kleinheit des Organs unterscheiden, abgesehen davon, daß es Fälle geben mag, in denen Hypoplasie der Hypophyse mit Atrophie kombiniert erscheint.

Regressive Veränderungen der Hypophyse.

Senile Atrophie.

Im hohen Alter sehen wir manchmal ein Kleinerwerden der Hypophyse, wobei dieselbe meist eine von oben deutlich sichtbare schüsselförmige Aushöhlung bei Erweiterung des zentralen Loches im Operkulum erfährt [CAGNETTO (2)¹]. Daß bei dieser Formenveränderung der normale Liquor-

¹) Geringe Eindellung der Hypophyse um den Stielansatz findet sich offenbar auch als normaler Befund; wenigstens ist in manchen Fällen weder ein abnormer Druck noch eine Atrophie der Hypophyse zu erkennen [SIMMONDS (3), Verfasser].

bzw. Hirndruck modellierend auf die atrophierende Hypophyse wirkt, geht aus der gleichartigen, wenn auch meist höhergradigen Aushöhlung der Hypophyse bei chronischer Drucksteigerung im Schädelraum deutlich hervor.

Was das histologische Bild der Greisenhypophyse anbelangt, so beginnt vom Ende des 6. Jahrzehntes in vielen Fällen eine Abnahme und Verkleinerung der eosinophilen Zellen sowie teilweiser Verlust ihrer Granulierung, offenbar verursacht durch die sehr feine und dichte Lipoidinfiltration des Protoplasmas [E. J. KRAUS (2)]. Zum Teil zeigen die Eosinophilen unscharfe Zellgrenzen und liegen stellenweise in dünne, schwach färbbare Massen, die möglicherweise aus zerfallenen, entgranulierten Zellen entstanden sind, eingebettet. Die basophilen Zellen sind im Greisenalter oft sehr reichlich und enthalten teils auffallend große, von einer lipoiden Hülle umgebene Tropfen, teils erscheinen sie frei oder fast frei von Lipoid [E. J. KRAUS (2)]. Häufiger als bei jüngeren Altersklassen findet sich bei Greisen doppelbrechendes Lipoid in den Zellen des Vorderlappens [E. J. KRAUS (2)]. Das Interstitium erscheint im hohen Alter nicht selten stellenweise mehr oder weniger verbreitert, kernarm und manchmal eigentümlich gequollen. Wie weit Atrophie der Vorderlappenzellen mit oder ohne Verbreiterung des Interstitiums auf das Senium als solches oder auf die Atherosklerose der Gefäße zu beziehen ist, dürfte für die Hypophyse nicht anders zu beantworten sein wie für andere Organe. Sicher kommt der Gefäßsklerose auch bei den Altersveränderungen im Vorderlappen der Hypophyse eine nicht zu unterschätzende Rolle zu.

Die bei alten Menschen häufig vorkommende starke Pigmentierung der Neurohypophyse ist keine spezifische Alterserscheinung, da sie ebensooft bei Menschen jüngerer Altersklassen anzutreffen ist.

Atrophie bei Erkrankung des Gehirns und anderen Prozessen.

Beträchtliche Grade von Atrophie der Hypophyse fand Verfasser oft bei Atrophie des Gehirnes, und zwar sowohl bei einfacher Altersatrophie, als auch bei seniler Demenz, bei Presbyophrenie sowie bei der progressiven Paralyse, ferner bei schwerer Atherosklerose des Gefäßsystems und gelegentlich bei konsumierenden Prozessen wie chronischer Tuberkulose, Karzinomleiden usw. KIYONO beschreibt Atrophie des Vorderlappens der Hypophyse neben Vermehrung der Basophilen in 3 Fällen von schwerer Atherosklerose der Gefäße.

Geringeres Hypophysengewicht sowie Mangel an eosinophilen Zellen zugunsten der Chromophoben zum Teil mit Wucherung des Interstitiums beschrieb FRANK sowie MOTT und ROBERTSON bei Dementia praecox.

Atrophie bei Erkrankung der Schilddrüse.

Atrophie der Hypophyse namentlich des Vorderlappens meist mit Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes wird bei Myxödem und Kretinismus beobachtet (VIRCHOW, DE COULON, WEGELIN usw.). DE COULON erwähnt kleine, verklumpte Zellkerne in der Hypophyse bei Kretinen. — Bei Morbus Basedowi findet man auffallende Kleinheit der Hypophyse, namentlich des Vorderlappens, offenbar als Ausdruck einer Atrophie mit regressiven Veränderungen aller Zellformen, namentlich der Basophilen¹⁾.

¹⁾ Nähere Angaben über die regressiven Veränderungen der Hypophyse bei Morbus Basedowi sowie Morbus Addisoni und bei Diabetes mellitus, von denen ein Teil in das Kapitel der Atrophie gehört, siehe in den Kapiteln „Die Hypophyse bei Morbus Basedowi“ usw.

Atrophie durch Inanition.

Bei chronischem Hunger fand SEDLEZKY bei etwas vermindertem Durchschnittsgewicht der Hypophyse (0,5 g bei Erwachsenen) Atrophie des Drüsengewebes und Verminderung der eosinophilen Zellen, Verfasser gelegentlich die gleiche Veränderung bei sehr kachektischen Individuen.

Druckatrophie.

Eine große Rolle in der Pathogenese der Hypophysenatrophie spielt chronischer Druck. Langdauernde Steigerung des Hirndruckes durch intrakranielle Tumoren oder chronischen Hydrozephalus kommen hier vor allem in Betracht.

Nach STUMPF (2) wird bei geringen Graden von Hirndruck durch Vortreibung der Lamina terminalis erst die vordere Wand des Türkensattels mehr in den hinteren Abschnitt der Sella zu liegen kommt. Vermehrt sich

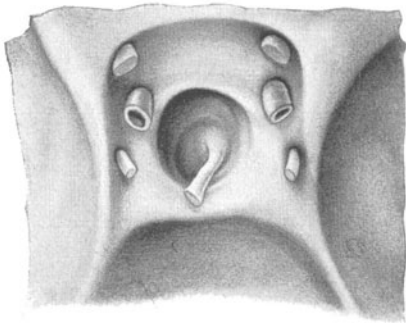


Abb. 20. Druckatrophie der Hypophyse bei Gehirntumor.

der Druck, so vergrößert sich der Abstand zwischen den vorderen und hinteren Processus clinoidi und die vordere Sattellehne flacht sich mehr und mehr ab. Dabei wird hauptsächlich der Vorderlappen der Hypophyse zusammengedrückt und bekommt eine konkave Eindellung, aus deren Tiefe der Hypophysenstiel durch die erweiterte Öffnung im Diaphragma sellae emporsteigt (Abb. 20). Während der Hinterlappen in diesem Stadium noch eine fast kugelige Form besitzt, wird er bei sehr hochgradigem Hydrozephalus gleich dem Vorderlappen komprimiert und die ganze Hypophyse so zu einem platten, uhrschalenförmigen Gebilde gestaltet.

Histologisch äußert sich die Druckatrophie der Hypophyse bei höheren Graden¹⁾ vor allem in einer Parallelstellung der Zellbalken des Vorderlappens senkrecht auf die Druckrichtung, in einer Verschmälerung der Zellbalken durch Verkleinerung der Zellen und durch stärkere Verfettung derselben. Die stärkste Druckwirkung zeigen bei vermehrtem Hirndruck gewöhnlich die obersten Schichten und die dem knöchernen Boden der Sella anliegenden tiefsten Schichten des Vorderlappens. Die zytologische Zusammensetzung des komprimierten Vorderlappens ist recht verschieden, bald sind die Eosinophilen, bald die Basophilen (SCHULTZE), bald beide vermindert und die Hauptzellen dann oft auf Kosten der Chromophilen vermehrt. In einem Falle sah Verfasser auffallend viele, kleine Kolloidfollikel in den komprimierten Zellbalken des Vorderlappens. Die Marksubstanz kann bei sehr starker Kompression völlig verschwinden, während der Hinterlappen selbst bei starker Abplattung keine Störung der Struktur aufweist [STUMPF (2)]. Entsprechend dem Fehlen der Einwanderung basophiler Zellen in den Hinterlappen ist nach STUMPF (2) das Pigment desselben recht spärlich.

¹⁾ Geringere Grade von Druckwirkung sind histologisch meist gar nicht erkennbar

Bemerkenswerterweise gibt es Fälle von Hydrocephalus chronicus, in denen die erwähnte Eindellung, die in geringem Grade unter normalen Verhältnissen auch vorkommen kann, fehlt, was möglicherweise damit zusammenhängt, daß der Hydrozephalus in solchen Fällen nicht lange genug bestanden hat. In anderen Fällen dagegen ist die Aushöhlung der Hypophyse durch Druck und die Verdünnung recht beträchtlich, ohne daß jedoch die Sella turcica besonders erweitert zu sein braucht.

Selten sieht man sehr stark ausgehöhlte, plattgedrückte Hypophysen selbst in erweiterter Sella, ohne daß ein Anhaltspunkt für gesteigerten Hirndruck vorhanden wäre. So erwähnt ERDHEIM (2) bei einem 55jährigen Tuberkulösen einen Hypophysenbefund mit starker schüsselförmiger Aushöhlung namentlich des Vorderlappens, Schwund des Parenchyms, Zunahme des Stromas, konzentrischer Anordnung der Zellstränge bei Erweiterung der Sella, ohne daß eine Ursache für diese schwere, in der Regel nur bei stark vermehrtem Hirndruck vorkommende Hypophysenveränderung gefunden werden konnte.

Die gleichen Veränderungen der Hypophyse wie bei reinem Hydrozephalus sieht man auch bei verschiedenen anderen, raumbeengenden Prozessen innerhalb des Schädels, so namentlich bei Gewächsen und Granulomen des Gehirns und seiner Hüllen. Wo die Druckwirkung auf die Hypophyse durch den intrakraniellen, raumbeengenden Prozeß nicht direkt erfolgt, ist es der Hydrozephalus, der die Kompression der Hypophyse bewirkt.

Dem Sitz nach handelt es sich bei diesen in der Mehrzahl blastomatösen Veränderungen meist um solche, die sich intra- oder suprahypophysär, seltener parahypophysär entwickelt haben, während infrahypophysärer Sitz der die Hypophyse komprimierender Prozesse nur selten zur Beobachtung gelangt.

Bei intrahypophysärem Sitz raumbeengender Prozesse (wie dies vor allem bei den primären Blastomen der Hypophyse ist) entstehen die höchsten Grade der Kompressionsatrophie der Hypophyse, wobei immer wieder die große Resistenz der Vorderlappenepithelien gegen Druckschädigung auffällt, da selbst in ganz spärlichen, bis zum äußersten abgeplatteten Hypophysenresten noch wohlgebildete, wenngleich verkleinerte Zellen, darunter auch Chromophile nachweisbar sind¹⁾.

Unter den suprahypophysär entstandenen Neubildungen, die zu Atrophie der Hypophyse führen können, sind in erster Linie Hypophysengangsgeschwülste des Infundibulums sowie Gliome, seltener andere Gewächse des Zwischenhirns und Gewächse (Endotheliome, Fibrome usw.) des Diaphragmas sellae zu nennen.

Druckatrophie der Hypophyse durch parahypophysär entwickelte Neubildungen wurde beobachtet bei Endotheliomen der Dura und vom Verfasser bei einem Cholesteatom der Hirnbasis.

Hochgradige Atherosklerose der Karotiden führt durch seitlichen Druck der bogenförmig gekrümmten und stark erweiterten Gefäßrohre zu einer beiderseitigen, symmetrischen Eindellung des Organs [SIMMONDS (3)].

Verfasser konnte diese Formveränderung der Hypophyse durch die sklerotischen und erweiterten Karotiden wiederholt beobachten, besonders hochgradig bei einer 71jährigen Frau mit sehr starker allgemeiner Gefäßsklerose, deren Hypophyse von den mächtig verdickten und sehr geschlängelten Arterien nicht

¹⁾ Wie groß die Resistenz des Hypophysengewebes gegen chronische Druckwirkung ist, beweisen Fälle, in denen bei starkem Druck auf die Hypophyse von oben dieselbe nur leicht eingedellt erscheint, während der knöcherne Boden der Sella turcica in eine papierdünne Lamelle verwandelt oder auch ganz geschwunden sein kann.

nur stark seitlich komprimiert, sondern geradezu aus dem „Sattel“ gehoben und hochgedrängt worden war, so daß das Diaphragma sellae deutlich vortrieben erschien (Abb. 21). Der Boden der Sella war durch Druckusur im frontalen Durchmesser verschmälert, der Knochen der hinteren Sattellehne mit Ausnahme der Stelle, die an den Hinterlappen grenzte, durch den Druck der zwei Arterien restlos geschwunden, so daß die Sattellehne zum größten Teil bloß aus Dura mater bestand.

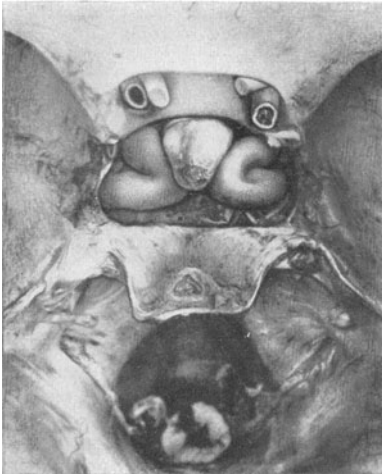


Abb. 21. Seitliche Kompression der Hypophyse durch die stark sklerotischen Karotiden bei einer 71jährigen Frau.

Verdrängung der Hypophyse aus der Sella durch ein von unten auf die Hypophyse drückendes, vom Sinus cavernosus hereingedrungenes Aneurysma der linken Arteria carotis erwähnt ERDHEIM (2).

Kompression der Hypophyse von unten mit nachfolgender Druckatrophie sah O. MEYER bei einem Keilbeinhöhlenempyem, das zur Usurierung der Sella geführt hatte.

Partielle Druckatrophie namentlich des Vorderlappens sieht man bei höheren Graden kolloider Degeneration der Marksubstanz, wie dies Verfasser unter anderem in einem Falle beobachten konnte, in dem die Marksubstanz in eine kugelige, mit zähen Kolloidmassen gefüllte Zyste von ungefähr 8 mm im Durchmesser um-

gewandelt war, ohne daß eine funktionelle Störung der Hypophyse beobachtet worden wäre. Eine große, rundliche Zyste in der oberen Hälfte des Vorderlappens mit flacher Kompression desselben erwähnt auch Kiyono.

Durch Ablagerung amyloider Massen sowie bei chronischer Stauung durch die stark erweiterten Gefäße kann es zu Druckatrophie des Vorderlappenparenchyms kommen.

Atrophie auf vaskulärer Basis.]

Bei der Entstehung atrophischer Veränderungen in der Hypophyse spielen Kreislaufstörungen eine nicht unwesentliche Rolle.

Die Folgen chronischer Stauung für die Hypophyse dürften bisher nicht systematisch untersucht worden sein, so daß es an diesbezüglichen Angaben fehlt; doch sah Verfasser in einzelnen Fällen bei langdauernder und hochgradiger Stauung Zeichen von Atrophie an den Zellbalken, während in den meisten untersuchten Fällen von einer ausgesprochenen Stauungsatrophie der Hypophyse selbst bei ausgesprochener Stauungsatrophie in anderen Organen kaum gesprochen werden konnte.

Atrophische Herde im Vorderlappen der Hypophyse im Sinne eines Gewebekollapses finden sich nicht selten bei Individuen mit Arterio- bzw. Arteriolsklerose (E. J. KRAUS).

Schwerste Grade von Hypophysenatrophie¹⁾ selbst bis zur völligen Verödung stellen sich nach embolischer Verstopfung der Hypophysen-

¹⁾ 0,2—0,3 g in den Fällen von SIMMONDS.

arterien ein, worauf als erster SIMMONDS (2) auf Grund eigener Beobachtungen hingewiesen hat. Inzwischen ist eine Reihe von Fällen beschrieben worden, in denen entweder die ganze Hypophyse bis auf kleinste Nester und Züge atrophischer Vorderlappenzellen und einzelne Zystchen in der Marksubstanz in Bindegewebe umgewandelt war oder in denen bei erhaltener Neurohypophyse lediglich der Vorderlappen mit Ausnahme der Marksubstanz hochgradige, fibröse Atrophie aufwies. Der Vorderlappen, der meist schon makroskopisch durch besondere Kleinheit und oft flache Form sowie durch derbe Konsistenz und grauweiße Farbe auffällt, besteht in solchen Fällen histologisch meist aus kern- und elastinarmem Bindegewebe, das in manchen Fällen stellenweise locker gefügt erscheint und entweder Saftspalten mit feinkörniger Lymphe oder weitmaschige, an ein Lymphangiom erinnernde Hohlräume enthält [MARESCHE, FAHR (1)]. Vom Vorderlappen ist so gut wie in allen Fällen nur die Marksubstanz mit angrenzenden Parenchyminseln mehr oder weniger gut erhalten, während das übrige Vorderlappenparenchym bis auf ganz geringfügige, atrophische, oft uncharakteristische Reste innerhalb des fibrösen Gewebes geschwunden erscheint. Die chromophilen Zellen treten innerhalb des erhaltenen Parenchyms gegen die Hauptzellen vielfach deutlich zurück.

Atrophie auf entzündlicher Basis.

Entzündliche Prozesse, namentlich spezifische Granulome (Gummen) können in der Hypophyse zu Narbenbildung und weitgehender Atrophie führen.

Atrophie auf traumatischer Basis.

Bei Schädeltraumen, namentlich Schädelbasisbrüchen, weit seltener bei Kopfschüssen können schwere traumatische Schädigungen der Hypophyse entstehen, die zu vollständiger oder partieller narbiger Verödung des Organs führen (MARAÑON und PINTOS, REVERCHON, WORMS und ROUQUIER).

Atrophie unklarer Entstehung.

In ihrer Pathogenese unklar ist die fibröse oder sklerotische Atrophie des Hypophysenvorderlappens, wie sie bei der multiplen Blutdrüsensklerose (wie FALTA die durch sklerotische Atrophie mehrerer endokriner Drüsen ausgezeichnete Erkrankung bezeichnet) beobachtet wird. Wie weit der in den meisten Fällen vorhandenen chronischen Tuberkulose oder Lues eine ursächliche Rolle für die sklerotische Atrophie der Hypophyse zukommt, läßt sich mit Sicherheit nicht entscheiden. In das Gebiet dieser gewissermaßen „idiopathischen“ Atrophie der Hypophyse zählt auch der Fall von LINDEMANN, bei dem die Hypophyse der an pluriglandulärer Insuffizienz erkrankten Frau blattartig verdünnt war, keine Marksubstanz und keinen Hinterlappen erkennen ließ und im Vorderlappen fast ausschließlich kleine atrophische den Hauptzellen ähnliche Gebilde aufwies. Von der Veränderung bei der Blutdrüsensklerose war die Hypophysenerkrankung in LINDEMANN'S Fall verschieden durch den Befund der reinen Atrophie bei Fehlen einer absoluten Bindegewebsvermehrung.

Unklarer Entstehung ist auch die Atrophie der Hypophyse in 2 Fällen von KON, von denen der eine einen 130 cm langen männlichen Zwerg betraf; in beiden Fällen war die Hypophyse histologisch durch Verschmälerung der Zellstränge und Verminderung der eosinophilen Zellen auffallend.

Bemerkenswert erscheint, daß langdauernde und starke Schädigung des Zwischenhirnbodens augenscheinlich imstande ist, atrophische Zustände in der

Hypophyse zu erzeugen. So beschreibt KIYONO eine auffallend starke Atrophie des Hinterlappens bei einem Individuum mit Diabetes insipidus, bei dem das Tuberculum cinereum durch eine mächtige rundzellige (offenbar entzündliche) Infiltration schwer verändert war. — Verfasser sah Atrophie der Hypophyse (0,37 g Gewicht) bei einem 36jährigen Mann, der an einer chronischen sklerosierenden Enzephalitis des Zwischenhirnbodens und dadurch bedingter Fettsucht und Impotenz gelitten hatte. Bei den innigen anatomischen und funktionellen Beziehungen zwischen Hypophyse und Zwischenhirn erscheinen derartige Befunde nicht unverständlich.

Nekrose.

Nekrose, die in der Hypophyse keinen seltenen Befund darstellt, befällt am häufigsten den Vorderlappen und ist in der Mehrzahl der Fälle auf vaskuläre Veränderungen zurückzuführen.

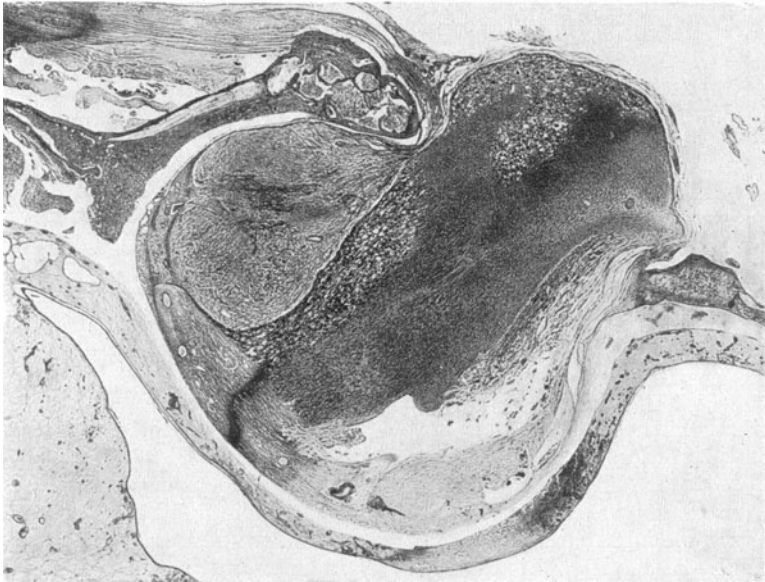


Abb. 22. Nekrose des größten Teiles der Adenohypophyse bei fötid-eitriger Perihypophysitis.

Außer durch Embolie können Nekrosen in der Hypophyse entstehen durch Verschuß der Arterien infolge Atherosklerose und Lues, durch Thrombose der zu- und abführenden Gefäße bei eitriger Perihypophysitis (Abb. 22) wie sie bei Vereiterung der Sinus cavernosi, eitriger Meningitis, eitriger Osteomyelitis des Keilbeins usw. zustande kommt [E. J. KRAUS (18)], ferner durch Thrombose des Sinus circularis, sowie durch Zerstörung der ernährenden Gefäße der Hypophyse durch Geschwulst und Granulome, besonders dann, wenn sich diese zwischen der Hypophyse und den Sinus cavernosus ausbreiten. So beobachtete E. J. KRAUS (18) Nekrose der lateralen Teile der linken Vorderlappenhälfte in einem Falle von Sarcoma colli, bei dem eine Metastase den linken Sinus cavernosus durchwuchert und von der Seite durch das parahypophysäre Zellgewebe her auf die Hypophysenkapsel übergegriffen hatte (Abb. 23). Auch

hier hat die Zerstörung der Gefäße durch das Sarkom Absterben von Hypophysenparenchym zur Folge gehabt. Einen ähnlichen Fall beschreibt RINALDI bei Lymphosarkom des Mediastinums.

Bei ausgedehnter käsiger Tuberkulose des Vorderlappens konnte E. J. KRAUS (18) Nekrose des zwischen den Tuberkeln erhalten gebliebenen Parenchyms feststellen und auf die infolge der Gefäßzerstörung verursachte Unterbrechung der Blutzufuhr zurückführen.

Ischämischer Natur dürften auch die bei Eklampsie gefundenen Nekrosen der Hypophyse sein.

Einen nicht seltenen Befund bilden die Nekrosen in der Hypophyse bei angeborener Lues, die sich entweder allein oder neben anderen syphilitischen Veränderungen vorwiegend im Vorderlappen nachweisen lassen.



Abb. 23. Übergreifen einer Sarkometastase vom linken Sinus auf die Hypophyse mit Nekrose der dem Tumor benachbarten Vorderlappenteile.

In seltenen Fällen vorkommende Nekroseherde im Vorderlappen der Hypophyse bei Diabetes mellitus sind teils unklarer Genese (namentlich bei jugendlichen Diabetikern), teils können sie besonders beim Altersdiabetes auf Arteriosklerose der Vorderlappengefäße zurückgeführt werden.

Unklar in ihrer Entstehung sind auch die Nekroseherde, die im Vorderlappen EICHHORST in einem Fall von Myxödem und E. J. KRAUS in einem Fall von progressiver Paralyse und einem Fall von miliärer Tuberkulose mit tuberkulöser Leptomeningitis bei chronischer Lungentuberkulose gefunden hat.

Bei Schädelbasisbrüchen können hämorrhagische Nekrosen in der Hypophyse entstehen. Ein Kuriosum stellt der Fall von VERRON dar, bei dem im Anschluß an einen Sturz vom Gerüst eine traumatische Nekrose des Hypophysenstiels eingetreten war.

(Nähere Angaben über die zu Nekrose führenden Prozesse siehe in den Kapiteln „Kreislaufstörungen der Hypophyse“, „Entzündungen der Hypophyse“ usw.)

Regressive Veränderungen bei Diphtherie.

Besondere Veränderungen in der kindlichen Hypophyse und zwar im Bereich der Marksubstanz sind von CREUTZFELD, BOEHNKE und KOCH bei Diphtherie beschrieben und als Ursache der schweren Atonie des Gefäßsystems beschuldigt worden. Diese Veränderungen, die die genannten Autoren auch experimentell beim Meerschweinchen¹⁾ erzeugen konnten, wurden von WIETHOLD weder beim Menschen noch beim Tier gesehen. Sie bestehen in einer Lockerung des Zellverbandes, Schrumpfung des Zelleibes, Kernwandhyperchromatose, Entrundung und Schrumpfung der Zellkerne und bei übertriebenen Graden in einem Zusammenfließen des Chromatingerüsts zu einem unregelmäßig geformten Klumpen.

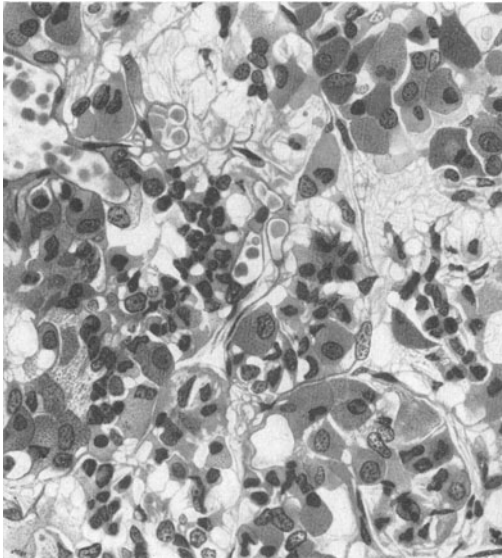


Abb. 24. Regressive Veränderungen in einer kindlichen Hypophyse bei Diphtherie.

Verfasser, der eine Reihe von Hypophysen an Diphtherie verstorbener Kinder untersucht hat, konnte wiederholt unregelmäßig geschrumpfte, gegeneinander oft schwer abgrenzbare Zellen mit Schrumpfung und Entrundung der Kerne und Verklumpung des Chromatins sowie geschrumpfte, scheinbar nackte Zellkerne im Bereich der Marksubstanz, weniger in der Mantelschicht feststellen (Abb. 24). Allerdings fanden sich dieselben Veränderungen in der Marksubstanz auch bei anderen Erkrankungen sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen, so besonders reichlich bei einem Kinde, das an genuiner Leberatrophie gestorben war, ferner bei einem Kinde mit Rachitis und Lobulärpneumonie, dann bei Erwachsenen in je einem Falle mit allgemeiner Stauung (durch

Kyphoskoliose), mit Leukämie und mit chronischer Tuberkulose.

Somit kommt den von CREUTZFELD, KOCH und BOEHNKE bei Diphtherie beschriebenen Hypophysenveränderungen ein spezifischer Charakter nicht zu; vielmehr dürften die beschriebenen Zell- und Kernveränderungen eine bestimmte Reaktionsform der Hypophysenzellen auf die verschiedensten Schädlichkeiten darstellen, was aus dem Umstande hervorzugehen scheint, daß man diesen Veränderungen im Vorderlappen der Hypophyse bei ganz verschiedenen Krankheitsprozessen, wenngleich nicht immer in gleicher Ausdehnung und Stärke begegnet²⁾.

(Schwere regressive Veränderungen im Vorderlappen der Hypophyse namentlich an den basophilen Zellen beschrieb E. J. KRAUS (15) bei Basedowscher

¹⁾ Beim Meerschweinchen konnte auch ABRAMOW durch Diphtherietoxin pathologische Veränderungen in der Hypophyse und zwar Hyperämie, Abnahme der eosinophilen Zellen und Auftreten blasser Zellen mit geschrumpften Kernen erzeugen.

²⁾ Unregelmäßig geschrumpfte, undurchsichtige Zellkerne sieht man besonders häufig in entgranulierten Basophilen in der Mantelschicht, wobei es fraglich erscheint, ob es sich hierbei überhaupt um eine pathologische Veränderung handelt, zumal Verfasser so beschaffene Zellkerne auch bei einem gesunden Neugeborenen fand, der an Asphyxie intrauterin abgestorben war.

und Addisonscher Krankheit, worüber in den Kapiteln „Die Hypophyse bei Morbus Basedowi“ und „Die Hypophyse bei Morbus Addisoni“ nachzulesen ist.)

Störungen des Eiweiß- und Flüssigkeitsgehaltes.

Trübe Schwellung des Vorderlappens läßt sich weder makroskopisch, noch mikroskopisch mit Sicherheit feststellen, da die markige Beschaffenheit des Gewebes, die Granulierung des Protoplasmas bei den Chromophilen, die Spärlichkeit und schlechte Darstellbarkeit des Protoplasmas bei den Hauptzellen, der Lipoid- und Kolloidgehalt der Zellen eine solche Parenchymveränderung, selbst wenn diese in der Hypophyse vorkommen sollte, nicht erkennen läßt.

Eine eigenartige regressiv Veränderungs an den Basophilen, die am ehesten einer hydropischen Degeneration entsprechen würde, fand E. J. KRAUS (11. 15) bei Diabetes mellitus. (Näheres siehe im Kapitel „Die Hypophyse bei Diabetes mellitus“.)

Hyaline Degeneration.

Die hyaline Degeneration spielt in der Hypophysenpathologie im allgemeinen keine sehr bedeutende Rolle; immerhin sieht man in dem oft stark verdickten Interstitium des Vorderlappens besonders im Bereiche des doppelt angelegten Hilus und an der Grenze gegen den Hinterlappen bei alten Menschen namentlich solchen mit schwerer Gefäßsklerose, ferner in Narben nach Infarkten, nach spezifischen Entzündungen (Tuberkulose, Gumma) usw. ausgesprochene hyaline Degeneration. Hyaline Degeneration an den arteriellen Gefäßen der Hypophyse ist kein seltener Befund, trotzdem die Arteriosklerose in der Hypophyse namentlich im Bereich des Vorderlappens offenbar infolge der Eigentümlichkeit der Gefäße weniger oft und bei weitem nicht so markant wie in anderen Organen, wie z. B. in Nieren, Milz, Pankreas usw. zu finden ist.

Amyloidose.

Angaben über die amyloide Degeneration sind in der Literatur recht spärlich. SCHILDER, der in 6 Fällen von allgemeiner Amyloidose die Hypophyse

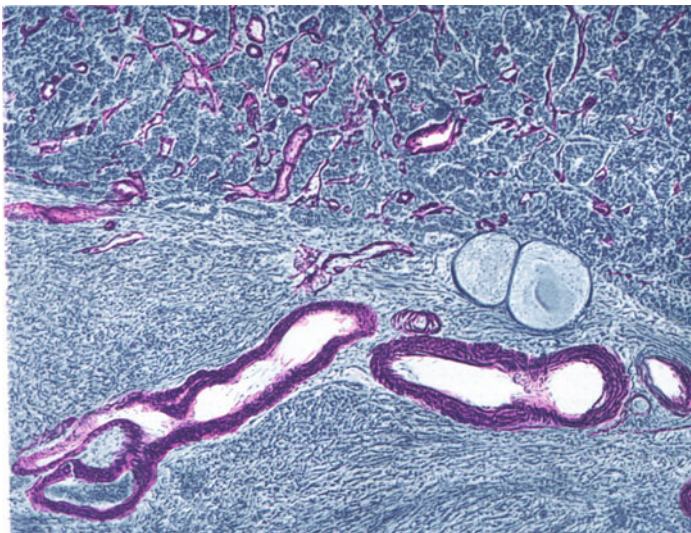


Abb. 25. Amyloidose der Hypophyse. Grenze von Vorder- und Hinterlappen. (Färbung mit Methylviolett.)

untersucht hat, fand dieselbe nur in einem Falle frei von Amyloid, während in den übrigen 5 Fällen durchwegs Amyloid nachgewiesen werden konnte. Besonders in einem Falle war die amyloide Ablagerung derart hochgradig, daß das Drüsengewebe von den amyloiden Massen an Menge übertroffen wurde. Die Amyloidose, die mit Ausnahme eines Falles, in dem der Hinterlappen frei geblieben war, beide Anteile der Hypophyse befallen hatte, betraf im Vorderlappen die Kapillaren und größeren Gefäße, im Hinterlappen die Gefäße mittleren Kalibers. Stellenweise waren die Epithelien des Vorderlappens infolge der Amyloidose atrophisch.

Ausgedehnte Amyloidose der Gefäße beider Hypophysenlappen einschließlich der Kapselgefäße sah Verfasser in einem Falle von schwerster allgemeiner Amyloidose, die sich ohne erkennbare Ursache entwickelt hatte (Abb. 25).

Kolloide Degeneration.

Sowie in der Schilddrüse gibt es auch in der Hypophyse eine kolloide Degeneration, die durch überreichliche kolloide Einschmelzung des drüsigen Parenchyms zur Ansammlung übermäßig großer Kolloidmassen in der Hypophyse Anlaß gibt. Am häufigsten sehen wir kolloide Degeneration in der Marksubstanz, wo schon normalerweise Kolloid in kleinen Zystchen aufgespeichert liegt. Hier kann es durch übermäßige kolloide Einschmelzung zur Entstehung eines großen, zystischen, mit zähen Kolloidmassen erfüllten Hohlraumes kommen, der die zwei Lappen vollständig trennt und weit auseinanderdrängt, ja — wie Verfasser bei einer 8 mm im Durchmesser haltenden Kolloidzyste der Marksubstanz sah — deutliche Druckatrophie in den benachbarten Bezirken des Vorderlappens hervorrufen kann, ohne daß diese Veränderung in der Markschicht eine erkennbare Störung der Hypophysenfunktion zur Folge haben muß.

Riesige Mengen von Kolloid in der Marksubstanz fand HOENIG in 3 von 40 Fällen. Eine Hypophyse mit einer großen, die beiden Lappen trennenden Kolloidzyste bei einer 23jährigen Frau bildet BERBLINGER (1) in den Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft (16. Tagung, 1913) ab. Stauung kolloider Massen in der Marksubstanz in einem Falle von tuberkulöser Meningitis beschreiben LIVON und PEYRON, wobei sie die Veränderung (wohl mit Unrecht) auf die Kompression des Infundibulum durch das meningitische Exsudat zurückführen.

Während in den allermeisten Fällen die kolloide Degeneration der Markschicht, selbst wenn es zu sehr reichlicher Kolloidansammlung in einer mächtigen, die beiden Lappen trennenden Zyste kommt, ohne erkennbare Folgen für das Individuum einhergeht und derartige Veränderungen meistens einen Nebebefund bei der Sektion darstellen, so gibt es doch seltene Fälle, in denen die kolloide Degeneration der Markschicht (fälschlich auch Zwischenlappen genannt) zu schweren Störungen der Hypophysenfunktion Anlaß gibt. So beschreibt GOLDZIEHER bei einem 34jährigen Manne eine ausgedehnte kolloid-zystische Entartung der Marksubstanz und der sehr massigen basophilen Zellwucherungen des Hinterlappens als Ursache eine Diabetes insipidus. In jüngster Zeit fand KIYONO bei einem 28jährigen Arbeiter mit hypophysärer Kachexie als Ursache der Krankheit eine Kolloidzyste in der Hypophyse, die infolge ihrer beträchtlichen Größe die Verbindung vom Vorderlappen zum Hinterlappen vollständig unterbrochen hatte.

Die Tatsache, daß Überproduktion von Kolloid in der Hypophyse in der Regel ohne Folgen für den Menschen bleibt und nur in Ausnahmefällen Ausfallerscheinungen, nie aber Funktionssteigerung derselben verursacht, dürfte als ein

Grund gegen die Behauptung einiger Autoren¹⁾, daß das Kolloid der Hypophyse ein physiologisch wirksames Sekret der Hypophyse sei, angesehen werden. Richtiger mag die Vorstellung sein, daß das Hypophysenkolloid kein Sekret der Hypophyse, sondern ein Degenerationsprodukt [BENDA (2)] oder eine aus dem Stoffwechsel der Zellen entstehende Schlacke darstellt [E. J. KRAUS (5, 15)]. ERDHEIM faßt die Kolloidbildung als einen rudimentären Vorgang auf, der im Laufe der phylogenetischen Entwicklung nur noch als die Erinnerung an eine frühere sekretorische Bedeutung des Hypophysenkolloid zurückgeblieben wäre, eine Anschauung, die wenige Anhänger finden dürfte. Auch NEUBERT erblickt in dem Kolloid der Hypophyse eine für den Körper nutzlose Bildung.

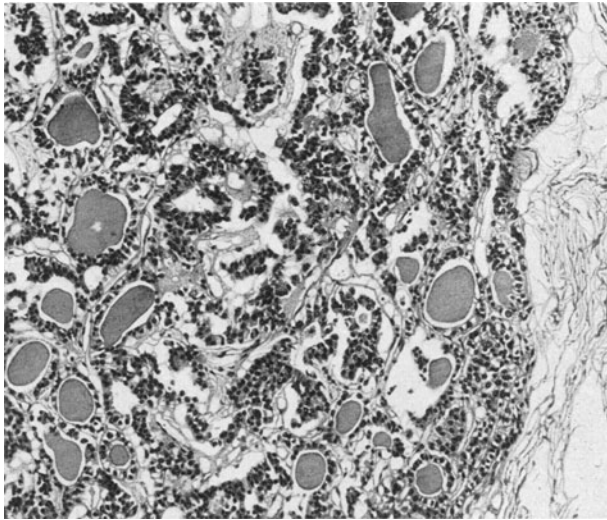


Abb. 26. Kolloide Degeneration des Vorderlappens bei einer 450 Pfd. schweren Riesendame.

Mit den Ansichten von BENDA (2), E. J. KRAUS (5) und NEUBERT steht die Tatsache in Einklang, daß der Inhalt der Kolloidzysten der menschlichen Hypophyse physiologisch unwirksam gefunden wurde.

Seltener finden sich größere Ansammlungen von Kolloid im Vorderlappenparenchym außerhalb der Marksubstanz entweder in Form einzelner kleiner Zysten oder in Form kleiner, aber unter Umständen sehr zahlreicher Follikel, wie dies Verfasser im Vorderlappen einer 450 Pfund schweren Riesendame, die an einer hochgradigen Fettsucht litt, in auffallend starkem Maße beobachten konnte (Abb. 26).

Bei hochgradiger Inanition findet sich nach SEDLETZKY Vermehrung und Basophilie des Kolloids der Hypophyse. Vermehrte Kolloidablagerung innerhalb der Hypophysenzellen fand E. J. KRAUS (15) in komprimiertem und atrophischem Vorderlappenparenchym, wie man es in der Nachbarschaft von Gewächsen so häufig zu sehen Gelegenheit hat.

Das Auftreten von Kolloidfollikeln im Vorderlappen, daß in geringem Grade wohl kaum als abnorm bezeichnet werden kann, erscheint um so verständlicher, als ja [wie E. J. KRAUS (5) mittels einer besonderen Färbung festgestellt hat]

¹⁾ PISENTI und VIOLA, THAON. THOM, GUERRINI, NORONHA usw.

die Vorderlappenzellen, namentlich die Basophilen, Kolloid als normalen Bestandteil in ihrem Zelleib in wechselnder Menge enthalten; und zwar finden sich nach E. J. KRAUS (5) kolloidhaltige Zellen in den Zellbalken des Vorderlappens in allen Altersklassen vom Säuglings- bis ins Greisenalter, ohne daß eine gesetzmäßige Abhängigkeit des Kolloidgehaltes der Zellen vom Alter des Individuums und etwaigen pathologischen Prozessen im Organismus feststellbar wäre. Nur führt normalerweise die kolloide Umwandlung der Zellen des Vorderlappens außerhalb der Marksubstanz entweder gar nicht oder nur in sehr beschränktem Maße zu Zelleinschmelzung und Follikelbildung.

Während im allgemeinen die Ursache der kolloiden Degeneration des Vorderlappens nicht bekannt ist, darf dieselbe bei Myxödem und Kretinismus, wo sie häufig beobachtet wurde¹⁾, wohl mit Recht auf den Funktionsausfall der Schilddrüse bezogen werden, zumal auch Thyreoidektomie bei Tieren Kolloidvermehrung im Vorderlappen zur Folge hat.

Störungen des Fettgehaltes.

Da die Hypophyse zu denjenigen Organen zählt, die schon normalerweise — und zwar mit dem Alter an Menge zunehmend — Lipoidsubstanzen in den Drüsenzellen enthalten, ist die Erkennung von geringen Graden pathologischer Verfettung namentlich bei älteren Individuen kaum möglich, abgesehen davon, daß der normale Lipoidgehalt der Hypophysenzellen bis zu einem gewissen Grade Schwankungen unterliegt.

Was den Reichtum an Zelloid in der Hypophyse bei normalen und pathologischen Fällen anlangt, so ist zwischen diesen nach E. J. KRAUS (2), der die Lipoidsubstanzen der menschlichen Hypophyse an einem großen Material systematisch studiert hat, kein durchgreifender Unterschied festzustellen, wenngleich bei normalen Individuen, die eines plötzlichen Todes gestorben sind, der Lipoidgehalt des Vorderlappenparenchyms oft etwas geringer erscheint als in Hypophysen kranker Menschen. Auffallend stark verfettet fand E. J. KRAUS (2) die Vorderlappenzellen bei akuter gelber Leberatrophie, Phosphorvergiftung, Septikämie, eitriger Peritonitis, Leukämie, chronischer Nephritis, chronischer Tuberkulose usw., Prozesse, bei denen die pathologische Verfettung der parenchymatösen Organe einen gewohnten Befund darstellt. Auffallend geringen Lipoidgehalt fand derselbe Autor bei zwei Fällen von Hirntumor und einem Fall von chronischem Hydrozephalus. Eine Abhängigkeit des Lipoidgehaltes der Hypophyse vom allgemeinen Ernährungszustand scheint nicht zu bestehen.

Auftreten anisotroper Lipoidsubstanzen in den Vorderlappenepithelien, was namentlich in Greisenhypophysen häufig ist, weist nach E. J. KRAUS (2) auf Schädigung der Zelle hin.

DUNIN KARWICKA fand in der Hypophyse regelmäßig doppelbrechendes Lipoid, das von den verschiedenen Krankheitszuständen und vom Ernährungszustand nicht beeinflußt wird. ERDHEIM, der isotropes Lipoid schon vom 4. Lebensmonat sowohl in den chromophilen als auch chromophoben Zellen der Hypophyse nachweisen konnte, hat niemals anisotropes Lipoid feststellen können.

Die Vermehrung des Lipoidgehaltes in den Zellen des Vorderlappens mit zunehmendem Alter ist wohl als eine physiologische Abnützungserscheinung und als der Ausdrück der im Alter sinkenden Zellfunktionen anzusehen [E. J.

¹⁾ Näheres siehe im Kapitel „Die Hypophyse bei Störungen der Schilddrüsenfunktion“

KRAUS (2)]. Je älter die Zelle ist, je mehr sie bereits geleistet hat, desto reichlicher ist ihr Lipoidgehalt, wobei es unsicher erscheint, ob diese Anreicherung der Lipoide in den Vorderlappeneithelien durch die Unfähigkeit der Zellen, die zugeführten Lipoidstoffe zu verbrennen, bewirkt wird oder ob es sich um die Aufspeicherung von Schlacken handelt, die beim Stoffwechsel der Zellen gebildet werden (Abb. 27). Für die Annahme, daß die Anhäufung von Lipoidsubstanzen in den Drüsenzellen der Hypophyse eine physiologische Alterserscheinung der Zelle ist, spricht der Umstand, daß gerade junges Hypophysen-

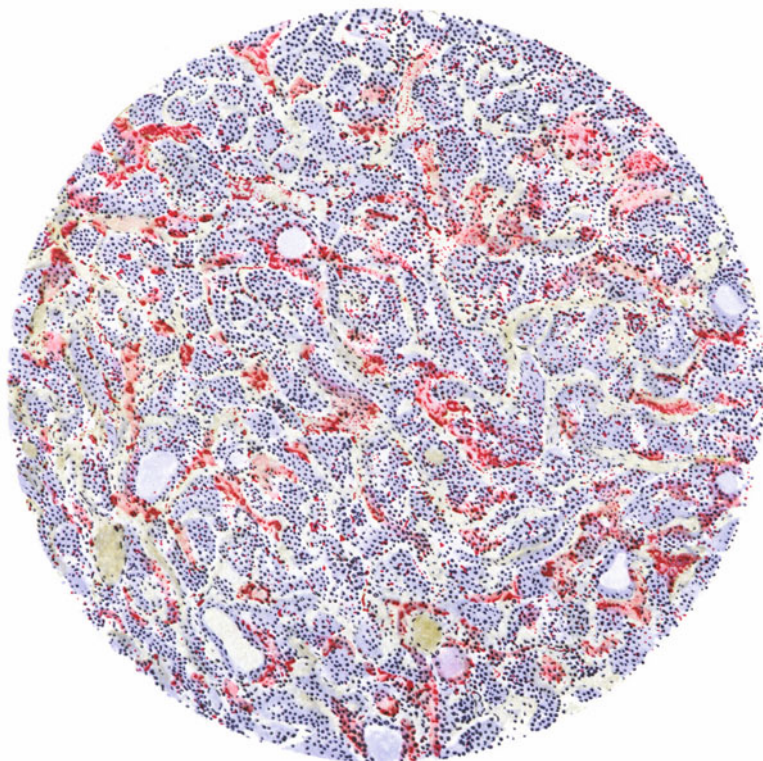


Abb. 27. Vorderlappen einer 64jähr. Frau. Sudanfärbung. Reichliche Lipoidablagerung im Parenchym und Interstitium. (Aus der Sammlung des Herrn Geheimrat LUBARSCHE.)

gewebe frei oder zumindest auffallend arm an Lipoidsubstanzen erscheint, wie wir es in Hypophysen aus der Fötalzeit, in den neugebildeten Schwangerschaftszellen, in den mit dem Alter zunehmenden basophilen Zellwucherungen im Hinterlappen, sowie in Hyperplasien und Gewächsen der Hypophyse sehen, welche letztere um so weniger lipoidhaltig erscheinen, je undifferenzierter ihre Zellen sind [ERDHEIM (1), E. J. KRAUS (2)].

Die starke Zunahme des Lipoidgehaltes in den Hypophysenzellen im Alter ist wohl der bedeutsamste Gegengrund gegen die Annahme einiger Forscher, so vor allem LAUNOIS' (1), daß die Lipoidgebilde des Vorderlappens Sekretionsprodukte der Hypophyse darstellen, eine Annahme, die LAUNOIS (1) vorwiegend durch den Befund von Fetttröpfchen in den Gefäßen der Hypophyse sowie von Fettansammlungen in den Lymphspalten der Hypophysenkapsel, wohin das

Sekret aus dem Vorderlappen gelangen soll, zu stützen versucht. Diese lipoiden Sekrete sollen nach LAUNOIS (1) zum Teil auch von den Leukozyten transportiert werden.

Da alle Organe fast ausnahmslos mit zunehmendem Alter atrophieren und kein Grund vorliegt, einem durch Altersatrophie verminderten Organ eine höhere Funktion zuzusprechen als demselben Organ in der Zeit des Wachstums oder auf der Höhe der Entwicklung des Organismus, so ist es zumindest sehr unwahrscheinlich, daß gerade die Hypophyse ihre Tätigkeit parallel mit der Alters-

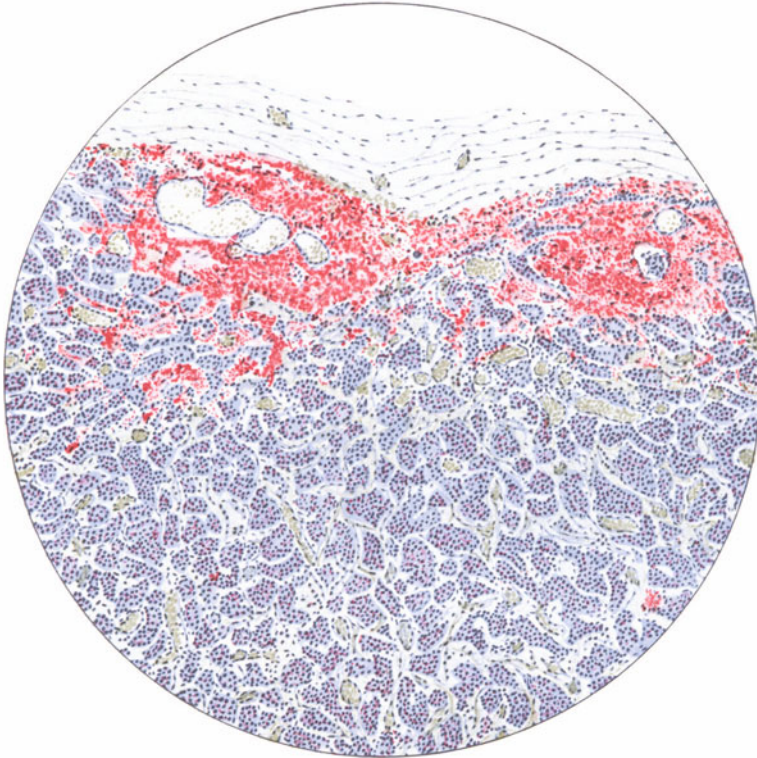


Abb. 28. Starke herdförmige Lipoidablagerung im Vorderlappen der Hypophyse dicht unter der Kapsel bei einer 64jährigen Frau mit allgemeiner Arteriosklerose. (Aus der Sammlung des Herrn Geheimrat LUBARSCH.)

zunahme steigern sollte. Ganz abgesehen davon begegnen wir den gleichen Verhältnissen in anderen Organen, wo sowohl Lipide als auch Pigmente mit dem Alter zunehmen, ohne daß man einen Anhaltspunkt für eine sekretorische Bedeutung dieser Stoffe hätte. Als ein weiteres Argument gegen die Sekretionstheorie wäre anzuführen, daß in untergehenden oder zumindest stark geschädigten Hypophysenzellen der Lipoidgehalt oft die höchsten Grade erreicht, wie man dies in der Randzone nekrotischer Herde sowie in zirrotisch veränderten Hypophysenpartien, wo die spärlichen, oft stark atrophischen Drüsenzellen von mächtigen Bindegewebsmassen eingeschlossen sind, beobachten kann. Das Vorkommen typischer Sichel- und Ringformen in diesen auffallend stark verfetteten Zellen spricht bis zu einem gewissen Grade dafür, daß es sich hierbei

um die gleichen Lipoidsubstanzen handelt, wie sie normalerweise in den Hypophysenzellen vorkommen [E. J. KRAUS (2) (Abb. 28)].

Jenseits des 40. Lebensjahres fand E. J. KRAUS (2) eine diffuse staubförmige Verfettung des Bindegewebes im Vorderlappen der Hypophyse, die vollkommen der in der Niere, in der Intima der Gefäße, in der Grundsubstanz der Kornea usw. gleicht. Besonders gut ausgeprägt findet sich dieselbe im Greisenalter und bei schwerer Gefäßsklerose sowohl in dem verdickten, hyalin degenerierten Interstitium als auch in der Wand hyalin degenerierter Arteriolen.

Störungen des Glykogengehaltes.

Entgegen der Angabe v. GIERKES, der gleich anderen Untersuchern die Hypophyse stets frei von Glykogen gefunden hat, berichtet NEUBERT über Glykogenablagerungen in der Hypophyse als einem normalen Befund. Und zwar kommt das Glykogen vor allem in den Epithelien meist kleiner Kolloidzysten der Grenzzone zwischen Vorder- und Hinterlappen vor, sowie als Folge der Epitheldesquamation frei im Lumen der Zysten, zum Teil innig vermischt mit dem auf gleiche Weise gebildeten Kolloid. Im Hinterlappen liegt das Glykogen nach NEUBERT im gliösen Gewebe und im Protoplasma von Zellen, die NEUBERT für Ganglienzellen hält. Das Glykogen ist nach diesem Verfasser in allen Altersstufen zu finden. In Fällen von Diabetes mellitus erscheint es vermehrt und auch in den Parenchymzellen des Vorderlappens außerhalb der kolloidhaltigen Marksubstanz nachweisbar, wobei es nach NEUBERT wahrscheinlich ist, daß durch den Diabetes eine Zellschädigung eintritt, die sich auf den spezifischen Stoffwechsel und die entsprechenden Zellfunktionen erstreckt. Es greift dann nach NEUBERT ein einfacherer Stoffwechsel entsprechend dem der embryonalen Zellen Platz und es tritt Glykogen in den Parenchymzellen des Vorderlappens, die normalerweise kein Glykogen zeigen, auf, während in den Zystenepithelien der Marksubstanz eine erhöhte Glykogenbildung einsetzt.

Störungen des Kalkgehaltes.

Verkalkung in der Hypophyse ist ziemlich selten, wenn man von dem offenbar nicht pathologischen Befund kleiner, konzentrisch geschichteter Kalkkonkremente, die E. J. KRAUS (2) wiederholt im Vorderlappen bei Embryonen und jungen Säuglingen fand, absehen will.

ERDHEIM (2) sah in zwei sonst normalen Hypophysen Verkalkung weniger der Epithelien als vielmehr des Kolloids der Follikel, in einem Falle in Form von konzentrisch geschichteten Bildungen. GOTTLIEB beschreibt Kalkkörnchen im Vorderlappen einer hypoplastischen Hypophyse bei einem Falle von *Dystrophia adiposogenitalis*. Konzentrisch geschichtete Kugeln aus Kalk fand PONFICK (1) im Vorderlappen eines myxödemkranken Mannes, entsprechende Bildungen FROBOESE in den verkästen Partien eines tuberkulös veränderten Vorderlappens. In den nekrotischen Herden bei angeborener Lues sah SCHMITT Kalkablagerungen neben Verkalkung im Zwischengewebe. Im Hinterlappen einer durch Narbenbildung nach Lues veränderten Hypophyse eines 54jährigen Mannes beschreibt JAFFÉ kleine Kalkablagerungen im Bindegewebe. — Verkalkung des Kolloids in der Marksubstanz sowie überhaupt Kalkherde in der Hypophyse werden gelegentlich bei narbigen Prozessen, wie z. B. nach Infarkten beobachtet. Verkalkte, zwiebelschalenartige Gebilde im Bindegewebe einer alten, abgekapselten Vorderlappenblutung sowie auch in dem intakten Hypophysenparenchym erwähnen HIRSCH und BERBERICH. Mikroskopisch kleine Kalkherde, die verkalkten Vorderlappenepithelien entsprachen, sah Verfasser bei einem 28jährigen Kretin.

WEGELIN sah Kalkablagerungen in der Hypophyse eines Falles mit Cachexia thyreopriva und bei endemischem Kretinismus¹⁾. Große Kalkmassen finden sich gelegentlich in den Hypophysenganggeschwülsten von ERDHEIM (2) und in den recht seltenen psammösen Adenomen des Vorderlappens.

Harnstoffvermehrung.

In jüngster Zeit gelang es OESTREICHER mittels der Xanthidrolreaktion²⁾ Harnstoff in den menschlichen Organen histologisch nachzuweisen, und zwar in Form typischer Kristallaggregate, die regelmäßig in den Gefäßen der Zwischensubstanz und den Zellen der Organe verteilt sind. In der Hypophyse läßt sich normalerweise Harnstoff zwischen den Zellen des Vorderlappens (nicht aber in den Zellen selbst), dann zwischen den Zellen und Fasern des Hinterlappens und in den Kapillaren in kleinen bis mittelgroßen Drusen feststellen. Eine mäßige Harnstoffvermehrung findet sich bei Karzinom mit oder ohne Kachexie sowie bei hochfieberhaften Krankheiten, eine starke Harnstoffvermehrung in allen Fällen von echter Urämie.

Störungen des Pigmentstoffwechsels.

In der Neurohypophyse, die normalerweise ein braunes Pigment in wechselnder Menge enthält, fällt in manchen Fällen eine besonders starke Braunfärbung auf, wie es andererseits Fälle gibt, in denen der Hinterlappen selbst in einem Alter, in dem ein reichlicher Pigmentgehalt die Regel ist, so gut wie frei von Pigment erscheint. Wie weit solche Befunde als pathologisch zu bewerten sind, ist schwer zu sagen, da das Pigment der Neurohypophyse in genetischem Zusammenhang mit den einwachsenden Basophilen zu stehen scheint und seine Menge von der Mächtigkeit der Basophilenwucherung abhängen dürfte, von der es nicht feststeht, wie weit ein Plus oder Minus überhaupt als krankhaft zu bezeichnen ist. Im allgemeinen ist der Pigmentgehalt der Neurohypophyse beim weiblichen Geschlecht geringer als bei Männern, was auf das Überstehen von Schwangerschaften zurückgeführt wird, zumal in der Schwangerschaft der Pigmentgehalt des Hinterlappens in der Regel besonders gering ist [KOHN (1), STUMPF (1), VOGEL, LUBARSCH].

Trotz häufiger Abweichungen läßt sich in der Pigmentierung des Hinterlappens eine gewisse an das Alter des Menschen gebundene Gesetzmäßigkeit feststellen, indem (wie aus den Untersuchungen des Verfassers hervorgeht) in der Neurohypophyse bis zu einem Jahre im allgemeinen fast gar kein Pigment, vom 1. bis zum 20. Lebensjahr gewöhnlich sehr wenig Pigment vorkommt, zwischen dem 20. bis 30. Lebensjahr eine deutliche Zunahme des Pigmentes erfolgt, dasselbe zwischen dem 30. Lebensjahr und der Grenze des Greisenalters im allgemeinen die höchsten Grade erreicht, um endlich im Greisenalter wieder eine deutliche Abnahme erkennen zu lassen. Die höchsten Grade von Braunfärbung des Hinterlappens sah Verfasser bei einem 32jährigen Paralytiker, bei einem 47jährigen Manne mit Gehirnabszeß und einem 55jährigen Manne mit Karzinom der Wange. Fast gar kein Pigment (unter Individuen jenseits

¹⁾ Bei der relativen Seltenheit der kalkigen Degeneration in der Hypophyse muß es entschieden auffallen, daß bei Störungen der Schilddrüsenfunktion in so vielen Fällen Kalk in der Hypophyse angetroffen wird.

²⁾ Technik: Die Gewebstücke werden 6 Stunden in 6%iger Xanthidrol-Eisessiglösung gelassen, dann 48 Stunden in absolutem Alkohol fixiert, in Xylol aufgehellt und in Paraffin eingebettet. Die Nachfärbung erfolgt mit Hämalun, wobei die Kristalle hellgelblichgrün werden.

des 30. Lebensjahres) war in je einem Falle von Kyphoskoliose mit allgemeiner Stauung, chronischer Tuberkulose, Karzinom des Uterus, Bulbärparalyse, allgemeiner Arteriosklerose und Herzfehler festzustellen.

Auffallenderweise findet sich bei Hirnerkrankungen oft eine sehr starke Vermehrung des Hinterlappenpigmentes, besonders bei progressiver Paralyse, worauf namentlich von LUBARSCH hingewiesen wurde.

Nach LUBARSCH, der in 15 Fällen von progressiver Paralyse meist gewaltige Mengen von Pigment und zwar von eisenhaltigem Pigment in der Neurohypophyse feststellen konnte, erscheint diese Tatsache vor allem deshalb bemerkens-

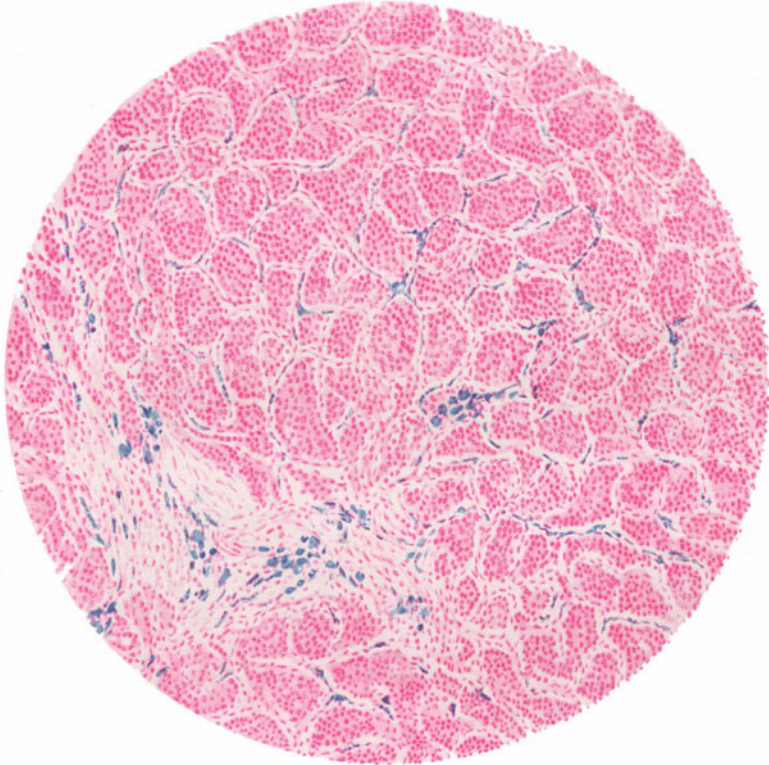


Abb. 29. Hämosiderinablagerung im Vorderlappen eines $4\frac{3}{4}$ jährigen Kindes mit allgemeiner Hämosiderose. Turnbullblau-Färbung. (Aus der Sammlung des Herrn Geheimrat LUBARSCH.)

wert, weil bei dieser Erkrankung ganz regelmäßig im Gehirn und den weichen Hirnhäuten perivaskuläre Ansammlungen eisenhaltiger Zellen bestehen.

Es sei an dieser Stelle an die Tatsache erinnert, daß, wie aus den Untersuchungen von LUBARSCH, SPATZ und KIYONO hervorgeht, ein Teil des Hinterlappenpigmentes schon normalerweise eisenhaltig ist. Konnte doch LUBARSCH bei ganz gesunden Männern und Frauen der verschiedensten Lebensalter selbst reichliche Mengen eisenhaltigen Pigmentes in der Neurohypophyse nachweisen, während dagegen KIYONO den Eisengehalt des Hinterlappenpigmentes bei seinem Material sehr gering fand. — Dieser Forscher, der eine größere Zahl von Hypophysen auf ihren Pigmentgehalt untersucht hat, konnte hinsichtlich desselben keine sicheren Beziehungen zu Krankheiten mit verstärktem Blutzerfall, z. B. Hämochromatose, perniziöser Anämie, Pädatrophy usw. feststellen.

Gleich LUBARSCH leugnet KIYONO auch einen Zusammenhang zwischen Hinterlappenzpigment und kachektischen Zuständen sowie eine Abhängigkeit von der braunen Atrophie der Leber und des Myokards.

Beim Bronzediabetes kommt auch im Vorderlappen der Hypophyse eisenhaltiges Pigment (Hämosiderin) sowohl in den chromophilen als auch in den chromophoben Zellen selbst in großen Mengen vor [FRISCH, MARSH, Verfasser (Abb. 30)].

Ferner findet sich Hämosiderin in der Hypophyse nach Blutungen; so sah BLEIBTREU bei einem akromegalen Individuum in der Hypophyse ein altes Hämatom und Blutpigment im Bindegewebe der Umgebung und EICHHORST erwähnt in einer hyperplastischen Hypophyse eines Kretins im Vorderlappen Eisenpigment neben Blutungen. — In alten ERDHEIM-Tumoren ist hämosiderotisches Pigment wiederholt beobachtet und von einzelnen Untersuchern (in Verknennung der Histogenese dieser Tumoren) als Melanin in einem Teratom angesehen worden.

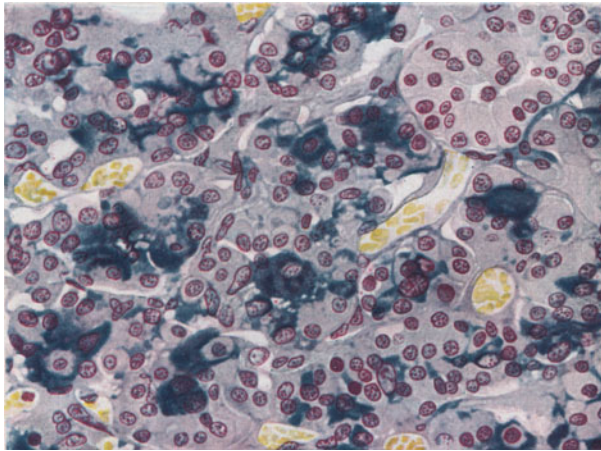


Abb. 30. Hämosiderin im Parenchym und Interstitium des Vorderlappens bei Bronzediabetes. (Turnbullblau-Hämatoxylin.)

Ikterus.

Bei höheren Graden von Ikterus erscheint auch die Hypophyse gelblich oder grünlichgelb verfärbt, am deutlichsten die Kapsel und das interstitielle Bindegewebe, weniger das Parenchym, ohne daß dieser makroskopisch oft sehr deutlichen Verfärbung eine histologisch erkennbare Pigmentablagerung entsprechen würde.

Kreislaufstörungen der Hypophyse.

Angaben über Kreislaufstörungen in der Hypophyse auf Grund systematischer Untersuchungen an einem größeren Material beziehen sich lediglich auf den Infarkt, während die übrigen Kreislaufstörungen bei der morphologischen Erforschung des Organs bis jetzt nicht sonderlich berücksichtigt worden sind. So fehlen bis heute systematische Untersuchungen über Stauung in der Hypophyse und ihre Folgen für das Organ, was um so verwunderlicher erscheint, als die Hypophyse in morphologischer Hinsicht bereits nach allen Richtungen durchsucht worden ist.

Hyperämie.

Hyperämie wird bei den verschiedensten Prozessen gefunden, ohne daß es möglich wäre, makroskopisch zwischen arterieller und venöser Hyperämie zu unterscheiden. Und auch mikroskopisch wird dies nur möglich, wenn im Schnitt durch den Vorderlappen die durch den paarigen Hilus ein- und aus tretenden Hauptgefäße getroffen sind, da aus der Blutfülle des sehr dichten, die Zellbalken des Vorderlappens umspinnenden Kapillarnetzes kein Rückschluß auf die Art der Hyperämie möglich ist. Wegen der schweren Unterscheidungsmöglichkeit zwischen aktiver und passiver Hyperämie in der Hypophyse sei hier auf eine scharfe Trennung bei der Besprechung dieser verzichtet.

Hohe Grade von Hyperämie finden sich bei Anezenphalen mit mächtiger Erweiterung der Vorderlappengefäße bis zu kavernösen Bildungen [A. KOHN (3)],

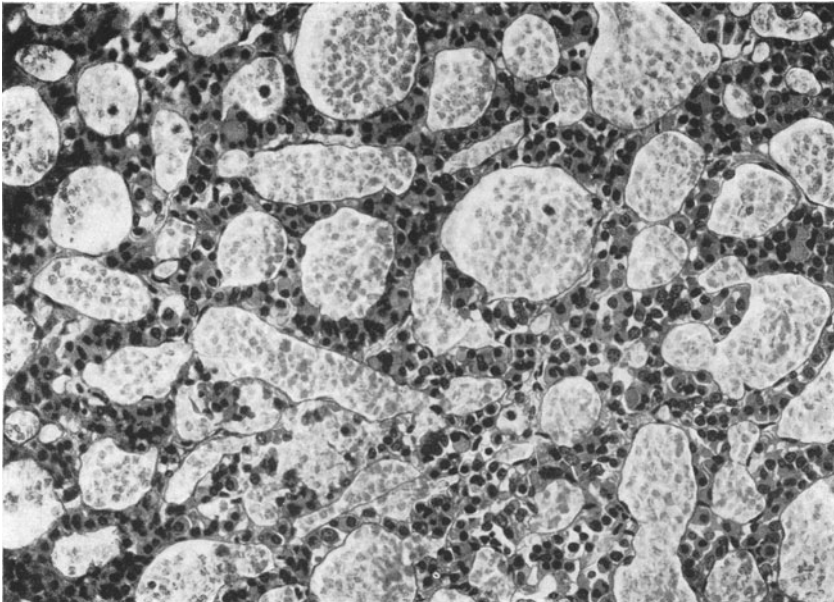


Abb. 31. Hochgradige Stauungshyperämie der Adenohypophyse bei angeborenem Herzfehler mit Atrophie der Zellbalken.

ferner bei Polyzythaemia rubra (PETRI) und bei hochgradiger Stauung. Doch erscheint es auffallend, daß die Hypophyse bei allgemeiner venöser Hyperämie bedingt durch Herzfehler, Lungenemphysem, Kyphoskoliose usw. nicht selten keine oder nur stellenweise Zeichen von Hyperämie aufweist.

Langdauernde und starke Blutstauung kann ähnlich wie in anderen parenchymatösen Organen auch in der Hypophyse Atrophie erzeugen, wie dies Verfasser bei einem 16jährigen Knaben mit angeborener Stenose des Pulmonalostiums und hochgradiger Blausucht gesehen hat, wo die Hypophyse namentlich in den Seitenteilen des Vorderlappens fast einem kavernösen Organ, wie es A. KOHN (3) für die Anezenphalenhypophyse angibt, glich (Abb. 31). Die Kapillaren waren maximal erweitert und die Zellbalken zwischen ihnen deutlich verschmälert. Bei Anezenphalen können die Zellbalken zwischen den Bluträumen vollständig schwinden, so daß stellenweise nur erweiterte Gefäße ohne Zwischenparenchym zu sehen sind [A. KOHN (3)].

Außer bei den genannten Prozessen sah Verfasser starke Hyperämie der Hypophyse bei Tetanus traumaticus, bei Influenza, bei eitriger Peritonitis, bei Diabetes mellitus, bei Morbus Basedowi, bei Enzephalitis, bei raumbeengenden Prozessen im Gehirn, bei Erhängten, bei Urämie usw. Bei Kranken, die vor dem Tode stark unruhig gewesen waren, fand BORBERG Hyperämie der Hypophyse nicht selten.

Blutung.

Blutungen haben ihren Sitz vor allem im Vorderlappen der Hypophyse, was bei dem großen Reichtum an dünnwandigen Kapillaren verständlich erscheint.

Bei Schädeltraumen, namentlich Schädelfrakturen sind Blutungen bzw. hämorrhagische Nekrosen von SCHMORL und SIMMONDS (3) beobachtet worden. FRANKENTHAL sah Blutungen in der Hypophyse und unter deren Kapsel bei einem Verschiedenen, Verfasser eine subkapsuläre Suggilation im Bereiche des Vorderlappens nach Commotio cerebri bei einem 7jährigen Mädchen. Häufig sind Blutungen in der meist stark hyperämischen Hypophyse bei Anecephalen [A. KOHN (3)]. EICHHORST erwähnt Blutungen und Blutpigment im Vorderlappen der Hypophyse bei einem Kretin. Eine ausgedehnte Blutung in der oberen Hälfte des Stieles erwähnt KIXONO bei einem 54jährigen Mann mit einem Herzfehler.

Verfasser fand Blutungen in der Hypophyse außer bei Anecephalen bei Erythraemia hypertonica GEISBÖCK, bei Tetanus traumaticus, bei Sepsis, bei Typhus abdominalis, bei miliarer Tuberkulose sowie in einem Falle von Morbus Basedowi mit Diabetes mellitus.

Größere Blutungen in der Hypophyse sind selten. BLEIBTREU beschreibt bei einem Kranken mit Riesenwuchs und Akromegalie eine alte Blutung, die fast das ganze Organ vernichtet hatte. Ein abgekapseltes Hämatom, das den Vorderlappen zerstört hatte, fanden HIRSCH und BERBERICH bei einer älteren Frau als Ursache einer hypophysären Kachexie. Ein altes zystisches Hämatom, das nach einem schweren Kopftrauma entstanden war, beschrieben im Vorderlappen der Hypophyse REVERCHON, DELATER und WORMS bei einem Kranken mit Dystrophia adiposogenitalis und Diabetes mellitus. Über eine spontane Blutung im Hinterlappen und Stiel der Hypophyse, die zu Diabetes insipidus geführt hatte, berichtet LUZZATTO.

Häufig finden sich Blutungen in Hypophysengeschwülsten, wobei selbst kleinste Adenome nicht verschont bleiben.

Infarkt.

Eine verhältnismäßig häufige und wegen ihrer schweren Folgen wichtige Kreislaufstörung der Hypophyse ist der Infarkt, der (soweit Beobachtungen vorliegen) wohl stets als anämische Nekrose auftritt.

In der deutschen Literatur beschrieb MERKEL (2) als erster in ausführlicher Weise eine fast vollständige, anämische Nekrose des Vorderlappens neben partieller Nekrose des Hinterlappens bei einer Puerpera mit verruköser Endokarditis. Er beschrieb den Infarkt im Vorderlappen als gelblichweiß ähnlich der Verkäsung und von prallelastischer Konsistenz. Histologisch erwies sich die Architektur des Organaufbaues und die Anordnung der Epithelnester trotz der Nekrose noch vollständig deutlich; an den Rändern des nekrotischen Gebietes fand sich eine verschieden breite Zone aus fettinfiltrierten Zellen. Innerhalb der anämischen Nekrose war mehrfach Fibrin nachweisbar. Während der Vorderlappen fast vollständig, der Hinterlappen nur im Bereiche eines durch die Mitte verlaufenden Bezirkes nekrotisch war, erschien die Pars intermedia (Marsubstanz) vollständig unversehrt.

Seit MERKELS (1) Mitteilung im Jahre 1914 sind wiederholt entsprechende Befunde veröffentlicht worden [SIMMONDS (7), SCHMIDTMANN, BALÓ, KIYONO usw.], nachdem schon vor MERKEL die gleichen Veränderungen von einer Reihe von Untersuchern gesehen worden waren [BENDA (8), SIMMONDS (3), SCHMORL, Verfasser]. Die Größe der anämischen Infarkte schwankt zwischen kleinsten, makroskopisch kaum sichtbaren, keilförmigen Herdchen und großen, den ganzen Vorderlappen mit Ausnahme der Marksubstanz einnehmenden Herden. Häufig findet sich je ein nekrotischer Herd in symmetrischer Anordnung in den seitlichen Anteilen des Vorderlappens, wobei große Herde in der Medianebene häufig zu einem zusammenfließen (Abb. 32). Von der Hypophysenkapsel sind die anämischen Nekrosen des Vorderlappens meist durch einen ganz schmalen Saum von erhaltenem Parenchym getrennt. Der blutleere, gelblichweiße, opake Herd ist oft schon bei unaufgeschnittener Hypophyse an seiner Farbe und der häufig vorhandenen Vergrößerung des erkrankten Hypophysenabschnittes zu erkennen.

Von den meisten Verfassern wird betont, daß die Marksubstanz und der Hinterlappen von der Nekrose fast regelmäßig verschont bleiben. Die eigene Gefäßversorgung dieser Teile, die von der des Vorderlappens, welcher nach SIMMONDS (7) funktionelle Endarterien haben dürfte, ziemlich unabhängig ist, erklärt es, warum diese Teile erhalten bleiben, selbst wenn der ganze übrige Vorderlappen durch embolische Nekrose zerstört wird. Daß gerade die Marksubstanz und der Hinterlappen so selten Sitz von Infarkten sind, dürfte auf besondere anatomische, für eine Embolie wenig günstige Verhältnisse in der Gefäßanordnung dieser Teile zurückzuführen sein.

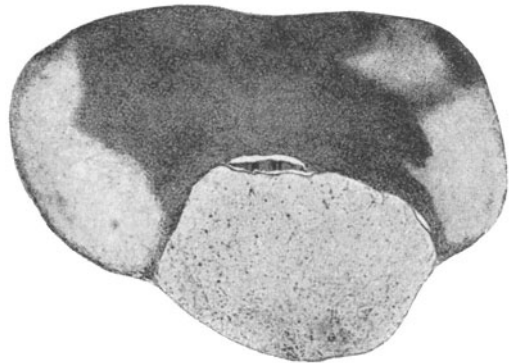


Abb. 32. Anämische Infarkte im Vorderlappen der Hypophyse. (Nach BALÓ.)

Namentlich bei septischen Puerperalinfektionen ist die Hypophyse verhältnismäßig häufig Sitz embolischer Prozesse, sowie bei septischen Allgemeininfektionen überhaupt und bei verruköser und ulzeröser Endokarditis [SIMMONDS (3), E. J. KRAUS (18), KIYONO]. Mit Recht weist SIMMONDS auf die embolische Nekrose der Hypophyse bzw. die aus dieser entstehende narbige Verödung des Vorderlappens als eine häufige Ursache der hypophysären Kachexie hin, deren erste Anfänge anamnestisch nicht selten auf ein septisches Wochenbett zurückgeführt werden können.

Bemerkenswert erscheint die Tatsache, auf die zuerst von SIMMONDS (3) hingewiesen wurde und die Verfasser vollauf bestätigen kann, daß Bakterieninvasion in den Gefäßen des Vorderlappens zwar Nekrose des Parenchyms, dagegen in der Regel keine Eiterung erzeugt (siehe Kapitel „Entzündungen der Hypophyse“).

Außer durch Embolie entstehen anämische Nekroseherde in der Hypophyse durch Arterio- bzw. Arteriolsklerose sowie Syphilis der Gefäße (v. GIERKE, Verfasser), ferner bei Eklampsie (SCHMORL, BERBLINGER), gelegentlich durch Thrombose der zuführenden arteriellen Gefäße bei entzündlichen Prozessen des Hypophysenlagers (Perihypophysitis), sowie bei Zerstörung derselben durch

Granulome und Gewächse namentlich, wenn sich diese zwischen den Seitenteilen der Hypophyse und den Sinus cavernosi bzw. den Karotiden ausbreiten (E. J. KRAUS).

Anämische Nekrosen von Form und Anordnung, wie sie die Infarkte des Vorderlappens aufweisen, sahen BALÓ und E. J. KRAUS (18) bei Diabetes mellitus ohne daß ein Embolus bzw. ein Ausgangspunkt für eine Embolie nachweisbar gewesen wäre. Die von E. J. KRAUS (9) beschriebenen, an Infarktmarken erinnernden, fibrösen Herde im Vorderlappen der Hypophyse bei Diabetikern könnten Ausheilungsstadien derartiger anämischer Nekrosen darstellen, zumal auch sie mit Vorliebe in den Seitenteilen des Vorderlappens liegen, von einem ganz schmalen Parenchymsaum von der Hypophysenkapsel getrennt erscheinen



Abb. 33. Atrophische Herde, Nekrose und Narbe nach Nekrose im Vorderlappen bei Arteriosklerose. (In der linken Hälfte des Vorderlappens die atrophischen Herde, in der rechten vorne die Nekrose, hinten die Narbe.)

und gelegentlich ausgesprochene Keilform besitzen. Klar in ihrer Entstehungsweise waren unter den Fällen von E. J. KRAUS die Veränderungen bloß in der Hypophyse einer 61jährigen Frau mit Diabetes mellitus und Hochdruck, wo sich als Ursache multipler atrophischer Herde und Narben, sowie nekrotischer Bezirke im Vorderlappen eine hochgradige Arteriosklerose der Hauptäste des Vorderlappens fand (Abb. 33), während in der Mehrzahl der von KRAUS (9) untersuchten Fälle, unter denen sich vielfach jugendliche Diabetiker mit unverändertem Gefäßsystem fanden, kein Anhaltspunkt für die Entstehungsweise der genannten Veränderungen zu gewinnen war.

In jüngster Zeit berichtet KUYONO über kleine Nekroseherde im Hypophysenstiel bei unverändertem Vorder- und Hinterlappen, ohne sich über die Entstehungsweise zu äußern. Da fast in allen Fällen Individuen mit septischen Infektionen oder Herz- bzw. Aortenerkrankungen betroffen waren, erscheint es naheliegend, daß es sich bei diesen Herden um embolische Nekrosen gehandelt hat. Klinische Zeichen einer Hypofunktion der Hypophyse waren in keinem Fall vorhanden.

Eine Beteiligung der Hypophyse bei der Fettembolie scheint selten zu sein. LUBARSCHE (mündliche Mitteilung) sah sie nur in einem Falle von Fettembolie des großen Kreislaufs mit besonders starker Beteiligung des Gehirns. (S. N. 209. 1926.)

Thrombose.

Über Thrombenbildung innerhalb der Hypophyse dürften kaum viele Beobachtungen vorliegen. Absperrung venöser Gefäße führt in der Hypophyse zur Nekrose. So sah BERBLINGER¹⁾ hämorrhagische Infarzierung des Vorderlappens als Folge einer Thrombose des Sinus circularis und MERKEL (1) hämorrhagische Erweichung im Vorderlappen bei „kapillärer krebssiger Thrombose“. Entzündliche Thrombose der Kapselgefäße mit Nekrose im Vorderlappen beschreibt E. J. KRAUS (18) bei eitriger Perihypophysitis im Gefolge von Meningitis und Vereiterung der Sinus cavernosi.

Ödem.

Ödem der Hypophyse ist selten (Abb. 34). Verfasser sah eine ausgesprochene ödematöse Durchtränkung des Vorderlappens bei einem doppelseitigen Akustikus-

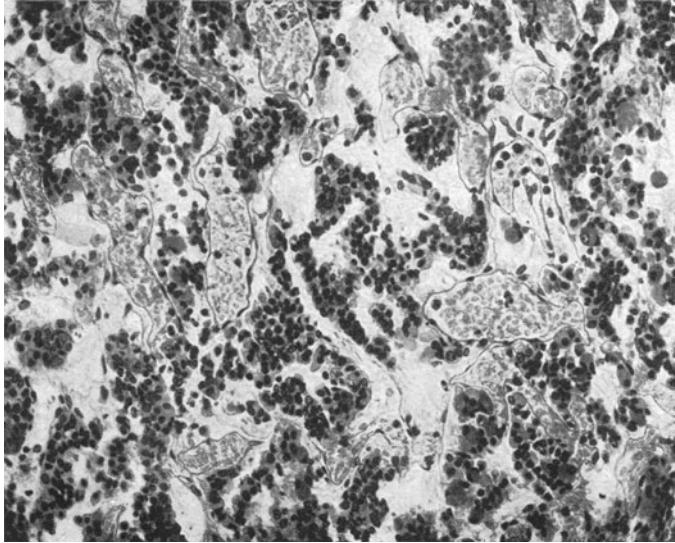


Abb. 34. Ödem der Adenohypophyse.

tumor mit starkem Hydrocephalus internus und in geringerem Maße bei einem Manne mit chronischer sklerosierender Enzephalitis des Zwischenhirnbodens und zerebraler Fettsucht.

Traumatische Veränderungen der Hypophyse.

Abgesehen von operativen Läsionen kann eine Verletzung der Hypophyse durch Unfälle und zwar in erster Linie bei Schädelbrüchen (namentlich bei solchen des Schädelgrundes), ferner bei Kontusionen des Schädels, schwerer Comotio cerebri und bei Kopfschüssen entstehen. Soviel die spärlichen Sektionsbefunde lehren, äußern sich die unmittelbaren Folgen der traumatischen Einwirkung vor allem in Blutung und hämorrhagischer Nekrose. Bei alten Fällen

¹⁾ Verhandl. d. dtsh. pathol. Gesellsch. 17. Tag. 1914. S. 235.

kann bei der Sektion ein abgekapseltes Hämatom oder eine narbige Verödung der Hypophyse oder einzelner Teile derselben gefunden werden, welche Veränderungen zu hypophysärer Fettsucht oder Diabetes insipidus, ja selbst zu einer Kombination beider Erkrankungen führen können [SIMMONDS, SCHMORL, VERRON, FRANKENTHAL, MARANON und PINTOS, REVERCHON, WORMS und ROUQUIER, REVERCHON, DELATER und WORMS, MADELUNG, FRANK (1)] usw.

Entzündungen der Hypophyse.

Unspezifische Entzündungen.

Zum Unterschied von vielen anderen parenchymatösen Organen spielen in der Hypophyse unter den nichtspezifischen entzündlichen Prozessen nur die akuten eitrigen Entzündungen eine größere Rolle. Während diese verhältnismäßig häufig vorkommen, zählen andere Formen der akuten Entzündung und die chronische Hypophysitis zu den Seltenheiten.

Unter den eitrigen Entzündungen der Hypophyse sind die embolischen Abszesse, wie sie in erster Linie bei septischen Allgemeininfektionen durch Staphylokokken und Streptokokken sowie bei septischer Endokarditis nicht selten beobachtet werden, die häufigsten. Meist handelt es sich um kleine, oft nur mikroskopisch erkennbare Eiterherde, deren nekrotisches Zentrum mit Kokken gefüllte Gefäße aufweist. Bemerkenswerterweise finden sich die embolischen Abszesse meist nur im Hinterlappen oder Stiel [SIMMONDS (7)], während im Vorderlappen die Kokkenembolien in der Regel entweder gar keine Reaktion im umgebenden Gewebe auslösen oder zu anämischen Infarkten führen [PONFICK (1), SIMMONDS (7), E. J. KRAUS (18) u. a.].

Nach SIMMONDS (7) beruht dies verschiedene Verhalten des Vorder- und Hinterlappens auf einer abweichenden Gefäßverbreitung in den beiden Teilen, indem der Vorderlappen der Hypophyse im Gegensatz zum Hinterlappen funktionelle Endarterien besitzt. Allerdings erklärt nicht die verschiedene Gefäßverbreitung in den zwei Lappen die Tatsache, daß die Kokkenembolien im Hinterlappen zur Eiterung, im Vorderlappen meist zu anämischer Nekrose ohne Eiterung führen. Der Umstand, daß im Vorderlappen Kokkenembolien in reaktionsloser Umgebung gefunden werden und daß offenbar erst bei größerem Umfang und längerer Dauer der Gefäßverstopfung Nekrose — aber in der Regel kein Abszeß — entsteht, weist vielleicht auf eine geringe Empfindlichkeit des Vorderlappengewebes gegen die entzündungserregende Wirkung gewisser Bakterien hin. Der einzige embolische Abszeß, der sich unter den vielen Fällen von SIMMONDS (7) und PLAUT (2)¹⁾ im Vorderlappen der Hypophyse fand, war durch Pneumokokken bedingt. Je einen Fall mit embolischem Abszeß im Vorderlappen sah SCHAEFER (neben solchen im Hinterlappen) sowie BERBLINGER.

Außer auf hämatogenem Wege kann sich eine akute Hypophysitis durch Fortleitung des entzündlichen Prozesses aus der Umgebung entwickeln, wobei zuerst die Hypophysenkapsel ergriffen wird. Pathogenetisch kommt in erster Linie eitrige Meningitis, Vereiterung des Sinus cavernosus und eitrige Osteomyelitis des Keilbeins in Betracht [BIRCH-HIRSCHFELD, MORANDI, PLAUT (2), E. J. KRAUS (18)].

In einem Falle von eitriger Meningitis sah E. J. KRAUS (18) eine eitrige Hypophysitis namentlich im Bereich der Marksubstanz und der angrenzenden Teile des Hinterlappens mit reichlichen gramnegativen Stäbchen²⁾ und Leukozyten in den Gefäßen und großen, nekrotischen, zum Teil von Leukozyten durchsetzten

¹⁾ Unter 35 septischen Fällen fand PLAUT in 18 metastatische Hypophysenveränderungen.

²⁾ Aus der Gruppe der Kapselbakterien.

Herden in den seitlichen Teilen des Vorderlappens. Entsprechend ihrer Entstehungsweise waren die entzündlichen Veränderungen am stärksten in den obersten, also dem entzündlich veränderten Subarachnoidealraum nächstgelegenen Abschnitte, besonders im Bereich des Stielansatzes.

In der Mehrzahl der Fälle, in denen die Infektion von der Umgebung auf die Hypophyse übergreift, bleibt die Entzündung jedoch auf die Hypophysenkapsel beschränkt, wobei die Thrombose der durch die entzündete Kapsel hindurchtretenden Gefäße zu ausgedehnter Nekrose im Vorderlappen führen kann. So sah E. J. KRAUS (18) bei einem 24jährigen Manne nach eitriger Otitis media eine eitrige Thrombophlebitis des rechten Sinus sigmoideus, petrosus inferior und cavernosus, die zu diffuser eitriger Perihypophysitis, in der Mantelschicht des Vorderlappens jedoch zu subkapsulärer Nekrose geführt hatte (Abb. 35 und 36). In zwei anderen Fällen von eitriger Perihypophysitis, deren

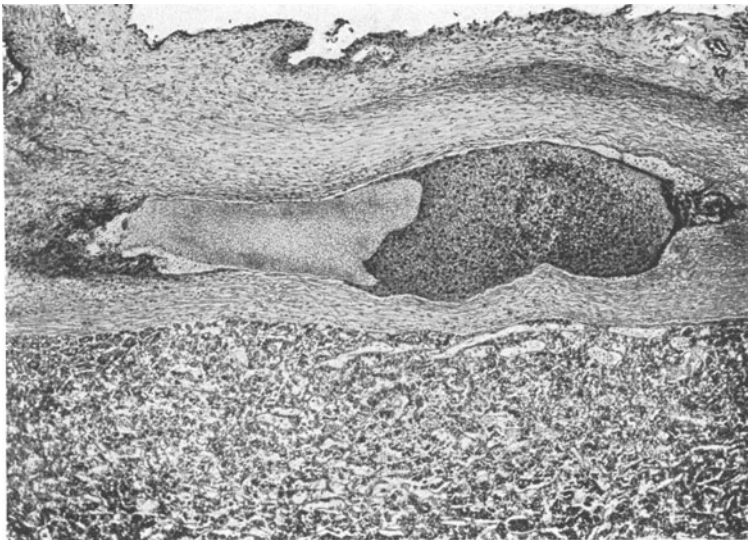


Abb. 35. Akute eitrige Perihypophysitis mit entzündlicher Thrombose einer Kapselvene bei einem 24jährigen Manne.

Ursache in dem einen Falle in einer eitrigen Osteomyelitis des Keilbeins, in dem anderen Falle in einer vorwiegend basalen fötid-eitrigen Meningitis gelegen war, zeigte der Vorderlappen namentlich in der Mantelschicht zwar ausgedehnte Nekrose, aber keine entzündlichen Veränderungen.

Ebenso fand Kiyono in einigen Fällen von Meningitis (infolge Otitis media) durch unmittelbare Fortsetzung der Infektion auf die Hypophyse akut entzündliche Infiltration der oberen Teile der Hypophysenkapsel und des Hypophysenstiels, ohne daß der Prozeß auf das Parenchym des Organs übergreifen hätte.

Boggs und Winternitz fanden bei einer eitrigen Entzündung der Keilbeinhöhle im Vorderlappen der in Granulationen eingebetteten Hypophyse neben erweiterten, mit Leukozyten erfüllten Gefäßen Nekrosen im Vorderlappen und im Hinterlappen.

Ungewöhnlich erscheint ein Fall von Fahr (2), in dem die Hypophyse des an Sepsis nach Phlegmone zugrunde gegangenen 15jährigen Mädchens eine diffus über den Vorderlappen ausgebreitete lymphozytäre, interstitielle Entzündung mit teilweisem Untergang der spezifischen Hypophysenbestandteile aufwies.

Über chronische, nicht spezifische Hypophysitis ist wenig bekannt. Bindegewebswucherung im Vorderlappen, wie sie nicht selten namentlich bei älteren Menschen mit Atherosklerose der Gefäße beobachtet wird, darf nicht ohne weiteres auf überstandene Entzündung zurückgeführt werden. SIMONDS und BRANDES fand unter 200 Hypophysen 7 mal Vermehrung des Bindegewebes und zwar vorwiegend bei Männern im Alter von 52—80 Jahren; in 6 Fällen konnte er dieselben auf arteriosklerotische Veränderungen zurückführen und nur in einem Falle lag eine durch chronische Hypophysitis (wahrscheinlich syphilitischer Ätiologie) bedingte Verdickung des Interstitiums vor.

Ebensowenig dürfen die an der Grenze beider Hypophysenlappen nicht selten vorkommenden Rundzellenanhäufungen in allen Fällen als entzündlich angesehen werden, vielmehr handelt es sich hierbei vielfach — wenn nicht in



Abb. 36. Akute eitrige Perihypophysitis mit partieller subkapsulärer Nekrose des Vorderlappens bei einem 24-jährigen Manne.

den meisten Fällen — um Reste lymphatischen Gewebes, das beim Aufsteigen der Hypophyse aus der Mundbucht heraufgelangt ist und an der Grenzfläche der beiden Lappen entsprechend den daselbst nicht selten zu beobachtenden Speicheldrüsen erhalten geblieben ist. SIMMONDS und BRANDES fanden lymphozytäre Infiltration im Mittellappen (richtiger Markschrift) weniger im Vorder- und Hinterlappen in 10% aller untersuchter Hypophysen und zwar tritt die Veränderung nach diesen Untersuchern in vier verschiedenen Formen auf, von denen sie drei für Folge eines lokalen Reizes ansehen, während die vierte Form mit einer chronischen Infektion irgendeines entfernten Organes oder einer chronischen Intoxikation in Zusammenhang stehen soll.

Nach der Ansicht KİYONO weisen die Lymphozytenanhäufungen vielleicht auf entzündliche Vorgänge hin. KİYONO fand diese spezifisch lokalisierten Lymphozytenherde regelmäßig in der Mitte der Bindegewebsschicht der Pars intermedia und bezeichnet als atypisch die Lagerung dieser Herde an der unteren Grenze zwischen Vorder- und Hinterlappen. Meistens liegen die Lymphozyteninfiltrate nach KİYONO als umschriebene Herde neben größeren Blutgefäßen

oder unmittelbar an der Zystenwand. Ihre Größe ist in der Regel gering, doch lassen sie sich schon bei schwacher Vergrößerung deutlich erkennen. Was das Alter und Geschlecht der Individuen mit derartigen Lymphozytenherden, deren Form bald mehr rundlich, bald mehr oval erscheint, anlangt, fand Kiyono solche bei 6 Männern und bei 4 Frauen, in der Mehrzahl der Fälle im jugendlichen Alter. Als Todesursache ergab sich in den meisten Fällen eine septische Infektion, in einem Falle lag allerdings Tod durch einen Unfall vor.

Spezifische Entzündungen der Hypophyse.

Tuberkulose.

Zu einer Zeit, da der Hypophyse nur wenig Augenmerk geschenkt wurde, bezeichnete ROKITANSKY Tuberkel in der Hypophyse als ein seltenes Vorkommnis. Wiederholte, systematische Untersuchungen der neueren Zeit ergeben jedoch, daß die Hypophysentuberkulose doch häufiger vorkommt als noch vor wenigen Jahren angenommen wurde. Namentlich miliare Tuberkel, die allerdings in dem markig beschaffenen Vorderlappen makroskopisch kaum zu erkennen sind, finden sich bei genauer histologischer Untersuchung nicht selten.

Vor allem sind es an miliarer Tuberkulose und tuberkulöser Meningitis verstorbene Kinder, die miliare Tuberkel in der Hypophyse aufweisen, wobei der Hinterlappen häufiger befallen erscheint als der Vorderlappen [SIMMONDS (3), SCHMIDTMANN].

Etwas weniger häufig als miliare Tuberkel finden sich in der Hypophyse Konglomerattuberkel einzeln oder multipel und dann nicht selten zu größeren, käsigen Herden konfluert. Sie liegen entweder in allen Teilen der Hypophyse verstreut [SCHLAGENHAUFER (2), BOCK usw.] oder auf den Vorderlappen oder Hinterlappen oder Stiel beschränkt. Im Falle von HUETER (1) war der tuberkulöse Herd nur in den dem Hinterlappen benachbarten Teilen des Vorderlappens, also im Bereich der Marksubstanz lokalisiert. Konglomerattuberkel in Vorder- und Hinterlappen neben frischen miliaren Tuberkeln in beiden Lappen und im Stiel fanden sich in einem von E. J. KRAUS (17) beschriebenen Fall von Dystrophia adiposogenitalis bei einer 23jährigen Frau, die multiple Tuberkulome im Gehirn aufwies, darunter eines, das den ganzen Boden des dritten Ventrikels substituiert hatte.

In fortgeschrittenen Fällen kann das ganze oder fast das ganze Organ von verkäsendem Granulationsgewebe oder bei zirrhotischer Tuberkulose von fibrös-käsigen Massen ersetzt sein [M. B. SCHMIDT (1), LUCIEN und PARISOT (1),

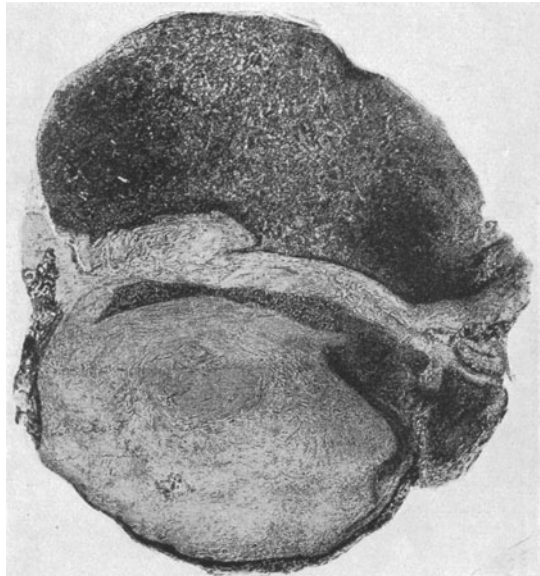


Abb. 37. Fibrös-hyaliner Herd im Hinterlappen nach Tuberkulose (?).

FROBOESE, E. J. KRAUS (20)]. Die Hypophyse erscheint dann meist vergrößert, entweder weich oder bei starker Verkäsung bröckelig oder bei fibröser Umwandlung auch derb. Verkalkung ist selten; nur in einem der veröffentlichten Fälle fand sich innerhalb der Verkäsung Verkalkung in Form konzentrisch geschichteter Konkreme (FROBOESE). Bei alten Prozessen ist die Hypophysenkapsel nicht selten verdickt und der Sella fester adhärent.

Als Ausheilungsstadium einer Hypophysentuberkulose sind mit einiger Wahrscheinlichkeit von SIMMONDS (5) und von E. J. KRAUS (20) fibröse, hyalin degenerierte Herde im Hinterlappen beschrieben worden (Abb. 37).

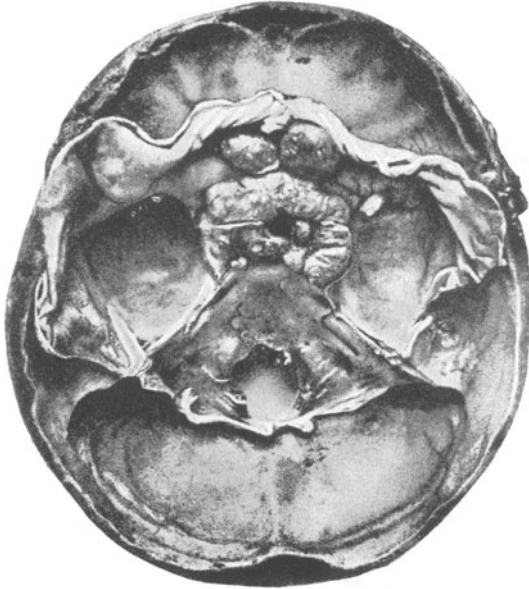


Abb. 38. Chronische käsige Tuberkulose der Schädelbasis übergreifend auf die Hypophyse. (Nach HEIDKAMP.)

Bezüglich der Entstehung der Hypophysentuberkulose kann gesagt werden, daß in der Mehrzahl der Fälle die Hypophyse hämatogen infiziert wird, in selteneren Fällen durch Fortleitung der Infektion aus der Nachbarschaft. Sowohl tuberkulöse Prozesse des Zwischenhirns und der Meningen als auch solche des knöchernen Hypophysenbettes können durch Übergreifen zur Infektion der Hypophyse führen.

Die Infektion der Hypophyse in dem oben erwähnten Falle von E. J. KRAUS (17) dürfte von dem an chronischer Tuberkulose erkrankten Boden des 3. Ventrikels erfolgt sein, ebenso wie in einem Falle von SCHMIDTMANN zahlreiche käsige Tuberkel in der Hypophysenkapsel von einer tuberkulösen Basalmeningitis und in einem

anderen Falle derselben Verfasserin ein käsiger Tuberkel des Hypophysenstieles von einem tuberkulösen Prozeß der Dura seinen Ausgang genommen hat.

Fortgeleitet von einer Tuberkulose des Keilbeines bzw. der Sella erscheint die Tuberkulose der Hypophyse in den Fällen, die unter anderem SOMMER, HEIDKAMP und KURZAK beschreiben. Bei SOMMER fand sich eine völlige Zerstörung der Hypophyse bei tuberkulöser Karies des Keilbeines; im Falle von HEIDKAMP war in der Gegend zwischen der Crista galli und der hinteren Sattel lehne die Dura von einer knolligen, zum größten Teil verkästen Geschwulstmasse abgehoben und zum Teil durchbrochen, der Knochen darunter zerfressen (Abb. 38). Die Hypophyse zeigte eine derbe, bindegewebige Abkapselung, die zum Teil von einbrechenden tuberkulösen Massen zerstört war. Die Hypophysenbalken waren verkleinert und zusammengedrückt, das Bindegewebe vermehrt.

In einem Fall von tuberkulöser Basalmeningitis sah Verfasser die Hypophysenkapsel von Leukozyten und Lymphozyten infiltriert¹⁾.

¹⁾ Der Fall FROBOESES von angeblich primärer Tuberkulose der Hypophyse ist von SCHMIDTMANN wohl mit Recht bezweifelt worden.

Zum Teil größte Ähnlichkeit mit Tuberkulose zeigen Bildungen im Vorderlappen der Hypophyse, die SIMMONDS (9) bei älteren Frauen beschrieben hat. Sie bestehen aus Epitheloidzellen, Rundzellen und Riesenzellen wie Tuberkel, andererseits finden sich Riesenzellen auch außerhalb der tuberkelähnlichen Herde in intaktem Drüsengewebe. SIMMONDS (9) führt diese Bildungen, die er bei sicher tuberkulosefreien Individuen fand und die nach seiner Ansicht mit Tuberkulose, Lues oder Fremdkörperentzündung nichts zu tun haben, auf den Reiz von Sekretionsabweichungen unbekannter Art innerhalb des Organes zurück.

Syphilis.

Vielleicht häufiger als durch Tuberkulose sehen wir die Hypophyse durch syphilitische Prozesse verändert und zwar hauptsächlich bei Neugeborenen mit

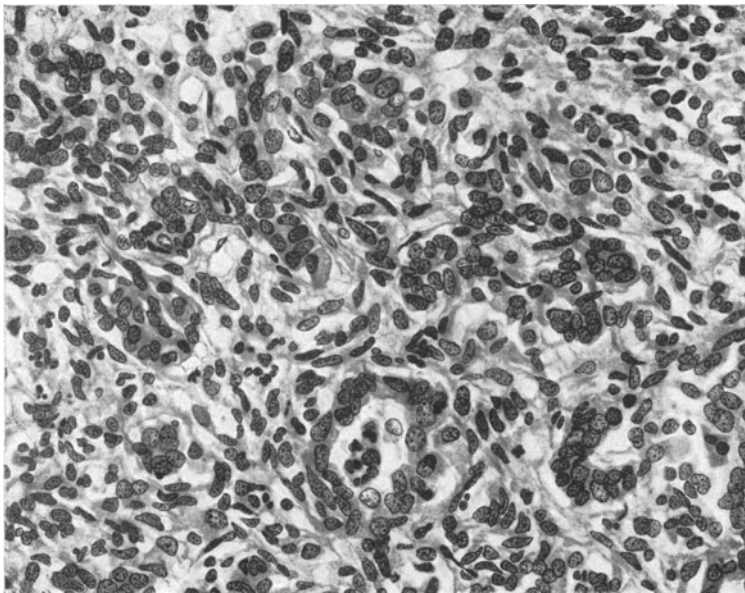


Abb. 39. Interstitielle Hypophysitis bei Lues congenita mit starker spindelzelliger Wucherung.

angeborener Lues. Konnte doch SIMMONDS (8) unter zwölf wahllos herausgegriffenen Hypophysen syphilitischer Neugeborener fünfmal also in 42%, SCHMITT in 57% Veränderungen, die auf Lues zu beziehen waren, nachweisen.

Bezüglich der Form der angeboren syphilitischen Veränderungen in der Hypophyse, die nach SIMMONDS (8) „geradezu eine Prädilektionsstelle für Erkrankungen bei kongenitaler Lues“ darstellt, besteht eine ziemlich weitgehende Analogie mit den Veränderungen in der Leber und anderen parenchymatösen Organen. Am häufigsten findet sich eine interstitielle Hypophysitis mit spindelzelliger Wucherung (Abb. 39), die entweder diffus den ganzen Vorderlappen befällt oder herdförmig und nach SCHMITT besonders in den zentralen Teilen auftritt. Die zellige Infiltration des in manchen Fällen stark verbreiterten Interstitiums geschieht vorwiegend durch Rundzellen, bald mit diffuser, bald mehr herdförmiger Verteilung, seltener ist das Vorkommen von Plasmazellherden.

Während sich in einem großen Teil der Fälle im Vorderlappen ein derbes Bindegewebe findet, gibt es Fälle, in denen die Veränderungen fast ausschließlich in einer Rundzelleninfiltration des Interstitiums bestehen. Wieder in anderen Fällen finden sich neben der interstitiellen Entzündung Nekroseherde in verschiedener Größe und Zahl, auch miliar durch den ganzen Vorderlappen [SIMMONDS (8), SCHAEFER, SCHMITT], in seltenen Fällen vergesellschaftet mit miliaren Gummen.

In den syphilitischen Nekrosen fand SCHMITT kleinere und größere Kalkablagerungen, außerdem Verkalkung im Interstitium, die er gleichfalls auf vorangegangene Nekrose zurückführt.

Während die syphilitisch veränderte Hypophyse bei Neugeborenen in der Regel äußerlich kaum verändert erscheint, war in einem Falle von M. B. SCHMIDT die Hypophyse vergrößert und gelb, wobei die histologische Untersuchung



Abb. 40. Adenohypophyse bei angeborener Lues mit interstitieller produktiver Entzündung und ausgedehnter Nekrose.

neben leichter Bindegewebsvermehrung reine Nekrose des Hypophysengewebes mit erhaltener Architektur ergab, aber kein spezifisches Granulationsgewebe.

Einen Nekroseherd im Hinterlappen neben syphilitischen Veränderungen im Vorderlappen beschrieb SCHAEFER, während in der Regel der Hinterlappen bei angeborener Lues keine Nekrose zeigt. E. J. KRAUS bildet in einer Arbeit über die Entstehung der Nekrose in der Hypophyse einen kongenital-syphilitisch veränderten Vorderlappen ab, in dem neben proliferierender, interstitieller Entzündung ausgedehnte Nekroseherde nachweisbar sind (Abb. 40 und 41).

Bei älteren Kindern oder Erwachsenen sind syphilitische Veränderungen der Hypophyse, die auf kongenitale Grundlage zurückzuführen sind, sehr selten und äußern sich in gummösen destruierenden Prozessen [CHIARI (2), SCHAEFER].

Aus den bisher beobachteten Fällen geht hervor, daß wie in den meisten drüsigen Organen die interstitielle, proliferative Entzündung die häufigste Form der kongenital-syphilitischen Erkrankung der Hypophyse darstellt,

während die Nekrose als gleichfalls häufige und typische Entzündung in kongenital-syphilitischen Hypophysen an zweite Stelle tritt und gummöse Prozesse inklusive der miliaren Gummen zu den Seltenheiten gehören.

Die erworbene Lues offenbart sich in der Hypophyse als Gumma. Der erste anatomisch festgestellte Fall von Gumma der Hypophyse stammt von VIRCHOW aus dem Jahre 1858, der erste Fall, in dem die makroskopische Diagnose histologisch erhärtet wurde, von WEIGERT aus dem Jahre 1875. Seither sind ungefähr 20 Fälle von Gumma der Hypophyse beschrieben worden, in überwiegender Zahl bei Frauen im Gegensatz zur angeborenen Lues, die die Hypophyse bei beiden Geschlechtern gleich oft befällt.

Sowie die kongenitale Lues in erster Linie im Vorderlappen Veränderungen setzt, so sehen wir auch bei der erworbenen Lues den Vorderlappen am

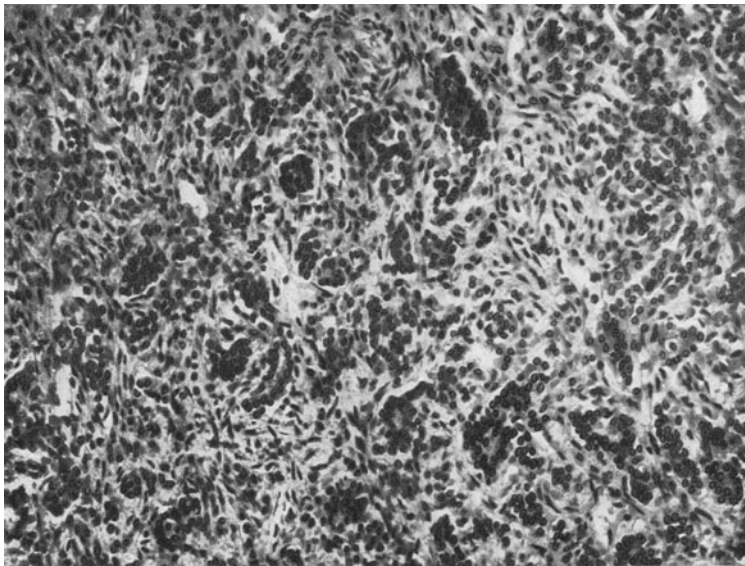


Abb. 41. Interstitielle proliferative Hypophysitis bei Lues congenita. Vorderlappen. (Partie aus Abb. 40 bei starker Vergrößerung.)

schwersten betroffen, wengleich oft auch große Teile des Hinterlappens, ja selbst das ganze Organ ergriffen wird. In einem Falle saß ein haselnußgroßes Gumma im Hypophysenstiel und Infundibulum, wobei die untere Kuppe des Gummas dem Duraüberzug der Hypophyse dicht anlag (JAFFÉ).

Die Größe der Gummen in der Hypophyse schwankt zwischen Erbsen- und Walnußgröße, ihre Konsistenz ist derb, die meist graurötliche Schnittfläche enthält zackig begrenzte, käsige Einsprengungen. Die Sella turcica kann vom Gumma angenagt sein; selten ist sie erweitert und dabei glatt. Das Chiasma und die Nervi optici können gedrückt werden und eine Abplattung erfahren.

GOLDZIEHER beschreibt ein die Sella kuppelförmig überdeckendes, taubenei-großes, mit der Hirnbasis verwachsenes Gumma von derber Konsistenz und schwefelgelben Fleckchen auf der graugelblichen Schnittfläche. Das Gumma, das mit der Dura flächenförmig zusammenhing, hatte einerseits das Chiasma zerstört, andererseits griff es auf die Hypophyse über. Im Falle von E. COHN

war außer der Hypophyse auch noch das Infundibulum, das Chiasma und der Boden des 3. Ventrikels von Gumma durchsetzt.

Neben dem Hypophysengumma finden wir in vielen Fällen auch noch Gummien im Gehirn; so fand E. COHN in 65% der Fälle bei Gumma der Hypophyse Lues des Gehirns. Bei Vorhandensein einer gummösen Meningitis der Hirnbasis ist an ein Übergreifen des Prozesses auf die Hypophyse zu denken.

Die Diagnose eines Gumma der Hypophyse kann auch für den pathologischen Anatomen schwierig werden und zwar bei der Abgrenzung gegen Tuberkulose. Differentialdiagnostisch kommen die gleichen Merkmale in Betracht wie bei diesen Prozessen in anderen Organen. Auch wird man bei der Diagnose eines Hypophysengummas auf syphilitische Veränderungen und Narben in anderen Organen zu achten haben.

Als Ausheilungsstadium nach einer syphilitischen Hypophysitis und Perihypophysitis faßt JAFFÉ einen Hypophysenbefund auf, den er bei einem 54jährigen Mann mit einem pluriglandulären Symptomenkomplex erheben konnte. Die Veränderung bestand in diesem Falle in einer Bindegewebsvermehrung, welche einerseits die stark verkleinerte Hypophyse umschloß, andererseits das Parenchym beider Lappen teils diffus, teils in kleinen Nestern durchsetzte. Im Bindegewebe des Hinterlappens fanden sich kleine Kalkablagerungen.

Andere spezifische Granulome als Tuberkulose und Gumma dürften in der Hypophyse zu den größten Seltenheiten zählen.

Flecktyphus.

Bei Typhus exanthematicus finden sich im Hinterlappen nach DAWIDOWSKIE Desquamations- und Wucherungsvorgänge in den Kapillaren, verbunden mit Zerstörung der Gefäßwand und mit Thrombose. Die Neubildungsvorgänge führen entweder zur Bildung typischer Fleckfieberknötchen aus polymorphen Gefäßwandzellen und Bestandteilen der Neuroglia oder es kommt zur Ausbildung von Zellherden aus lymphoiden Formen mit einer mehr oder weniger reichlichen Beimengung von Plasmazellen. Im Vorderlappen sah DAWIDOWSKIE neben Hyperämie Anhäufung lymphoider Zellen und abgestoßene, gequollene Endothelien in den Gefäßlichtungen.

Hyperplastische Prozesse der Hypophyse.

Hyperplastische Prozesse in der Hypophyse treten teils unter bekannten, teils unbekanntem Bedingungen auf. Sie äußern sich entweder in Wucherung einer oder mehrerer der normalen Zellformen der Hypophyse oder in Wucherung einer neuen, abnormen Zellform; hierbei braucht Gewicht und Größe der Hypophyse nicht immer wesentlich vermehrt zu sein, da die Vermehrung einer Zellform auf Kosten der anderen erfolgen kann. Die in hyperplastischen Hypophysen bei gewissen Zuständen vorkommende Bindegewebswucherung ist offenbar eine sekundäre Erscheinung, die sich erst dann einstellt, wenn das hyperplastische Parenchym regressive Veränderungen erfährt.

Zu den uns bekannten Bedingungen, unter denen hyperplastische Vorgänge in der Hypophyse ausgelöst werden, zählt in erster Linie die Kastration und der Ausfall bzw. die Verminderung der Schilddrüsenfunktion.

Die Hypophyse nach Keimdrüsenausfall.

Nachdem bereits früher die Vergrößerung der Hypophyse nach Kastration bei Tieren bekannt geworden war, gelang es TANDLER und GROSS bei menschlichen Kastraten (Skopzen und Eunuchen, aber auch bei kastrierten Frauen)

teils durch Röntgenuntersuchung, teils durch Sektion eine Hyperplasie der Hypophyse nachzuweisen.

Nach den Untersuchungen von KON, KOLDE und RÖSSLE (2), die sich fast ausschließlich auf Frauen beziehen, findet sich nach Kastration eine Vergrößerung der Hypophyse mit einer Änderung der histologischen Zusammensetzung des Vorderlappens sehr häufig. Die histologische Veränderung, die in einer Vermehrung der eosinophilen Zellen, Heterotopie eosinophiler Zellen und oft starker Verminderung der Basophilen besteht [RÖSSLE (2)] und auch in nichtvergrößerten Hypophysen nachweisbar ist, stellt jedoch weder eine ständige Folge der Kastration dar, noch kann sie als spezifisch angesehen werden.

Besonders ältere Kastrationshypophysen zeigen nach RÖSSLE in den zentral gelegenen Teilen des Vorderlappens eine geradezu als kompakt zu bezeichnende Eosinophilie, indem viele Alveolen ausschließlich von nahezu gleich großen eosinophilen Zellen gebildet werden, während man in frischeren Fällen oft den Eindruck hat, daß zweierlei Arten von Eosinophilen ohne Übergänge vorliegen und zwar ein alter Zellstamm und daneben eine kleinzellige, andere Generation, die offenbar neugebildeten Eosinophilen entspricht. Unter den 61 Hypophysen kastrierter Frauen, die RÖSSLE untersucht hat, fanden sich 33 Fälle, in denen der kastrierte Zustand länger als eine Woche gedauert hat, und 28 Fälle, bei denen zwischen Operationstag und Todestag weniger als eine Woche vergangen war, wobei es sich herausstellte, daß in der Hypophyse zuweilen schon nach kürzester Zeit Veränderungen durch die Kastration auftreten können, während in anderen Fällen keine Kastrationsveränderungen in der Hypophyse nachweisbar waren, trotzdem selbst Jahre seit der Kastration verstrichen waren.

Vermehrung der Hauptzellen, nicht der Eosinophilen beschreibt nach Kastration OKINTSCHITZ.

In dem einzigen, eindeutigen Fall von angeborenem Mangel beider Ovarien zeigte die etwas vergrößerte Hypophyse reichliche Vermehrung der eosinophilen Zellen und einen kleinen Knoten aus Hauptzellen [OLIVET (1)]. Aus der normalen Behaarung der Achselhöhlen und der Genitalien schließt OLIVET auf die Unabhängigkeit der „weiblichen“ Behaarung von der Funktion der Keimdrüsen und faßt die „sexuelle“ Form der Behaarung als ein Hypophysenmerkmal auf.

Über das histologische Bild der Hypophyse bei kastrierten Männern ist wenig bekannt. KON erwähnt in der vergrößerten Hypophyse eines seit 3 Jahren kastrierten 32jährigen Mannes einen außerordentlichen Reichtum an chromophoben Zellen mit reichlichem Protoplasma bei Zurücktreten der anderen Zellformen. Weitere Untersuchungen der Hypophyse bei männlichen Kastraten müssen lehren, wie weit dieser Unterschied im histologischen Bilde gegenüber der weiblichen Kastratenhypophyse ein ständiges Vorkommen darstellt.

Daß auf den Grad der Veränderungen in der Hypophyse in erster Linie das Alter des kastrierten Individuums von Einfluß ist, sei ausdrücklich erwähnt; die Zeit, welche seit der Kastration verstrichen ist, erscheint dagegen nach RÖSSLE (2) für das Zellbild der Hypophyse insofern belanglos, als das beim Kastrierten einmal entstandene Zellbild der Hypophyse offenbar unverändert fortbestehen bleibt. Je jünger das Individuum ist, desto ausgesprochener erscheinen die Kastrationsfolgen überhaupt und so auch in der Hypophyse.

In einem Falle von eunuchoidem Fettwuchs fand GARFUNKEL eine vergrößerte Hypophyse, die den Schwangerschaftszellen ähnliche „Übergangszellen“ enthielt.

Die Hypophyse bei kastrierten Tieren.

Daß es sich bei den eben erwähnten Veränderungen in der Hypophyse tatsächlich um eine Folge der Kastration handelt, geht deutlich aus dem Tierversuch hervor. Ob allerdings die Veränderungen in der Hypophyse eine unmittelbare Folge der Kastration darstellen oder auf den durch die Kastration geänderten Stoffwechsel zu beziehen sind, darüber gehen die Ansichten der Forscher auseinander.

Entsprechende Veränderungen wie beim Menschen fand FICHERA bei Ochsen, kastrierten Büffeln, Kaninchen, Meerschweinchen und Kapaunen, KOLDE bei kastrierten Kaninchen, CIMORONI bei kastrierten Hunden und Kaninchen, PARHON und GOLDSTEIN bei ovariectomierten Katzen und Hunden. Anders lauten allerdings die Angaben von MARRASSINI und LUCIANI, die darauf hinweisen, daß das Hypophysengewicht an sich bei zahlreichen Tieren schwanke und durch die Kastration bei Hammeln, Kälbern und Stieren gar nicht und bei Hunden, Meerschweinchen und Kaninchen nicht wesentlich beeinflusst werde. Bloß die Hypophyse der Kapaune zeigt in einem Teil der Fälle eine Gewichtserhöhung, die normalen Eosinophilen erscheinen dagegen nicht vermehrt, sondern es treten große eosinophil granulierten Zellen auf, die sonst beim Huhn nicht vorkommen und die eine besondere Sekretionsform darstellen sollen. Auch bei der kastrierten Ratte tritt nach BIEDL eine eigenartige Zellform in der Hypophyse auf, eine Zellform, die eine auffallende Ähnlichkeit mit der nach Thyreoidektomie beim Hund beschriebenen aufweist, während die eosinophilen Zellen vermindert erscheinen.

Während TRAUTMANN bei kastrierten Eseln, Pferden und Schweinen einen großen Reichtum an eosinophilen Zellen feststellen konnte, berichtet KÜHN bei Wallachen über negative Ergebnisse.

SCHÖNBERG und SAKAGUCHI fanden die Veränderungen beim Rinde nach Kastration nicht konstant; doch können dieselben dort, wo sie auftreten, als spezifisch angesehen werden. Sie bestehen in der Bildung von Zellgruppen mit stark eosinophilen Zellen mit sehr dunklen, pyknotischen Kernen und werden von den beiden Verfassern als ein regressiver Prozeß aufgefaßt.

Aus diesen Befunden ist ersichtlich, daß das morphologische Bild der tierischen Hypophyse nach Kastration weder konstant noch einheitlich ist und daß hier zum Teil analoge Verhältnisse wie in der menschlichen Kastrationshypophyse bestehen, indem auch beim Menschen in einem Teil der Fälle Eosinophilenvermehrung mit oder ohne Vergrößerung des Organs auftritt, während in anderen Fällen negative Befunde ermittelt werden.

An dieser Stelle sei auf einen gewissen Parallelismus zwischen der Kastrationsveränderung der Hypophyse und der Schwangerschaftshypophyse hingewiesen, denn auch in der Schwangerschaft kommt es durch Wucherung einer eosinophil granulierten Zelle, der Schwangerschaftszelle, zu Vergrößerung der Hypophyse, deren Ursache vielleicht in dem — wenn gleich nur teilweisen — Ausfall der Ovarialtätigkeit während der Schwangerschaft zu erblicken wäre. Hingegen treten nach Erlöschen der Ovarialtätigkeit im Klimakterium entgegen der Angabe von KOLDE keine entsprechenden Veränderungen in der Hypophyse auf.

Was die Folgen der Kastrationsveränderung in der Hypophyse für den Organismus anbelangt, so ist es gestattet auf Grund der Kenntnisse über die Wirkung der Eosinophilenvermehrung bei der Akromegalie und dem Riesenvuchs, die Steigerung des Längenwachstums bei Frühkastraten auf die Hypophyse (TANDLER und GROSS) und zwar die Vermehrung der Eosinophilen zu beziehen, ebenso wie die sog. Schwangerschaftsakromegalie oder besser gesagt

die Wachstumsveränderungen in der Gravidität auf die Tätigkeit der gewucherten Schwangerschaftszellen zu beziehen sein dürften.

Hyperplasie der Hypophyse bei partiellem oder vollständigem Schilddrüsenausfall.

Außer den Keimdrüsen ist es die Schilddrüse, deren Funktionsausfall oder Funktionsverminderung bei Myxödem, sporadischem und endemischem Kretinismus und Strumen hyperplastische Zustände in der Hypophyse schafft. (Näheres im Kapitel „Die Hypophyse bei Störungen der Schilddrüsenfunktion“).

Hyperplasie der Hypophyse bei Akromegalie und Riesenwuchs.

Vergrößerung der Hypophyse mit Hyperplasie der eosinophilen Zellen findet sich bei Akromegalie und Riesenwuchs, wenn auch nur selten im Vergleich zu dem in den meisten Fällen vorkommenden eosinophilen Adenom. So beschreibt POINDECKER eine diffuse und knotige Hyperplasie des Vorderlappens bei einem 47jährigen Akromegalen, wobei er die deutlich mit Eosin gefärbten Zellen unverständlicherweise als chromophobe Elemente bezeichnet und den Typus der Hypophysenveränderung mit dem einer Schwangerschaftshypophyse vergleicht. Hyperplasie der Hypophyse mit Vermehrung der Eosinophilen fand SALLE bei einem Säugling mit Zeichen einer Akromegalie; ebenso war in dem Falle von PETÉNYI und JANKOVICH, der einen 10¹/₂jährigen Knaben mit Akromegalie betraf, die Hypophyse vergrößert und die eosinophilen Zellen stark vermehrt. Vielleicht etwas häufiger als bei Akromegalen finden sich — soweit man aus den spärlichen pathologisch-anatomischen Befunden schließen kann — rein hyperplastische Vorgänge der Hypophyse beim Riesenwuchs, besonders dem vom eunuchoiden Typus. Sklerosierung und Zystenbildung in der Hypophyse altgewordener Riesen dürften eine sekundäre Veränderung des einst hyperplastischen Organs bedeuten und als der Ausdruck seiner Rückbildung aufzufassen sein.

Hyperplasie einzelner Zellformen der Hypophyse.

Hyperplasie einzelner Zellformen der Hypophyse ohne Vergrößerung des Organes findet sich namentlich bei progressiver Paralyse, bei gewissen chronischen Nierenprozessen sowie bei Krebs- und Sarkomleiden.

Bei progressiver Paralyse sind es die Übergangszellen, die Vorstufen der Chromophilen, namentlich der Basophilen, die nach den Untersuchungen von E. J. KRAUS (6) in der Regel stark, zum Teil sogar ganz auffallend vermehrt sind. Doch ist diese Erscheinung nicht spezifisch, indem man selbst starke Vermehrung der Übergangszellen, wenn gleich nur recht selten, auch in anderen Hypophysen sowohl bei anatomisch unverändertem Gehirn, als auch bei anderen, nicht paralytischen Veränderungen desselben findet. E. J. KRAUS erblickt in der abnorm starken Wucherung der Übergangszellen den Ausdruck einer überstürzten Bildung basophiler Zellen, doch läßt er die Frage nach der Ursache dieser Erscheinung offen.

BERBLINGER (6) und HÖPPLI fanden in der Hypophyse bei gewissen Nierenleiden, so namentlich bei Nephrocirrhosis inflammatoria und Amyloidentartung sehr oft eine ganz beträchtliche Vermehrung der Basophilen im Vorderlappen, ohne eine Ursache für diese Erscheinung angeben zu können. E. J. KRAUS (15) sah auffallend starke Basophilenwucherung in manchen Fällen von Atherosklerose der Arterien, bei Hochdruck, chronischer Nephritis und progressiver

Paralyse. Einen ungewöhnlich großen Reichtum an basophilen Zellen in der Hypophyse fand derselbe Untersucher bei einem 1jährigen Kinde mit Splenomegalie GAUCHER. RÖSSLE (2) fand eine starke Basophilenvermehrung in einem Falle von puerperaler Osteomalazie und bei einer 70jährigen Virago in einer 0,9 g schweren Hypophyse. FRANK, MÜNZER und POLLAK und andere Autoren berichten über Basophilenvermehrung bei Dementia praecox, FAUSER und HEDDÄUS, sowie STOCKER über Vermehrung dieser Zellart bei Epileptischen.

Bei Karzinom und Sarkom beschrieben KARLEFORS und nach ihm BERBLINGER und MUTH Vermehrung der Hauptzellen; letztere in 52% der von ihnen untersuchten Hypophysen. Doch ist dieser Befund nicht regelmäßig und auch im positiven Falle das Hypophysenbild für Krebs oder Sarkom nicht spezifisch. Nach BERBLINGER und MUTH wäre daran zu denken, daß Spaltprodukte der Eiweißkörper aus zerfallenden Geschwulstzellen in das Blut übertreten und als plasmafremde Stoffe die geschilderte Reaktion am Hirnanhang auslösen. Für eine derartige Auffassung sprechen die Versuche des erstgenannten Forschers, dem es gelang, durch Einspritzung von Extrakt aus Föten und aus Plazenta bei Kaninchen eine Wucherung von großen, schwach granulierten, unscharf begrenzten Zellen in der Hypophyse zu erzeugen, Zellen, die mit den Schwangerschaftszellen des Kaninchens eine gewisse Ähnlichkeit haben. Auch durch Peptoneinspritzungen gelang es BERBLINGER ähnliche Bilder in der Hypophyse des Kaninchens hervorzurufen.

Bei einer 55jährigen Frau, der das rechte Ovarium $2\frac{3}{4}$ Jahre vor dem Tode entfernt worden war und deren linkes Ovarium bei der Sektion durch eine Krebsmetastase zerstört gefunden wurde, bestand eine abnorme Laktation der Mammæ und eine außerordentliche Wucherung der Hauptzellen in der tumorartig vergrößerten Hypophyse (SAENGER).

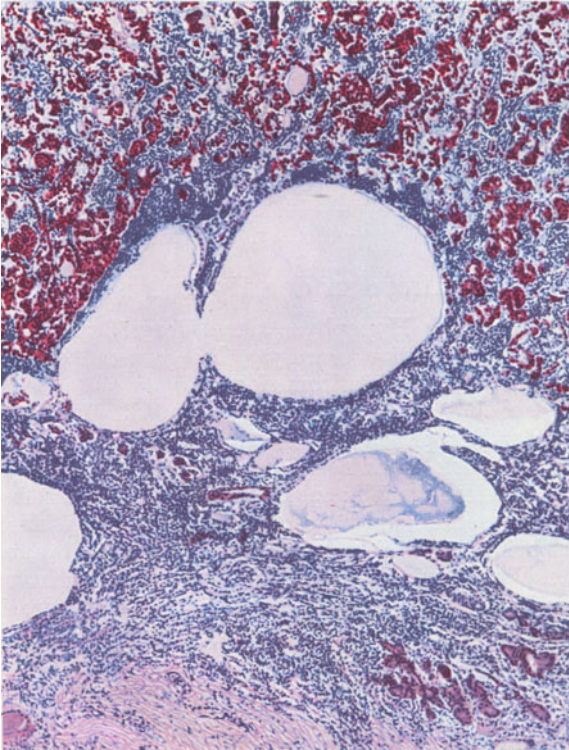


Abb. 42. Leukämische Infiltration der Marksubstanz und der angrenzenden Teile des Vorder- und Hinterlappens bei subakuter Myeloblastenleukämie.

Die Hypophyse bei Leukämie.

Anhangsweise sei bei Besprechung der hyperplastischen Vorgänge erwähnt, daß bei leukämischen Prozessen weiße Blutzellen nicht nur in den Gefäßen der Hypophyse, sondern gelegentlich auch im interstitiellen Bindegewebe reichlich anzutreffen sind. So sah Verfasser bei einer subakuten Myeloblastenleukämie

starke leukämische Infiltration im Zwischengewebe der Hypophyse namentlich im Bereich der Marksubstanz und des Hinterlappens in Form dicker, perivaskulärer Zellmäntel (Abb. 42).

KRYONO fand bei einer lymphatischen Leukämie eine nur auf den Hypophysenstiel beschränkte, allerdings hochgradige leukämische Infiltration, während bei einem an myeloischer Leukämie verstorbenen Kranken bloß in den Gefäßen große Massen myeloischer Elemente nachgewiesen werden konnten.

Ein kleines geschwulstähnliches Infiltrat im Vorderlappen der Hypophyse bei aleukämischer Lymphadenose beschreibt JEDLIČKA bei einem 33jährigen Manne.

Regeneration in der Hypophyse.

Die Regenerationsfähigkeit des spezifischen Vorderlappenparenchyms scheint trotz der ausgesprochenen Neigung zu hyperplastischen Vorgängen, wie sie unverkennbar bei gewissen Zustandsänderungen im endokrinen Organsystem, wie bei Gravidität, nach Kastration und Schilddrüsenausfall vorliegt, nur sehr gering zu sein. Daher führen sklerosierende Prozesse im Vorderlappen so gut wie nie zur Ausbildung deutlicher Regenerate, wie wir das bei anderen parenchymatösen Organen oft in Form adenomähnlicher Bildungen sehen.

Eine Veränderung der Hypophyse, die wie eine regeneratorsche Neubildung aussah, beschreibt E. J. KRAUS (15) bei einem 34jährigen Manne mit Morbus Addisoni. Bei diesem fanden sich vorwiegend in der Mantelschicht des Vorderlappens sehr zahlreiche, verschieden große, zum Teil adenomähnliche Zellhyperplasien, zwischen denen das Zwischengewebe wie auch an anderen Stellen des Vorderlappens deutlich verdickt erschien. Die Zellwucherungen setzten sich zusammen aus Hauptzellen, Übergangszellen und schwach granulierten Basophilen. Die zum Teil geradezu adenomähnlichen Wucherungen könnten angesichts des sklerosierenden Prozesses im Vorderlappen vielleicht als Regenerationserscheinung gedeutet werden.

Geschwülste der Hypophyse.

Die fast unübersehbare Literatur über die Geschwülste der Hypophyse ist ein Beweis ihrer verhältnismäßig großen Häufigkeit. Namentlich bei systematischer Untersuchung eines größeren Materials tritt der hohe Prozentsatz der mit Geschwülsten behafteten Hypophysen zu Tage. So fand ERDHEIM (9) in 10% aller untersuchten Hypophysen Adenome oder adenomatöse Hyperplasien und E. J. KRAUS (4) unter 300 Fällen 25 Hypophysen, die zusammen 28 Adenome und 13 Hyperplasien aufwiesen. Nach den Adenomen, die in der Hypophyse die häufigste Geschwulst darstellen, sind die Hypophysengangsgeschwülste von ERDHEIM (2), von denen bereits eine große Anzahl genau beschrieben ist, sowie einige in der Hypophyse seltene Blastomformen wie Sarkome, Cholesteatome, Teratome und andere zu nennen.

Die Adenome der Hypophyse.

Das anatomische Bild des Hypophysenadenoms erscheint sehr mannigfaltig, zumal sich von kleinsten Knötchen, die makroskopisch oft kaum zu erkennen sind, eine ununterbrochene Reihe aufstellen läßt bis zu Adenomen, die als mächtige Geschwulstmasse aus der enorm erweiterten Sella hinauswuchern und Hirn und Schädelbasis durch expansives bzw. infiltratives Wachstum im weiten Umkreis zerstören.

So lange Adenome kleine und kleinste Knoten darstellen, üben sie meist keinen Einfluß auf Form und Größe der Hypophyse auf, selbst wenn sie, was nicht selten der Fall ist, zu zweit oder gar zu dritt auftreten. Erst wenn ein Adenom den größten Teil des Vorderlappens bzw. Hinterlappens ersetzt hat, wird dies schon äußerlich durch Größenzunahme sowie Formveränderung des Organes kenntlich (Abb. 43).

So lange das Adenom eine gewisse Größe nicht übersteigt, erfolgt das Wachstum vorwiegend in seitlicher Richtung und nach abwärts, am wenigsten nach oben, da das Diaphragma sellae dem Druck des Tumors länger standhält als die Wand der knöchernen Sella. So ist es erklärlich, daß, wie ERDHEIM betont,

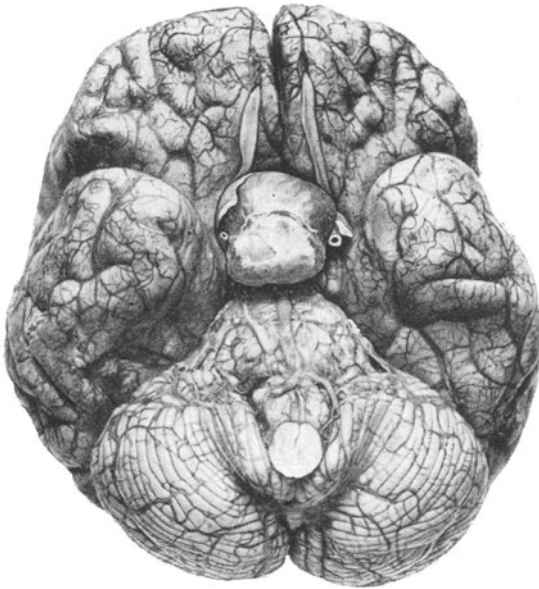


Abb. 43. Adenom der Hypophyse.

bei Hypophysengeschwülsten der Zugang zur Sella nicht erweitert und das Diaphragma trotz beträchtlicher Volumzunahme der Hypophyse nicht immer besonders vorgewölbt zu sein braucht. Nimmt das Adenom jedoch größeren Umfang an, dann wird der Zugang zur Sella endlich doch erweitert und der Tumor tritt durch das Diaphragma hindurch in das Innere des Schädelraumes. Es entwickelt sich ein extrasellärer Anteil, der oft weit größere Ausmaße erreicht als der intraselläre, von dem er sich meist in recht typischer Weise durch eine taillenförmige Einschnürung absetzt (Abb. 44).

Das Wachstum des intrasellären Anteils kann bei größeren Adenomen zum

Eindringen des Tumors in einen oder beide Sinus cavernosi, zur Umwachsung der Karotiden, Zerstörung der Sella und zum Einbruch in die Keilbein- und Siebbeinhöhlen, ja in seltenen Fällen selbst zu Einbruch in die Nasen- und Highmorshöhle führen. Adenome, welche die Sella zerstört haben, können die Schleimhaut des Pharynx erreichen und diese vorwölben, ohne sie in der Regel zu durchbrechen. Drängt die Geschwulst stärker nach hinten vor, so wird das Dorsum sellae bzw. der Clivus in verschiedener Ausdehnung zerstört. Tumormassen, die unter die Dura eindringen und dort fortwuchern, können diese an Stellen, wo Gefäße hindurchtreten, durchwachsen und an der Innenfläche der Dura Metastasen vortäuschende Knoten erzeugen. Wendet sich die Neubildung gegen das Foramen opticum, so kann es selbst in die Augenhöhle gelangen. Wie weit bei der Ausbreitung solcher die Schädelbasis zerstörender Adenome expansives und wie weit infiltratives Wachstum mitwirkt, ist makroskopisch nicht immer leicht zu entscheiden und muß fallweise durch genaue Untersuchung ermittelt werden. Immerhin gilt die Erfahrung, daß an der Zerstörung des Nachbargewebes selbst durch bösartige Hypophysenadenome in der Regel die Druckwirkung des Geschwulstes den Hauptanteil hat.

Wächst das Adenom aus der Sella gegen das Gehirn, so trifft es entweder unter dem Chiasma oder hinter diesem oder vor diesem auf die Hirnbasis. Das Chiasma opticum wird nach oben gedrängt und ebenso wie die Tractus und Nervi optici abgeplattet, in seltenen Fällen von dem herandrängenden Gewächs geradezu durchlöchert. Die Sehnerven werden atrophisch und grau, in seltenen Fällen durch die überquerende Arteria cerebri media oder anterior oder überhaupt Teile des Circulus arteriosus eingeschnürt, ja selbst völlig durchschnitten. Die Geschwulst, die anfangs mit der Leptomeninx der Gehirnbasis leicht verwachsen ist, bohrt sich bei weiterem Wachstum mehr oder weniger tief in das Zwischenhirn ein und bringt verschieden große Teile desselben, zuerst die Gebilde im Boden des dritten Ventrikels zur Atrophie. Durch größere Geschwülste werden die Hirnschenkel und selbst die Schläfelappen, seltener die

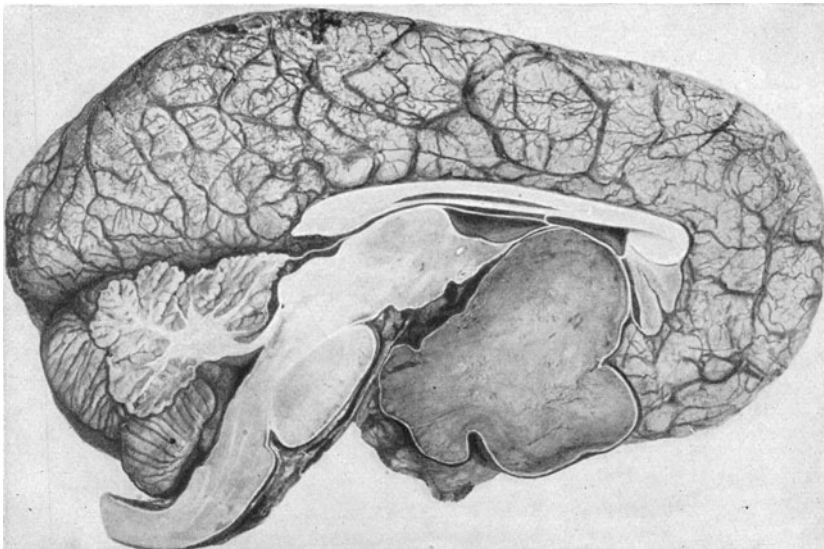


Abb. 44. Adenom der Hypophyse bei einem Akromegalen.

Stirnlappen auseinandergedrängt und durch deren knotige und knollige Auswüchse verschiedenartig eingedellt.

Hat die Geschwulst durch Druckusur den Boden des dritten Ventrikels durchbrochen, was entweder hinter dem nach vorne verdrängten Chiasma in der Gegend des Tuberculum cinereum oder vor dem nach hinten verlagerten Chiasma in der Gegend der Lamina terminalis erfolgt, dann ragt er in das Innere des meist stark erweiterten dritten Ventrikels hinein und kann die Seh- und die Streifenhügel auseinanderdrängen, den Fornix und den Balken hochheben oder in einen oder auch mehrere der genannten Teile einwachsen. Daß außer den Sehnerven auch die anderen, dem Tumor benachbarten Hirnnerven, der Nervus oculomotorius, trochlearis, seltener abducens und trigeminus verdrängt, gedehnt und abgeplattet werden können, ist begreiflich.

Die Veränderungen am Hypophysenrest sind in den einzelnen Fällen verschieden. Während selbst bei großen Adenomen die Hypophyse selbst in leidlichem Zustand in der Tiefe der Sella, also unterhalb der Neubildung vorgefunden werden kann, finden sich in anderen Fällen selbst bei genauer mikroskopischer Untersuchung nur dürftige Reste stark komprimierten und äußerst atrophischen,

meist dem Vorderlappen angehörigen Hypophysengewebes. Konzentrisch angeordnete Lagen atrophischen Vorderlappengewebes umgeben dann oft zusammen mit der verdickten Hypophysenkapsel schalenartig das Gewächs. Daß bei Adenomen mit stark extrasellarem Wachstum der Hypophysenstiel frühzeitig verloren geht, ist ohne weiteres verständlich.

Abgesehen von ihrem Ursprung in der Haupthypophyse können Hypophysenadenome in sehr seltenen Fällen im Verlaufe des ehemaligen Canalis craniopharyngeus und in der Rachendachhypophyse zur Entwicklung gelangen.

Ein solches extrasellares Hypophysenadenom wurde in einem Falle von Akromegalie von ERDHEIM (5) gefunden. Die Hypophyse selbst war normal, doch fand sich ein von Resten des Hypophysenganges ausgehendes eosinophiles Adenom in einer fast überall von Knochen umgebenen Höhle, die sich der Tumor mitten im Keilbeinkörper ausgegraben hat. Im Verlaufe des weiteren Wachstums ist er in die Sella durchgebrochen und mit der Unterfläche der Hypophyse verwachsen.

Ein nicht weniger seltenes Vorkommnis sind Adenome der Rachendachhypophyse. Ein retropharyngealer Tumor vom Bau des Vorderlappens der Hypophyse, der sich zwischen Pharynx und Wirbelsäule entwickelt hatte und offenbar von der Rachendachhypophyse ausgegangen war, ist von LEEGAARD beschrieben worden.

Nur in ganz seltenen Fällen setzen bösartige Adenome der Hypophyse Metastasen. So fand CAGNETTO (4) in einem Falle von Akromegalie zahlreiche kleine Metastasen einer karzinomatösen Struma der Hypophyse unter der Leptomeninge entlang des ganzen Rückenmarkes bis zur Cauda equina. BUDDE beschreibt in jüngster Zeit eine Hypophysengeschwulst aus ungranulierten Zellen, das als walnußgroßes Gebilde die Wände der Sella infiltriert hatte, in die Keilbeinhöhle eingebrochen und längst der ventralen Seite des Hirnstammes bis zum Foramen occipitale magnum vorgedrungen war. In Brücke und Medulla oblongata erschien die Geschwulst mit je einem Knoten eingedrungen, der Bulbus der linken Vena jugularis war von ihr, der sich bis zum Sinus cavernosus verfolgen ließ, verstopft. Mächtige Metastasen fanden sich von der Eintrittsstelle der Karotis in den Felsenbeinkanale nach abwärts längs des Gefäß-Nervenbündels der linken Halsseite mit starker Kompression der Arteria carotis. Multiple Metastasen saßen in Lungen und Pleura.

Die Histologie der Hypophysenadenome.

So viele Zellformen der drüsige Anteil der menschlichen Hypophyse normalerweise aufweist, so viel histologisch verschiedene Adenomformen kommen in der Hypophyse vor. Die Histogenese der Hypophysenadenome wird durch die Namentgebung insofern kenntlich gemacht, als vor die Bezeichnung „Adenom“ der Name der den Tumor aufbauenden Zellform gesetzt wird und man dann von einem Hauptzellenadenom (Abb. 45), Übergangszellenadenom, eosinophilen Adenom (Abb. 46), basophilen Adenom usw. spricht. Beteiligen sich an dem Aufbau eines Adenoms zwei oder mehrere Zellformen, was bei den entstellungsgeschichtlichen Beziehungen zwischen den chromophoben und chromophilen Zellformen leicht erklärlich ist, dann spricht man von einem gemischtzelligen Adenom aus diesen oder jenen Zellen. In solchen Adenomen findet man, wie namentlich aus den Untersuchungen von E. J. KRAUS (4) hervorgeht, Übergänge von Hauptzellen zu Übergangszellen, von Hauptzellen in Chromophile (direkt oder mittels Übergangszellen), von Übergangszellen in Chromophile und endlich von fötalen Zellen [im Sinne von E. J. KRAUS (4)] in Hauptzellen.

So lange die Adenome kleine, nur wenige Millimeter im Durchmesser betragende Gebilde darstellen, sind sie oft trotz makroskopisch scharfer Begrenzung gegen umschriebene Zellhyperplasien histologisch schwer abzugrenzen, was in

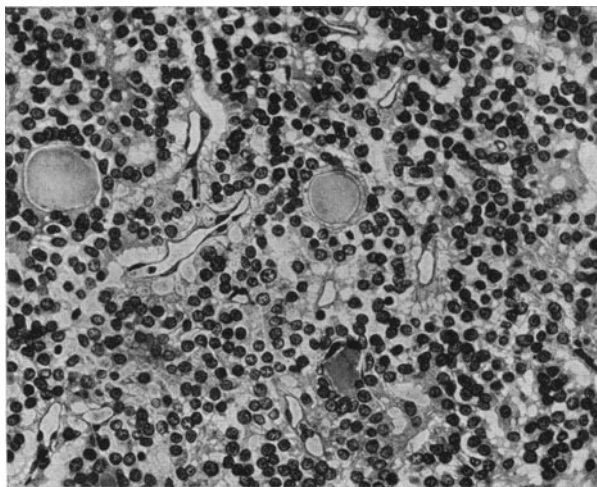


Abb. 45. Typisches Hauptzellenadenom der Hypophyse.

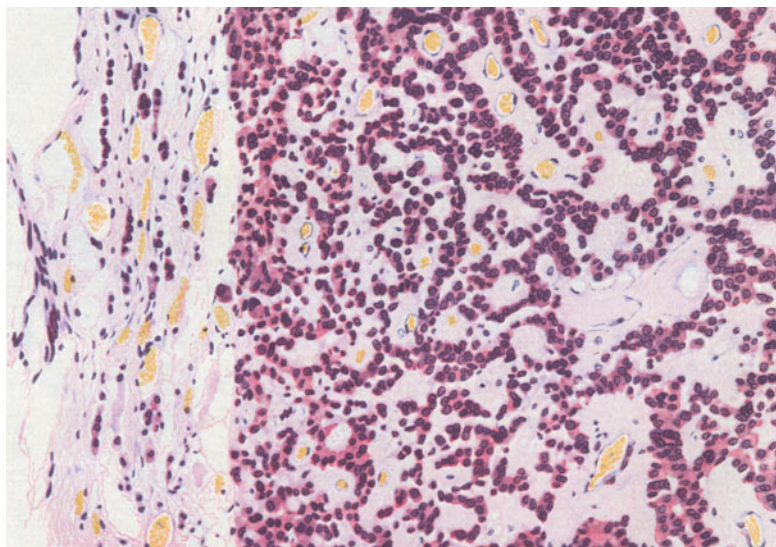


Abb. 46. Typisches eosinophiles Adenom der Hypophyse.
(Färbung mit Hämatoxylin-Eosin).

erster Linie seinen Grund darin hat, daß die Adenome der Hypophyse keine eigene Kapsel besitzen [LÖWENSTEIN (2), ERDHEIM (9)] und unmittelbar an das Nachbargewebe grenzen, ja die Balken der Neubildung oft mit den Balken der Umgebung geradezu in offener Verbindung stehen [ERDHEIM (9)]. Und selbst

bei größeren Adenomen kann durch Auseinanderklaffen von Bindegewebssepten oft eine ziemlich innige Vermengung zwischen Gewächs und Nachbargewebe eintreten, wobei vielfach die Verdrängungserscheinungen in der Umgebung der Neubildung, die ja sonst die Grenze desselben am deutlichsten markieren, verloren gehen können [E. J. KRAUS (4)]. Abgesehen davon entsteht ein Teil der Adenome aus kleinen, diffusen Zellhyperplasien, indem an einer Stelle im Gewebe anfangs eine bloße Vermehrung einer bestimmten, oft noch mit anderen Zellen vermischten Zellform auftritt, und aus dieser erst im weiteren Verlauf des Wachstums ein Adenom sozusagen auskristallisiert [E. J. KRAUS (4)].

ERDHEIM (1) bedient sich zur besseren Darstellung und Umgrenzung des Gewächsbereiches gegen das Nachbargewebe der Osmium- oder Sudanfärbung, bei der das Tumorparenchym infolge seiner Lipoidarmut deutlich gegen das lipoidreichere, normale Parenchym absticht.

Wo eine annähernd regelmäßig geformte, größtenteils mit Verdrängungserscheinungen in der Nachbarschaft einhergehende Epithelwucherung vorliegt, handelt es sich wohl um ein Adenom, fehlen diese Merkmale, vor allem die Kompression des normalen Parenchyms durch das wuchernde Gewebe als Ausdruck expansiven Wachstums, so liegt wahrscheinlich eine Hyperplasie vor. Neubildungen teils mit Anzeichen einer Hyperplasie, teils eines Adenoms bezeichnen wir mit ERDHEIM (9) zweckmäßig als adenomatöse Hyperplasie. Nichtsdestoweniger müssen wir in manchen Fällen besonders bei den Schwangerschaftsknoten von ERDHEIM die Frage der histologischen Stellung offen lassen, zumal wir aus der Pathologie anderer Organe wissen, daß zwischen Hyperplasie und Adenom Übergänge bestehen. Bei den Schwangerschaftsknoten kommt noch der Umstand hinzu, daß es, wie ERDHEIM betont, nicht mit Sicherheit feststeht, ob eine Fortentwicklung derselben post partum statthat oder nicht.

Eine weitere Frage bei der Beurteilung der Hypophysenadenome wäre die nach den histologischen Anzeichen der Bösartigkeit eines Adenoms.

Wie bei allen Geschwülsten fällt hier vor allem die Art des Wachstums ins Gewicht. Wo infiltratives Einwuchern in die Umgebung einwandfrei festgestellt werden kann, ist natürlich der maligne Charakter der Geschwulst offenbar, wengleich auch da zwei Erscheinungen zu Irrtümern Anlaß geben können. Es ist dies erstens das rein mechanisch bedingte Einwachsen, besser gesagt, passive Eindringen von Gewächszellen in die durch Überdehnung eingerissenen Zellstränge des gedehnten Nachbargewebes und zweitens der Umstand, daß ein Teil des Adenoms ganz allmählich aus dem gesunden Gewebe hervorgeht, so daß an dieser Stelle das „Auswachsen“ leicht als Einwachsen gedeutet werden kann.

Noch schwieriger ist die Frage zu beantworten, wie weit aus den Strukturverhältnissen der Adenome auf deren gut- oder bösartigen Charakter geschlossen werden kann. Alveolärer, die normalen Verhältnisse nachahmender Aufbau sollte auf Gutartigkeit, Mangel einer höheren Ordnung in der Zusammensetzung auf Bösartigkeit hinweisen, wobei die hierfür charakteristischen Bilder nach ERDHEIM (9) die entgegengesetzten Pole der Adenomstruktur darstellen.

Der alveoläre Typus der Adenome mit weitgehender Übereinstimmung mit dem normalen Vorderlappengewebe stellt die reifste Form dar, die vor allem bei den kleineren Adenomen anzutreffen ist (Abb. 47). Die Alveolen wechseln in ihrer Ausdehnung und sind oft am größten im Zentrum des Adenoms, in dem der epitheliale Anteil auf Kosten des Zwischengewebes stärker gewuchert erscheint. Je stärker dieselbe wuchert, desto mehr nähert

sich der Bau des Adenoms in den zentralen Teilen dem malignen Typus, so daß in solchen Fällen Peripherie und Zentrum des Gewächses durch die verschiedene Struktur deutlich verschieden sind [ERDHEIM (9)].

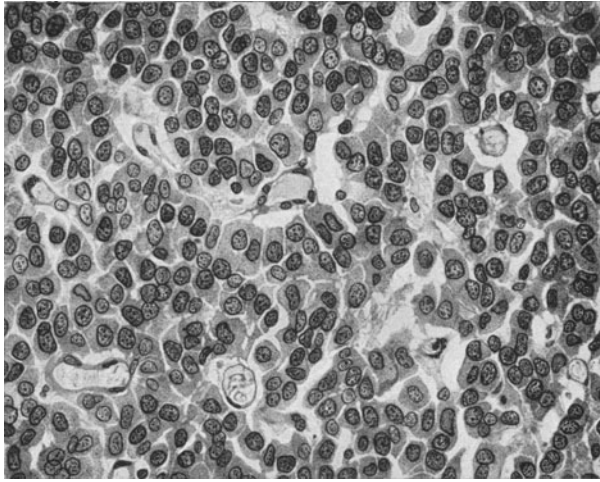


Abb. 47. Typisches eosinophiles Adenom der Hypophyse.

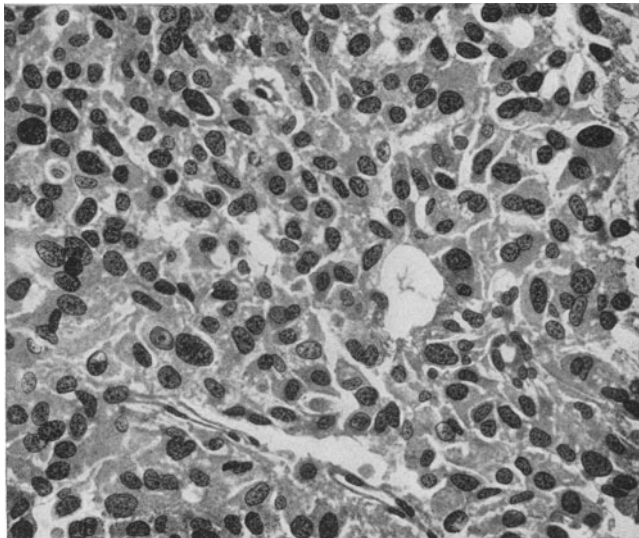


Abb. 48. Eosinophiles Adenom der Hypophyse mit Zellatypien.

Den Übergang vom reifen alveolären Typus zum Typus des malignen Adenoms bilden, wie ERDHEIM (9) ausführt, jene Strukturformen, bei denen zwar die Bildung der Balken beibehalten wird, durch reichliche Verbindung derselben aber ein von der normalen Hypophysenstruktur wesentlich abweichendes Bild zustande kommt. Je breiter die Balken werden, desto mehr nähert sich das histologische Bild des Adenoms dem Typus bösartiger Adenome (Abb. 48).

Das dem alveolären Typus entgegengesetzte Strukturbild der Adenome zeigt eine kontinuierliche Zellenmasse, die von verschieden getroffenen

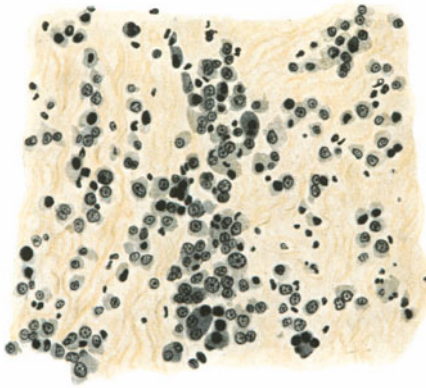


Abb. 49. Malignes eosinophiles Adenom der Hypophyse bei Akromegalie. (Chrom-Hämatoxylinlack-Färbung nach E. J. KRAUS.)

Kapillaren durchzogen ist, Kapillaren, denen die unmittelbar anstoßenden Geschwulstzellen dicht aufsitzen, so daß oft Querschnitte mit radiärem Zellkranz entstehen. Trotz dieses scheinbar bösartigen Typus kann man aber oft weder klinisch, noch pathologisch-anatomisch diesen Adenomen Bösartigkeit zuschreiben, so daß ERDHEIM es geradezu bestreitet, daß aus dem histologischen Bilde eines Hypophysenadenoms auf dessen klinischen Charakter geschlossen werden kann. Nichtsdestoweniger spricht eine offensichtliche Atypie und Unreife der Zellen mit einiger Wahrscheinlichkeit für maligne Entartung (Abb. 49). Diese Eigenschaften der Geschwulstzellen sind es, die in der älteren Literatur zu der so häufigen Fehldiagnose

eines Perithelioms, Rundzellensarkoms, perivaskulären oder Angiosarkoms der Hypophyse dort Anlaß gegeben haben, wo ein malignes Adenom vorlag.

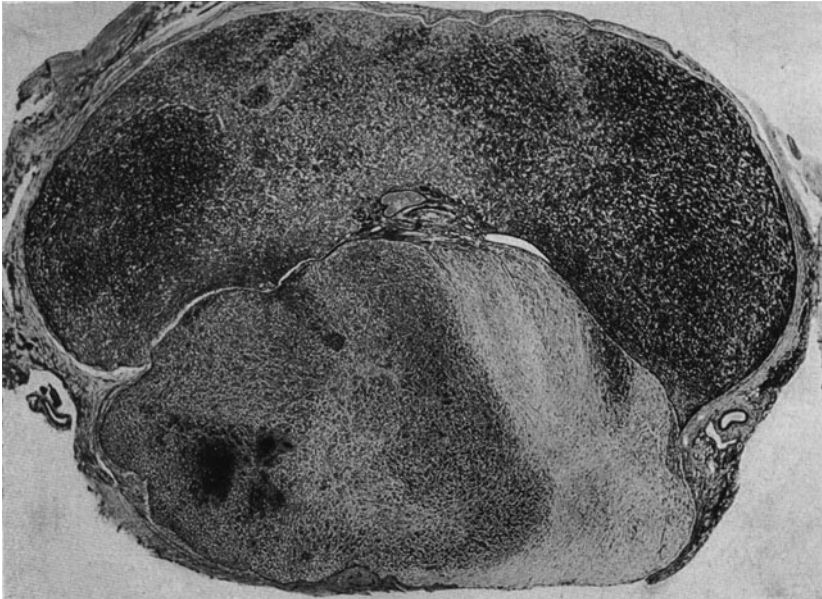


Abb. 50. Basophiles Adenom der Neurohypophyse.

Daß Adenome, bei denen aktives Eindringen in die Neurohypophyse, die Hypophysenkapsel und die benachbarten Teile der Schädelbasis und des Gehirns nachweisbar ist, als bösartig anzusehen sind, erscheint selbstredend. Kleine

Adenome lassen meistens infiltratives Wachstum vermissen, um so häufiger findet sich dies bei den großen, medullären Hypophysenadenomen, so daß ähnlich wie bei den Grawitztumoren der bösartige Charakter sich erst mit dem Größerwerden des Gewächses einstellt bzw. erkennbar wird. In den großen malignen Adenomen treten chromophile Zellen, soweit es solche überhaupt bildet, meist stark zurück gegen kleine, protoplasmaarme, hauptzellenähnliche Gebilde, die jedoch typischen Hauptzellen nicht schlechtweg gleichzustellen sind.

Ganz unsicher kann das Kriterium des infiltrativen Wachstums bei denjenigen Adenomen werden, die — wie man gar nicht selten beobachten kann — von den basophilen Zellen des Hinterlappens ihren Ausgang nehmen und sich in diesem ausbreiten [Fälle von E. J. KRAUS (4, 17) (Abb. 50 und 51)]. Da die basophilen Zellen im Hinterlappen schon normalerweise infiltratives Wachstum zeigen, indem sie die Neurohypophyse nach Art einer bösartigen Neubildung durchwachsen — eine in der normalen Histologie einzig dastehende Erscheinung — ist es natürlich ganz unmöglich, aus dem entsprechenden Verhalten einer blastomatösen Wucherung dieser Zellen auf malignen Charakter des Blastoms zu schließen. Dies wird erst möglich, wenn das von diesen Zellen ausgehende basophile Adenom, das anfangs mehr einer umschriebenen Hyperplasie gleicht, vom Hinterlappen auf den Vorderlappen oder die Kapsel der Hypophyse übergreift und so seine Aggressivität als malignes Blastom beweist.

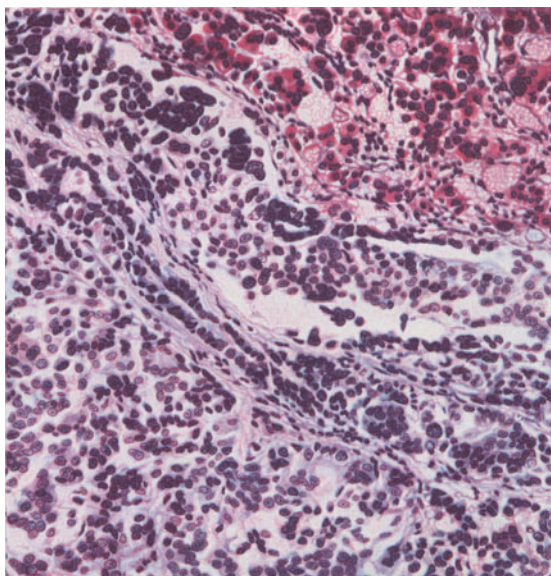


Abb. 51. Basophiles Adenom des Hinterlappens.
Hämotoxylin-Eosin-Färbung.
(Partie aus dem Tumor in Abb. 50.)

Was etwaige regressive Veränderungen in den Adenomen der Hypophyse anbelangt, sind Nekrosen in größerer Ausdehnung nicht allzu häufig, da die sehr reichliche Gefäßversorgung eine gute Ernährung des Gewebes gewährleistet. Vor allem stellt die trockene Nekrose in Hypophysenadenomen einen weniger gewohnten Befund dar; häufiger findet sich hingegen kolloide Einschmelzung, Verflüssigung und zystische Erweichung des Tumorparenchyms. Auch hyaline Entartung des nur selten reichlicher entwickelten Interstitiums kommt in Hypophysenadenomen vor. Ziemlich selten tritt Verkalkung in Adenomen der Hypophyse auf und zwar entweder in Form konzentrisch geschichteter, kugeligter Konkreme (wie dies L. PICK in einem malignen basophilen, „bis zur Versteinerung“ verkalkten Adenom und KONJETZNY in einem steinharten, an der Oberfläche grobgranulierten, aus der Sella hervorragenden, von ihm „Struma calculosa“ bezeichneten Hypophysenadenom beschreibt)

oder in Form kleiner, runder oder ovaler oder auch unregelmäßiger, zwischen den Tumormassen gelegener Kalkkörner, wie sie B. FISCHER in einem malignen, medullären Hypophysenadenom fand.

Verfasser sah im Vorderlappen der Hypophyse ein pfefferkorngroßes Fibroadenom aus chromophoben Zellen mit starker hyaliner Degeneration des mächtig entwickelten Stromas und mit Verkalkung der zentralen Teile des Tumors.

Hyaline Kugeln zum Teil mit beginnender Verkalkung und teilweiser Konfluenz zu knochenartigen Teilen beschreibt RIBBERT in einem Adenom der Hypophyse bei einem Individuum mit *Dystrophia adiposogenitalis* und E. J. KRAUS (17) schildert bei der gleichen Erkrankung ein fast hühnereigroßes,

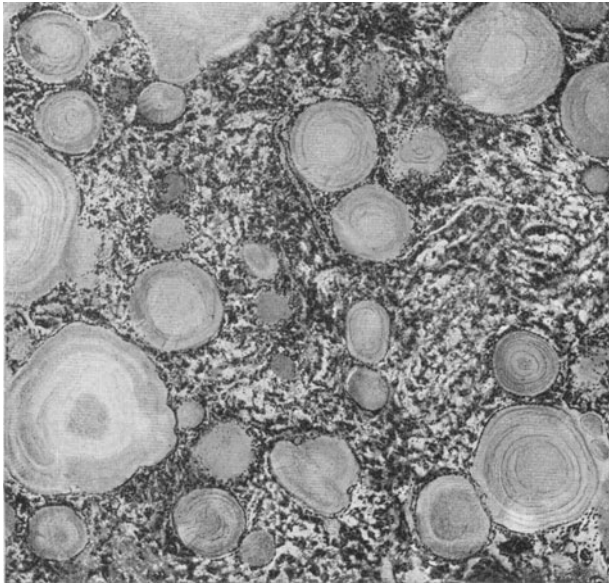


Abb. 52. Psammöses Adenom der Hypophyse bei *Dystrophia adiposogenitalis*.

aus kleinen, protoplasmaarmen Zellen aufgebautes Gewächs der Hypophyse, das von einer ungeheuren Menge großer, konzentrisch geschichteter, hyaliner und nur selten verkalkter Kugeln durchsetzt war und dadurch große Härte besaß (Abb. 52).

Von Kreislaufstörungen in Hypophysenadenomen wären in erster Linie Blutungen zu nennen, die namentlich in den größeren, medullären, oft sehr gefäßreichen Neubildungen nicht selten vorkommen.

Formale Entstehung der Adenome.

Was die Entstehung der Adenome anbelangt, so läßt sich die Anschauung LÖWENSTEINS, daß dieselben aus Hauptzellen hervorgehen, für einen Teil der Fälle annehmen, unbedingt dort, wo man in einem gemischtzelligen Adenom die Entstehung chromophiler Elemente aus Hauptzellen deutlich verfolgen kann. Anders steht es aber in denjenigen Fällen, wo ein Adenom durchwegs aus chromophilen granulierten Elementen aufgebaut ist, so daß die Frage entsteht, ob das Adenom aus chromophilen Zellen unmittelbar hervorgegangen ist oder aus Hauptzellen, die sich erst im weiteren Verlauf des Geschwulst-

wachstums zu chromophilen Gebilden umgewandelt haben. Bei ausschließlich eosinophilen oder basophilen Adenomen muß diese Frage offen gelassen werden, wengleich das Vorkommen von Adenomen, die in der einen Hälfte aus Hauptzellen, in der anderen aus eosinophilen Zellen, wie es E. J. KRAUS (4) beschreibt und abbildet, dafür spricht, daß sich ein Hauptzellenadenom allmählich in ein chromophiles Adenom umwandeln kann.

Bezüglich der Entstehung basophiler Adenome wäre zu bemerken, daß ihre unmittelbare Genese aus reifen basophilen Zellen zumindest für die primären basophilen Adenome des Hinterlappens als gesichert gelten kann. Dies geht aus den Befunden von E. J. KRAUS hervor, der fließende Übergänge zwischen überreicher Einwanderung basophiler Zellen in den Hinterlappen und

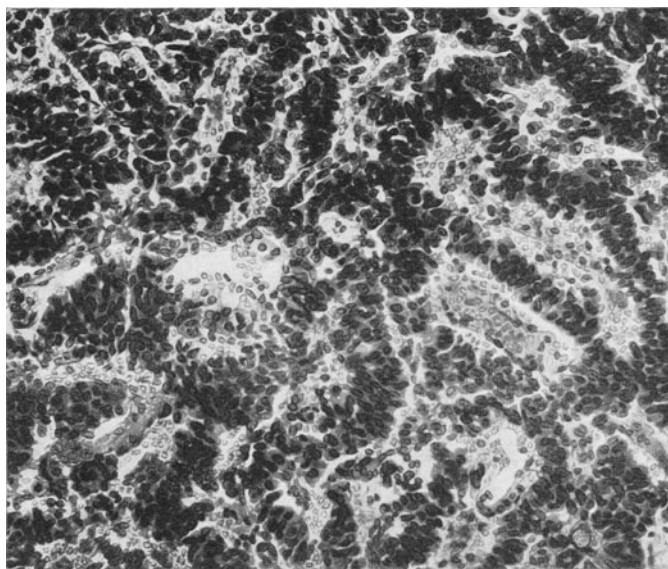


Abb. 53. Malignes fötales Adenom der Hypophyse von E. J. KRAUS.

Adenombildung feststellen konnte. Eines der von E. J. KRAUS (17) beschriebenen, von den basophilen Zellen des Hinterlappens ausgehenden Adenome zeigte, trotzdem es nicht viel größer als ein Kirschkern war, deutlich bösartigen Charakter, da es unter anderem die Marksubstanz des Vorderlappens infiltrierte, während aus dem infiltrativen Wachstum innerhalb des Hinterlappens (wie in einem Falle von NOTHDURFT) noch nicht auf malignen Charakter geschlossen werden darf, da diese Form des Wachstums auch den normalen Basophilen im Hinterlappen eigen ist.

Durch das primäre Auftreten der basophilen Adenome sowohl im Vorderlappen als auch im Hinterlappen, durch ihre eigentümliche Wuchsform im Hinterlappen die zwischen wirklicher und scheinbarer Malignität nicht unterscheiden läßt, und durch den Umstand, daß basophile Adenome in der Regel kleine, nur selten größere Knoten bilden, stehen sie in einem gewissen Gegensatz zu den übrigen Adenomen der Hypophyse.

Endlich sei der aus den „fötales Zellen“ der Hypophyse hervorgehenden Hyperplasien und Adenome, wie sie E. J. KRAUS (4) beschreibt, gedacht. Es handelt sich um Wucherungen aus schmalen, hochzylindrischen oder

schlankspindeligen Zellen, die zu bandartigen, mannigfach gewundenen Zellsträngen angeordnet und innerhalb der Stränge zueinander parallel gerichtet sind und den zarten Septen und Kapillarwänden pallisadenförmig aufsitzen. Von umschriebenen Hyperplasien solcher Zellen, die durchaus keine scharfe Abgrenzung gegen das Nachbargewebe zeigen, finden sich Übergänge bis zu Bildungen, an deren echt blastomatösem Charakter kein Zweifel bestehen kann. So beschreibt E. J. KRAUS (17) ein ungefähr haselnußgroßes „fötales“ Adenom im Vorderlappen der Hypophyse, das durch Infiltration der stark verdickten Hypophysenkapsel und stellenweises Einwachsen in das zusammengedrückte Vorderlappengewebe seine maligne Natur erkennen läßt. Große Teile des Tumors sind ausgezeichnet durch die ausgesucht perivaskuläre, auf Querschnitten strahlenkranzähnliche Anordnung der schmalen, zylindrischen, der Kapillarwand radiär aufsitzenden Zellen, während andere Teile des Gewächses aus ungegliederten, soliden Massen kleiner ungranulierter Zellen bestehen (Abb. 53).

Topographie der Adenome.

Was die Lokalisation der Adenome¹⁾ in der Hypophyse anbelangt, so ist eine solche bloß bei kleinen Adenomen möglich. Die Hauptzellenadenome liegen mit Vorliebe in der Mantelschicht des Vorderlappens, ebenso die Übergangszellenadenome; die Schwangerschaftszellenadenome namentlich in der Peripherie der Seitenteile und zwar häufig dem Winkel zwischen Vorder- und Hinterlappen genähert, die eosinophilen Adenome mehr zentral oder seitlich von der Medianlinie und die basophilen Adenome ebenda und zwar nahe der Hinterlappengrenze oder im Hinterlappen selber. Fötale Adenome oder adenomatöse Hyperplasien finden sich im Vorderlappen sowohl zentral, als auch peripher. Bei der Höhenverteilung der verschiedenen Adenome zeigt sich eine entschiedene Bevorzugung der mittleren und basalen Hypophysenteile gegenüber den oberen.

In 4 von 18 mit Adenomen behafteten Hypophysen fand ERDHEIM (9) die von ihm beschriebenen Hernien, bei denen es sich um kleine (bis 1 mm breite) Durchbrüche des Vorderlappenparenchyms durch die Kapsel handelt und die — einzeln oder multipel auftretend — in fast allen Fällen an den beiden Seitenanteilen, nur selten an der vorderen Peripherie des Vorderlappens vorkommen. Nicht nur die Ein- und Austrittsstellen größerer Gefäße können nach ERDHEIM als punctum minoris resistentiae Sitz einer solchen Hernie werden, sondern es können auch der Kapsel benachbarte Adenome als kapselschwächende Einflüsse auftreten und zur Hernienbildung Anlaß geben, zumal durch das wachsende Adenom der Innendruck der Hypophyse erhöht wird.

Was die Bevorzugung eines bestimmten Alters seitens der Hypophysenadenome anbelangt, so erhellt aus den 31 in verschiedenen Arbeiten von E. J. KRAUS beschriebenen Fällen, das ungefähr 30% der Fälle Individuen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr betreffen, daß an zweiter Stelle das 5. und 4. Lebensjahrzehnt mit je 15% folgt, danach das 3. Jahrzehnt und das Greisenalter; und daß vor dem 20. Lebensjahr Adenome am seltensten und zwar nur in rund 6% der Fälle vorkommen.

Die Hypophysengangsgeschwülste von ERDHEIM.

Es ist das unbestrittene Verdienst ERDHEIMS (2), diese in der älteren Literatur in verschiedenster Weise gedeuteten Tumoren als eine einheitliche Blastomform erkannt und in ihrer Histogenese aufgeklärt zu haben.

¹⁾ LÖWENSTEIN (2), ERDHEIM (9), E. J. KRAUS (4).

Der älteste Fall von Hypophysengangstumor, den ERDHEIM (2) in der Literatur fand, stammt aus dem Jahre 1839 und ist von ENGEL als „erweichtes Marksarkom des Hirnanhangs“ beschrieben worden. Außer diesem fand ERDHEIM noch 15 entsprechende Fälle in der Literatur, die von den Verfassern als Zyste, Zystosarkom, Epitheliom des Plexus chorioideus, ependymäres Papillom, Teratom usw. bezeichnet worden waren. In Wirklichkeit handelt es sich bei den ERDHEIMSchen Tumoren um Geschwülste, die aus den Plattenepithelresten des Hypophysenganges, welche ERDHEIM bei Erwachsenen in den vorderen und oberen Anteilen der Orophypophyse und im Processus lingualis in 80% der Fälle nachweisen konnte, hervorgehen¹⁾.

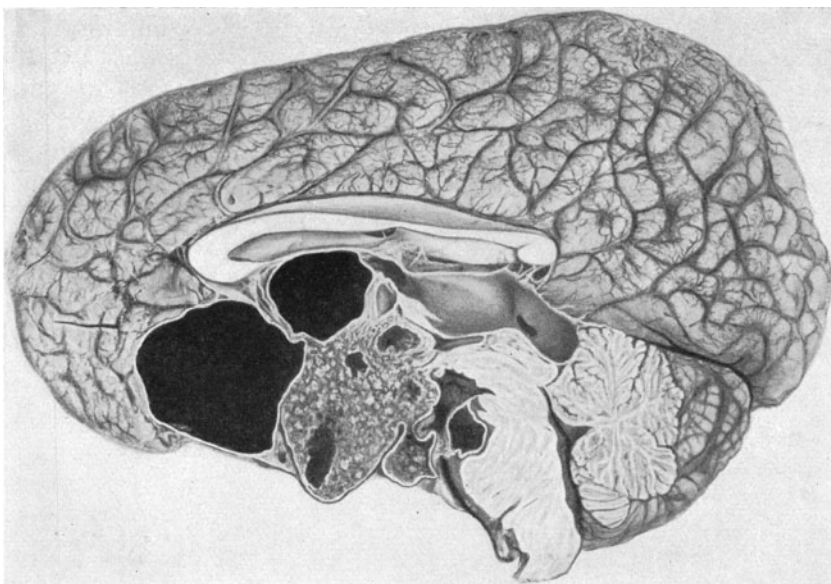


Abb. 54. Hypophysengangsgeschwulst von ERDHEIM mit Zystenbildung und Verkalkung.

Sowie die Plattenepithelreste einerseits in der Hypophyse, andererseits am Infundibulum vorkommen, so entstehen auch die von ihnen ausgehenden ERDHEIMSchen Geschwülsten entweder in der Hypophyse oder am Infundibulum und haben dementsprechend ihren Ursprung bald intrasellar, bald extrasellar. Da der Hypophysengang seinen Weg durch das Keilbein nimmt, ist die Möglichkeit gegeben, daß sich gelegentlich ein ERDHEIM-Tumor im Keilbein außerhalb der Sella entwickelt; und in der Tat ist in jüngster Zeit von BOCK ein solcher Fall von „intrasphenoidaler“ Hypophysengangsgeschwulst bei intakter Hypophyse beschrieben worden.

Die Hypophysengangsgeschwülste, unter denen es gut- und bösartige Formen gibt, zeichnen sich abgesehen von der durch die Lokalisation des Ausgangsmaterials bedingten Verschiedenheit im Sitz durch große Mannigfaltigkeit in ihrem anatomischen, noch mehr in ihrem histologischen Bilde aus.

Bald sind es solide, bald zystische bzw. zystisch-papilläre Neubildungen, bald solche, in denen sowohl solide als auch zystische Teile enthalten sind, bald

¹⁾ In jüngster Zeit wurden diese Neubildungen von SIEGMUND als Choristoblastome im Sinne ALBRECHTS bezeichnet.

sind es gut-, bald bösartige Neubildungen. Ihre Größe ist sehr verschieden und kann die eines Gänseeies, ja einer Männerfaust erreichen (Abb. 54).

Ein Hypophysengangstumor, der gutartig ist und sich innerhalb der Hypophyse entwickelt hat, verdrängt den Hypophysenrest gegen die Peripherie und bringt ihn zur Atrophie, erweitert und vertieft die Sella, erzeugt in der Schädelbasis eine Usur, tritt bei größeren Dimensionen aus der Sella hervor und drängt den Boden des Zwischenhirns in die Höhe, ebenso wie er nach Zerstörung des Keilbeins die Rachenschleimhaut nach abwärts zu drängen vermag. Entsprechend der Tatsache, daß die Hypophyse unter oder etwas vor dem Chiasma liegt, wachsen die von der Hypophyse ausgehenden Hypophysengangsgeschwülste gegen das Chiasma, um dann in der Regel vor diesem in das Gehirn einzudringen. Knollen des Tumors können in die Seitenventrikel und in die Stirnlappen hineinwachsen. Liegt Malignität vor, dann dringt der Tumor infiltrierend in die Nachbarteile und zwar in erster Linie in das Gehirn und setzt daselbst Metastasen.

Vordringen eines intrasellar entstandenen ERDHEIM-Tumor längs der Gefäße und Nervenscheiden durch die Schädelbasis bis in die Gegend der rechten

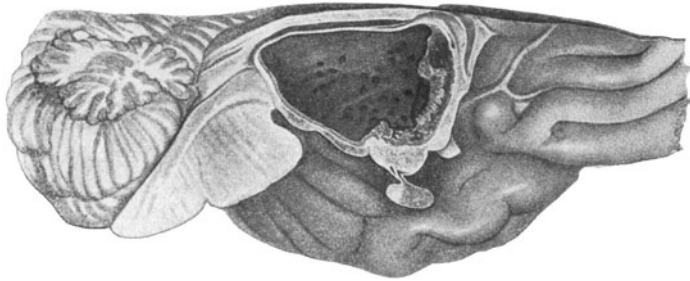


Abb. 55. Zystisch-papilläre Hypophysengangsgeschwulst von ERDHEIM. (Nach einer Abbildung von ERDHEIM.)

Gaumentonsille mit Metastasen in den Lymphknoten der rechten Halsseite beschreibt FAHR (1).

Andere Bilder resultieren, wenn der Tumor extrasellar und zwar im Infundibulum oder Hypophysenstiel zur Entwicklung gelangt ist. Solche Tumoren liegen innerhalb des Circulus arteriosus und hinter dem Chiasma, hängen oben mit der Hirnbasis zusammen und tragen an ihrer unteren Zirkumferenz die Hypophyse (Abb. 55). Der Boden des dritten Ventrikels erscheint verschieden stark nach oben gedrängt, oft maximal verdünnt und der Tumor in verschieden großem Ausmaße in den dritten Ventrikel eingebettet. Die Hypophyse ist normal oder abgeplattet, im übrigen jedoch nicht weiter verändert. Der maligne Typus ist durch Einwachsen in Hypophyse und Gehirn bzw. durch Metastasen im Gehirn charakterisiert.

Von Bedeutung sind die topographischen Beziehungen der Hypophysengangstumoren zum Chiasma, den Traktus und Nervi optici sowie zum Circulus arteriosus. Einerseits kann der Gefäßbogen durch den Tumor hochgehoben und gedehnt werden und den Tumor ebenso wie die gedehnten Sehnerven einschließen, andererseits können die Sehnerven zwischen die wachsende Geschwulst und die Arterien eingezwängt und von den pulsierenden Gefäßen geradezu durchgequetscht werden.

Die Histologie der Hypophysengangsgeschwülste.

Was den histologischen Aufbau der Geschwülste anbelangt, so stimmt dieser, wie ERDHEIM betont, mit den Hypophysengangsgeschwülsten überein; gleich

diesen sind auch die Hypophysengangsgeschwülste aus typischen Stachel- und Riffelzellen aufgebaut, die nach ERDHEIM weder Keratohyalinkörper noch typische Hornlamellen erzeugen. Allerdings tritt dieser Angabe ERDHEIMS (2), BARTELS und einige andere Untersucher entgegen, indem sie echte Verhornung in den Hypophysengangstumoren nachgewiesen zu haben behaupten.

Kurz zusammengefaßt ergibt sich bei den Hypophysengangsgeschwülsten folgendes histologische Bild: Die soliden Teile bestehen aus dicht stehenden Epithelnestern, die in ein faseriges Stroma eingebettet sind und an der Peripherie eine einschichtige Lage von Zylinderepithel besitzen. Die sich zentralwärts anschließenden Zellen erscheinen etwas größer, zeigen lichtere Kerne und bilden vielfach konzentrisch geschichtete Kugeln aus platten, nicht verhornten Zellen [ERDHEIM (2)] (Abb. 56). Bei geeigneter Färbung mit Eisenhämatoxylin von

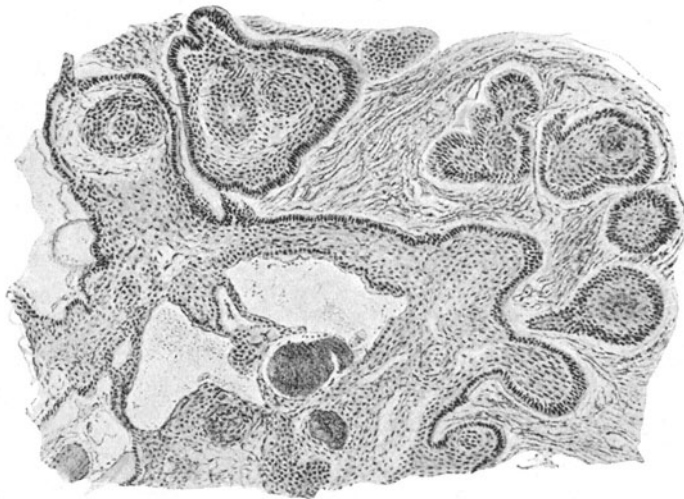


Abb. 56. Hypophysengangsgeschwulst von ERDHEIM. (Nach einer Abbildung von ERDHEIM.)

HEIDENHAIN erweisen sich die Tumorzellen als typische Stachel- und Riffelzellen. Häufig und mannigfach sind die sowohl im Parenchym als auch Stroma der Tumoren auftretenden regressiven Veränderungen, vor allem die hydro-pische Degeneration, die nach ERDHEIM (2) zur Bildung von Pseudozysten führt. BARTELS lehnt die Entstehung der Pseudozysten in den epithelialen Teilen der Geschwulst und im Stroma infolge Verflüssigung ab und erblickt in ihnen die Folgen einer durch hyaline Degeneration der Gefäßwände bedingten Nekrose.

Nicht selten finden sich nekrotische Epithelnester, in denen die abgestorbenen Zellen in geschichteten Ballen angeordnet sind, ohne jedoch nach ERDHEIM das Bild echter Hornkugeln wiederzugeben. Ist auch die peripherste Zelllage der Nester in die Nekrose einbezogen und liegen nun die toten, mit Eosin rotgefärbten Zellmassen frei im Stroma, dann finden sich um diese nicht selten Fremdkörperriesenzellen. Aus diesen nekrotischen Zellmassen können schon makroskopisch sichtbare Pseudozysten entstehen oder es kommt zur Verkalkung dieser, was — wie ERDHEIM (2) betont — leicht zu einer Verwechslung mit Knochengewebe Veranlassung geben kann, zumal echtes Knochengewebe in Hypophysengangsgeschwülsten vorkommt (ERDHEIM, MAX MEYER). Die

Verkalkung kann derartige Ausdehnung erreichen, daß ein harter knolliger Tumor resultiert, wie er in dem von J. KON beschriebenen, für ein Teratom angesehenen Falle vorlag. In der Tat besteht die Gefahr der Verwechslung alter, regressiv veränderter Hypophysengangsgeschwülste mit Teratomen, wie dies ERDHEIM (2) in überzeugender Weise ausführt. Glia, Pigment, Cholesterin, Knochengewebe mit zelligem und faserigem Mark, knorpelzellenähnliche Formationen und blasige Zellen, die an Chordagewebe erinnern, können in diesen Geschwülsten nachgewiesen werden. Nach ERDHEIM (7) erklären sich derartige Befunde in nachstehender Weise: Die Glia gehört den Hirnteilen an, in die die Geschwulst hineinwächst, das Pigment ist Hämosiderin nach Blutung, das Knochengewebe ist metaplastischer Herkunft, entstanden aus dem oft

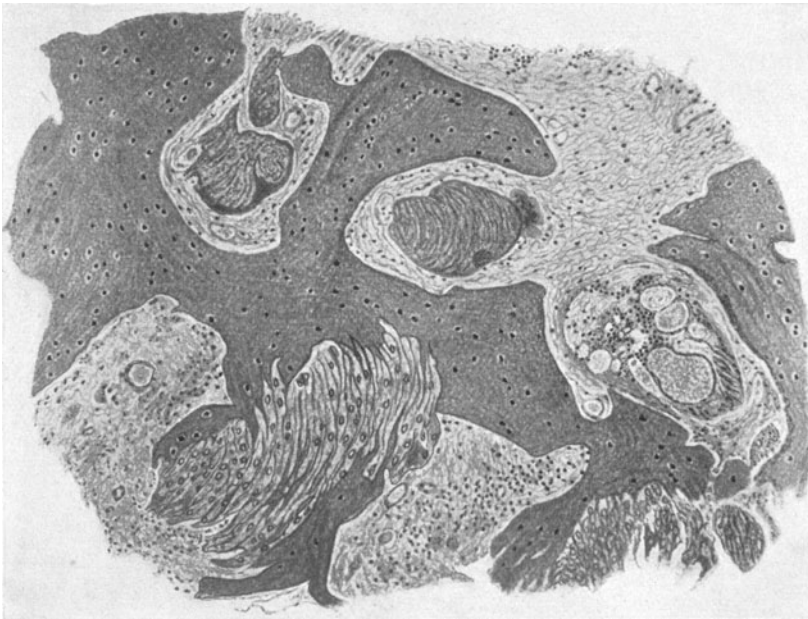


Abb. 57. Hypophysengangsgeschwulst von ERDHEIM mit Knochengewebe, abgestorbenen Epithelmassen, gefäßreichem Bindegewebe und Fettzellen. (Nach einer Abbildung von ERDHEIM.)

sklerotischen Bindegewebe und für Hypophysengangsgeschwülste typisch, Knorpelzellen werden vorgetäuscht dadurch, daß nekrotisch verkalkende Tumorzellen in hyalin-fibrösem Stroma liegen, und das, was als Chordagewebe imponiert, ist fettzellenhaltiges fibröses oder Gallertmark (Abb. 57).

Andere histologische Bilder liefern die zystischen bzw. zystisch-papillären Hypophysengangsgeschwülste. Die Auskleidung der Zyste besteht in einem zwei- bis mehrschichtigen, gelegentlich durch den Zysteninhalt plattgedrückten Epithel aus einer dunkelkörnigen Basalzellenlage und aus Stachel- und Riffelzellen, die Keratohyalin bzw. Verhornung ebenso wie drüsige Anhänge vermissen lassen [ERDHEIM (2)]. Ein Papillarkörper kann ausgebildet sein oder auch fehlen. Stellenweise kann die epitheliale Auskleidung der Zyste eine Verdickung erfahren, es bilden sich hügelig ins Lumen vorspringende Bildungen, die nicht selten abgestorbene und geschichtete, gelegentlich verkalkte Zellmassen enthalten. Charakteristisch sind die Zottenvegetationen an der Innenwand des

zystischen Hypophysengangsgeschwülste, die entweder breitbasig oder mit dünnen Stielen der Wand aufsitzen und blumenkohlartige Formen, die in die Zyste in verschieden reichlicher Menge hineinragen, bilden (Abb. 58). Die Zotten bestehen aus einem gelegentlich ödematösen, gefäßreichen, manchmal blutpigmenthaltigen Bindegewebe und sind mit mehrschichtigem typischen Pflasterepithel



Abb. 58. Zystisch-papilläre Hypophysengangsgeschwulst von ERDHEIM.

überzogen. Dasselbe neigt manchmal stark zur Abschuppung, wobei jedoch nach ERDHEIM (2) die zylindrische Basalzellschicht mit Vorliebe stehen bleibt. Wenn die ganze Dicke des Zystenwandepithels durch Nekrose zugrunde geht, dann treten die nekrotischen Massen in direkte Berührung mit dem Bindegewebe, es kommt zur Fremdkörperentzündung und zum Einwachsen von Bindegewebe in die toten Zellmassen; Verkalkung und Knochenbildung können

sich anschließen. Nicht selten besteht die Zystenwand nach Zugrundegehen der epithelialen Auskleidung bloß aus derbem Bindegewebe, dem zuweilen eine mit Cholesterintafeln vermischte Fibrinschicht aufliegt. Die Dicke der Zystenwand, die neben Blutungen, Blutpigment, Cholesterin und entzündlichen Veränderungen hyaline Degeneration, Verkalkung sowie echte Knochenbildung in Form vielgestaltiger Platten aufweisen kann, wechselt nicht unbeträchtlich in den einzelnen Fällen.

Der Zysteninhalt ist verschieden in seinem Aussehen, er scheint bald farblos, bald gelb, bald bräunlich oder braun oder auch braungrün, besitzt entweder seröse oder schleimige oder gallertige Beschaffenheit und enthält häufig verschieden reichliche Mengen glitzernder Cholesterintafeln, daneben Erythrozyten, Fibrin und Pigment als Ausdruck stattgehabter Blutung und desquamierte Zellen und Zelldetritus.

Allgemein wird als charakteristisch für die Hypophysengangstumoren ihre Ähnlichkeit mit den Adamantinomen oder den sog. multilokulären zentralen Kieferkystomen angegeben. Histologisch besitzen beide, wie ERDHEIM (2) ausführt, den Bau eines Karzinoms, beide zeigen Übergänge von soliden zu multizystischen oder unizystischen Geschwülsten und sind aus Stachel- und Riffelzellen aufgebaut. Bei beiden Tumorformen findet sich an der Peripherie eine charakteristische Basalzellschicht, bei beiden bekunden die übrigen Zellen Neigung zu hydropischer Veränderung. Typisch für beide Geschwulstformen, sowohl den ERDHEIMSchen Geschwülsten als auch das Adamantinom ist das Auftreten von Schichtungskugeln, die nach ERDHEIM jedoch nicht echten Hornperlen entsprechen.

Schon ERDHEIM (2) gibt an, daß die Mannigfaltigkeit der Hypophysengangsgeschwülste eine so große ist, daß erst die genaue Untersuchung die Zusammengehörigkeit ergibt. Der Grund hierfür liegt vor allem in der großen Zahl regressiver Veränderungen, die sich sowohl in Hypophysengangsgeschwülsten als auch in den Adamantinomen abspielen. Durch hydropische Aufquellung und Verflüssigung des Stromas entstehen nach ERDHEIM (2) da wie dort Pseudozysten, die das ganze Bild beherrschen können; bei beiden Tumorarten können Cholesterinkristalle dem Zysteninhalt beigemischt sein.

Bereits eingangs wurde erwähnt, daß es neben gutartigen auch bösartige Hypophysengangsgeschwülste gibt, die nach ERDHEIM (2) mit soliden Fortsätzen in die benachbarte Hirnsubstanz oder Hypophyse eindringen und im Gehirn regionäre Metastasen setzen. In einem Falle fand ERDHEIM (2) in besonders großen Ependymgranulationen der Rautengrube metastatische Nester eines malignen Hypophysengangstumors, der sich in der oberen Hälfte des Infundibulums entwickelt hatte. Einen Plattenepithelkrebs der Hypophyse ohne Verhornung mit Metastasen in den Halslymphknoten beschreibt v. HANN.

Gelegentlich findet man in Hypophysengangsgeschwülsten eine Kombination des Pflasterepithels mit drüsigen Formationen, was nach ERDHEIM ein Analogon in der normalen Hypophyse hat, in der ERDHEIM mehrmals Plattenepithelnester des Hypophysenganges neben drüsigen Gebilden von indifferentem Charakter gesehen hat.

Träger maligner Hypophysengangsgeschwülste sind meistens jüngere Individuen, ein für Karzinome gewiß ungewöhnliches Verhalten [ERDHEIM (2)], während gutartige Hypophysengangstumoren sich öfter bei älteren Menschen finden. Unter den Fällen von ERDHEIM mit krebsig entartetem Hypophysengangstumor betraf der jüngste ein 5jähriges Kind, im Falle von ZENKER war das Kind 9 Jahre alt. — Die beiden Geschlechter sind gleich stark beteiligt. Trotz des so häufigen Befundes von Plattenepithelhaufen in der Hypophyse sind die aus ihnen hervorgehenden ERDHEIMSchen Geschwülste nicht allzu häufig.

Nichtsdestoweniger findet sich in der Literatur, namentlich der letzten Zeit, eine stattliche Anzahl von Veröffentlichungen solcher Geschwülste, ohne daß unsere Kenntnis dieser bemerkenswerten Blastome, deren Erforschung wir einzig und allein ERDHEIM verdanken, wesentlich bereichert worden wäre. Die Behauptung BARTELS, daß die ERDHEIMSchen Tumoren ebensogut von versprengten Epidermiskeimen (analog den Cholesteatomen) ausgehen könnten, ist angesichts der zwingenden Beweise, die ERDHEIM (2) zur Stütze seiner Lehre beizubringen in der Lage ist, hinfällig.

Sonstige Geschwülste.

Von mesenchymalen Geschwülsten, die in der Hypophyse einen sehr seltenen Befund darstellen, wäre ein kleines Fibrom des Hypophysenstiels von BENDA (7) sowie ein bohnen großes Fibrom der Hypophyse bei einer 63jährigen Frau, das CHIARI (1) beschrieb, und ein aus zwei bis erbsengroßen, kugeligen Anteilen aufgebautes Lipom, das WEICHSELBAUM (1) in der Neurohypophyse eines 23jährigen Mannes fand, zu nennen. WEICHSELBAUM faßt dieses Lipom, das den ganzen Hinterlappen der Hypophyse ersetzt, für einen heteroplastischen Tumor im Sinne VIRCHOWS auf, doch ist auch an die Möglichkeit zu denken, daß ein Lipom im Bereiche der Sella turcica bzw. der Hypophyse vom parahypophysären Fettgewebe, das von E. J. KRAUS (2) näher beschrieben wurde, seinen Ausgang nimmt.

In jüngster Zeit beschrieb JEDLIČKA ein erbsengroßes Fibrom der Pars intermedia bei zum Teil offenem Canalis craniopharyngeus bei einem 14jährigen Knaben mit Makrosomie.

Ein ungefähr erbsengroßes Angiom im Vorderlappen beschreibt HEUSER, ein kleines kavernoßes Angiom im Vorderlappen bei ziemlich großer Hypophyse K. GOTTLIEB (2).

Angaben über Sarkome in der Hypophyse werden in der neuen Literatur immer seltener. Daß in der älteren Literatur so häufig Sarkome der Hypophyse beschrieben sind, liegt an der in früherer Zeit meist verkannten epithelialen Natur vieler maligner Hypophysenadenome, die auf Grund ihrer kleinen unreifen Zellen, des oft großen Gefäßgehaltes, der perivaskulären Anordnung ihrer Zellen als Angiosarkome, Peritheliome, Rundzellensarkome usw. gedeutet wurden [GLÄSER, KOLLARITS, INGERMANN, STRÜMPELL, RATH, STRADA, NONNE (1) usw.].

Sehr selten sind Gliome, die vom Hinterlappen der Hypophyse ausgehen [HABERFELD (2), BURR, NONNE (1)].

Einen gleichfalls seltenen Befund in der Hypophyse stellen die Teratome dar, zumal ein Teil der als Teratome beschriebenen Fälle keine Teratome sind. In der älteren Literatur findet sich ein Fall von BECK (1), in dem die annähernd kugelige, bis 27 mm im Durchmesser betragende Geschwulst neben plattgedrückten Resten von Vorder- und Hinterlappengewebe Zysten mit kolloidem Inhalt, Zähne, Knochen und mit Flimmerepithel ausgekleidete Hohlräume enthielt. Die Fälle von BENDA (7) und von KON gehören nicht hierher, da es sich bei ihnen nicht um Teratome, sondern, wie ERDHEIM beweisen konnte, um Hypophysengangsgeschwülste gehandelt hat. Ebenso dürfte ein von OBERNDORFER im Jahre 1920 im ärztlichen Verein in München vorgezeigter Fall keine teratoide Geschwulst, sondern ein Erdheimtumor gewesen sein.

GAUTIER (2) beschreibt bei einem 9 monatigen Mädchen mit mehreren Mißbildungen einen intrakraniellen, gestielten Tumor, der nahe an der Einmündungsstelle des offen gebliebenen Canalis craniopharyngeus aus der duralen Bekleidung der Sella entsprang, den Vorderlappen schräg durchsetzte und den Boden des dritten Ventrikels durchbrach, um unter dem Ventrikelpendym

zu endigen. Der Tumor enthielt Bindegewebe, Knochen, Fettgewebe, Gefäße, Glia und Ganglienzellen und wurde von GAUTIER (2) als ein Derivat zweier Keimblätter angesehen.

FROMME berichtet über ein Teratom der Schädelhöhle bei einem 7 Monate alten Fötus. In dem 640 g schweren Tumor waren neben Hypophysen- und Gliagewebe Anlagen fast sämtlicher Organe des Körpers nachweisbar. (Die ausführliche Beschreibung des Falles fehlt.)

Bei Föten und Neugeborenen sind in der Sella turcica bei fehlender bzw. nicht nachweisbarer Hypophyse verwickelte, deutliche fötale Teile enthaltende Teratome in direktem Zusammenhang mit einem Epignathus beschrieben, wobei die Verbindung zwischen der intrakraniellen und der aus dem Munde ragenden Geschwulstmasse durch einen Defekt im Keilbein oder einen offenen Canalis craniopharyngeus bewerkstelligt ist [WEGELIN¹⁾, RINDFLEISCH-BRESLAU, BAART DE FAILLE]. In anderen Fällen von Epignathus bzw. Pharynxgeschwulst bei offenem, von Dura ausgekleidetem Canalis craniopharyngeus fehlt eine Angabe über Vorhandensein oder Beschaffenheit der Hypophyse.

Die Entstehung der Teratome in der Hypophyse bzw. der Sella turcica findet nach GAUTIER (2) am zwanglosesten ihre Erklärung durch Annahme einer Keimverlagerung im Sinne AHLFELDS, indem Furchungszellen nach dem Zerreißen der Rachenhaut in den Grund der Hypophysentasche und beim Aufsteigen der Hypophyse mit dieser in die Sella gelangen, wo sie sich festsetzen und hirnwärts in der Richtung des geringeren Widerstandes wachsen. Weniger wahrscheinlich ist nach GAUTIER (2) der Eintritt des Keimmateriales am Kopfe der Rückenfurche vor Schluß des Medullarrohres mit Wanderung durch die Ausstülpung des Zwischenhirnes, dem nachmaligen Infundibulum.

Cholesteatome in der Gegend des Infundibulums wurden mehrmals beobachtet, jedoch anscheinend nicht in der Hypophyse. Mit den Plattenepithelhaufen der Hypophyse und des Infundibulums haben die Cholesteatome, wie ERDHEIM (2) mit Recht betont, nichts zu tun, da jene wohl ektodermale, jedoch nicht epidermoidale Bildungen darstellen. Für die epidermoidale Herkunft der Cholesteatome spricht das Vorkommen von Keratohyalinkörnchen in ihrer epithelialen Wandauskleidung, was bei den Hypophysengangsgeschwülsten fehlt [ERDHEIM (2)]. Verfasser sah ein ungefähr haselnußgroßes Cholesteatom an der Hirnbasis im Winkel zwischen dem Hypophysenstiel und der oberen Fläche des völlig intakten Vorderlappens.

Metastatische Geschwülste.

Metastatische Geschwülste der Hypophyse sind in der Mehrzahl Karzinome, seltener Sarkome. In erster Linie sind es Mammakarzinome, die verhältnismäßig häufig in die Hypophyse metastasieren [SIMMONDS (4), NEUBÜRGER, KIYONO], weniger häufig Bronchial- und Schilddrüsenkrebs, selten Magenkarzinome, Pleurakarzinome, melanoblastische Tumoren (Haut, Darm), Lymphosarkome usw. [WOLF (1), SIMMONDS (4), BERBLINGER (7), FLECKSEDER, MC CARTHY und CARNER, COX und SLOAN, VERRON, RINALDI, JEDLIČKA, E. J. KRAUS (17) u. a.].

Die Krebsmetastasen sitzen in der Regel im Hinterlappen (Abb. 59) und der angrenzenden Marksubstanz des Vorderlappens und bilden häufig das einzige pathologisch-anatomische Substrat in Fällen von Diabetes insipidus (SIMMONDS (4), SEKIGUCHI, NEUBÜRGER, DOMAGK, PINEY und COATS usw.). In einem Falle von JEDLIČKA war es ein Lymphosarkom, das bei einem 25jährigen Manne in den Hinterlappen metastasiert war, ohne jedoch eine Störung der Harnausscheidung hervorzurufen.

¹⁾ Zit. nach GAUTIER.

SIMMONDS berichtet, daß er unter 800 Hypophysen 7 mit Metastasen nach Mammakarzinom und 1 nach Lungenkrebs fand und daß die Geschwulst stets auf die Neurohypophyse und Marksubstanz beschränkt war. In 4 von diesen 8 Fällen bestand Diabetes insipidus. KIYONO untersuchte 14 Fälle von Mammakarzinom und fand darunter 4 Fälle mit Metastasen in der Hypophyse was 21% entspricht. Das Karzinomgewebe in der Hypophyse erscheint grauweiß und ist daher schon makroskopisch häufig nachzuweisen, wenn es in genügender Menge vorhanden ist. Die Metastasen saßen in den Fällen von KIYONO einmal ausschließlich im Hinterlappen, einmal in beiden Lappen (wobei die diffuse karzinomatöse Infiltration im Vorderlappen gegen die vereinzelt metastatischen Knötchen im Hinterlappen kontrastierte), einmal nur im Vorderlappen

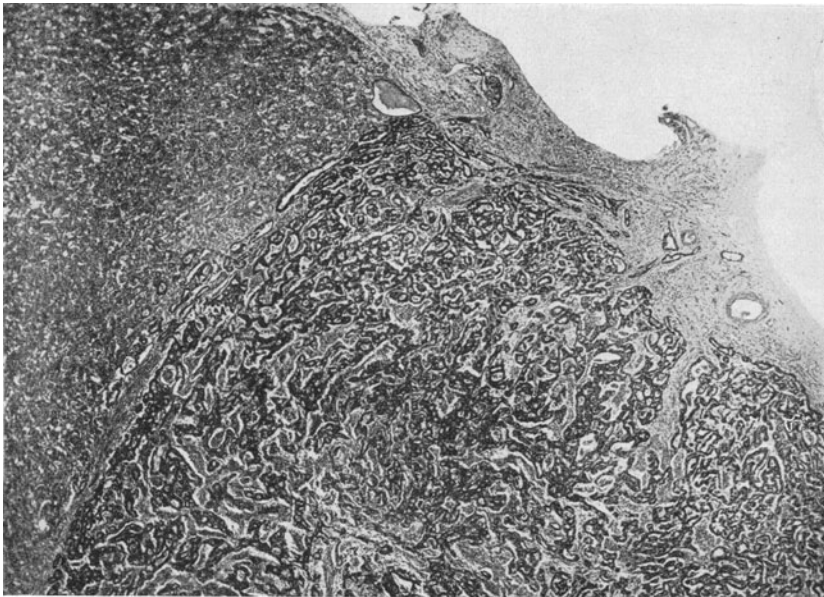


Abb. 59. Metastase eines Bronchialkrebses im Hinterlappen der Hypophyse.

in Form knotiger Herde und im letzten Falle war die ganze Hypophyse vom Tumor zerstört. Das erhaltene Vorderlappengewebe zeigte bald Vermehrung der Eosinophilen, bald der Basophilen, bald der Hauptzellen.

Metastasen des Prostatakarzinoms greifen gelegentlich erst nach Infiltrierung der Sella auf die Hypophyse über, ein Verhalten, das man vereinzelt auch bei metastatischen Sarkomen beobachten kann.

Selten sind es primäre Sarkome des Keilbeins bzw. der Keilbeindura oder auch Hirnsarkome, durch welche die Hypophyse sekundär in verschiedenem Ausmaß zerstört wird. So sah BERBLINGER (1) bei einem 20jährigen Manne ein Großhirnsarkom, das auf Stiel und Hinterlappen übergreifen und unter anderem auch zu Diabetes insipidus geführt hatte, und GOTTLIEB (2) ein psammöses Sarkom der Keilbeindura mit Schwund der Hypophyse und des Infundibulums bei Dystrophia adiposogenitalis. J. KON beschreibt ein Sarkom der Hypophysengegend, das auf die Hypophyse übergreifen hatte, JEDLIČKA ein Sarkom der Hirnbasis und ein Sarkom des Rachens, die beide in die Hypophyse hineingewachsen waren.

Tierische Parasiten der Hypophyse.

Tierische Parasiten sind in der Hypophyse nur äußerst selten anzutreffen. Bekannt ist der Fall von KUFs von basaler Zystizerkenmeningitis mit Zystizerkus der Hypophyse. In diesem Falle war die Sella turcica auffallend vertieft und verbreitert und von einer kirschgroßen, derben Geschwulst, die von einer sehnigen Kapsel eingeschlossen war, ausgefüllt. Der histologische Befund der Hypophyse ist nicht mitgeteilt. Einen gleichfalls äußerst seltenen Befund dürfte der Echinokokkus der Hypophyse darstellen.

Akromegalie.

Pierre Mariesche Krankheit.

Die Akromegalie ist eine Erkrankung, bei der ein durch Wucherung der eosinophilen Zellen der Hypophyse bedingter, einseitiger



Abb. 60. 36jährige Frau mit Akromegalie. (Nach ZONDEK.)

Hyperpituitarismus zum Größerwerden der „Akren“ (Nase, Lippen, Ohren, Unterkiefer, Hände, Füße), zu hyperplastischen Veränderungen am Skelettsystem, zu Makroglossie und Splanchnomegalie führt (Abb. 60). Abnorm starke Behaarung, männlicher Behaarungstypus bei Frauen, Erlöschen der Genitalfunktion oft nach anfänglicher Steigerung, Glykosurie, Diabetes mellitus, Störungen von seiten der Sehnerven, vor allem bitemporale Hemi-anopsie, Hirndrucksymptome und Veränderungen im Blutbild mit Mononukleose und Eosinophilie gehören mit zum Krankheitsbild.

Der Beginn der oft jahrzehntelang bestehenden Krankheit, die an kein bestimmtes Land oder Rasse gebunden ist, fällt meistens zwischen das 20. und 30. Lebensjahr (FALTA); selten reicht die Erkrankung weiter in die Jugend zurück. Ein Unikum ist der Fall von SALLE mit Akromegalie bei einem Säugling, dessen hyperplastische

Hypophyse eine starke Vermehrung der eosinophilen Zellen aufwies. Akromegalie bei größeren Kindern beschreiben PETÉNYI und JANKOVICH sowie KUNDRATITZ. Häufiger sind Fälle von „Frühakromegalie“, in denen die Erkrankung im Reifungsalter beginnt [THOMAS, W. A. FREUND, SURMONT, ARNOLD (1), SCHULZE und FISCHER usw.]

Was den pathologisch-anatomischen Befund bei der Akromegalie anbelangt, so hat seit jeher die Veränderung der Hypophyse bei den Pathologen das meiste Interesse hervorgerufen. In der allergrößten Zahl der Fälle findet sich ein eosinophiles, nicht selten malignes Adenom im Vorderlappen, doch kann dies in äußerst seltenen Fällen auch außerhalb der Hypophyse liegen und zwar, wie der Fall von ERDHEIM (5) zeigt, im Keilbeinkörper oder auch im Rachendach, entsprechend der Fundstätte von Hypophysenresten im Verlauf des Canalis craniopharyngeus bzw. dem Sitz der Rachendachhypophyse.

Nur in verhältnismäßig wenigen Fällen findet man die Angabe über diffuse oder knotige Hyperplasie der Hypophyse oder Vermehrung der eosinophilen Zellen der Hypophyse oder der Chromophilen überhaupt [BENDA (3, 4, 6), LEWIS, SELLE, H. MEYER, POINDECKER, PETÉNYI und JANKOVICH usw.]. Im Falle von H. MEYER fand sich neben einer zylindrisches Flimmerepithel tragenden großen Kolloidzyste, die die ganze rechte Keilbeinhälfte ausfüllte, in dem makroskopisch normal erscheinenden Vorderlappen eine außerordentliche Vermehrung der eosinophilen Zellen.

Auffallend erscheint, daß gerade in den so seltenen Fällen von Akromegalie im Kindesalter zweimal bloß eine Vergrößerung der Hypophyse mit Vermehrung der Eosinophilen, jedoch kein eosinophiles Adenom gefunden wurde.

Die Größe des eosinophilen Adenoms bei der Akromegalie ist ungemein wechselnd, doch ist der Grad der Akro- und Splanchnomegalie von der Größe des Gewächses nicht abhängig, indem bei hühnereigroßen Adenomen das Krankheitsbild unter Umständen bloß angedeutet sein kann, während haselnuß- oder kirschgroße eosinophile Adenome mit schwerster Akromegalie einhergehen können.

Den in der Literatur sehr zahlreich beschriebenen Fällen von Akromegalie mit positivem Hypophysenbefund stehen Fälle gegenüber, in denen von den Untersuchern die Hypophyse als unverändert angegeben wird. Es ist B. FISCHER (1) unbedingt beizupflichten, daß es sich bei diesen Fällen teils um Fehldiagnosen handelt (Verwechslung von Akromegalie mit Riesenwuchs, Ostéoarthropathie hypertrophante pneumique oder mit einer durch Hypertrophie der Extremitäten infolge Syringomyelie bedingten Pseudoakromegalie), teils um Fälle, in denen die pathologisch-anatomische Untersuchung gerade in einem wesentlichen Punkt, nämlich der Sektion des Keilbeinkörpers und des Rachendaches nicht ausgeführt worden ist, abgesehen davon, daß unter den Fällen mit angeblich negativen Hypophysenbefund solche vorkommen, bei denen sich die Verfasser mit der Feststellung einer makroskopisch normalen Hypophyse begnügten, ohne dieselbe histologisch zu untersuchen.

Schwierig kann manchmal der Nachweis der eosinophilen Natur des Adenoms werden, so bei starker Anaplasie der Zellen, welcher Umstand in früherer Zeit nicht selten zur Verwechslung dieser Neubildungen mit Rundzellensarkomen, Angiosarkomen, Peritheliomen usw. geführt hat, ferner bei postmortalen Autolyse oder bei mangelhafter Fixierung des oft im Ganzen aufgehobenen Präparates. Dennoch gelingt in den allermeisten Fällen mittels der Eisenhämatoxylinfärbung von HEIDENHAIN und der viel kontrastreicheren Chromhämatoxylinfärbung von E. J. KRAUS (1) der Nachweis der Eosinophilie der Zellen bzw. der eosinophilen Granulierung ohne Schwierigkeit (Abb. 61).

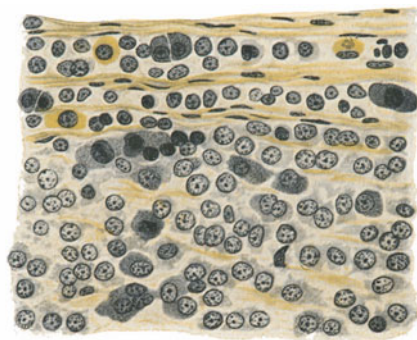


Abb. 61. Typisches eosinophiles Adenom der Hypophyse bei Akromegalie. (Chrom-Hämatoxylinlack-Färbung nach E. J. KRAUS.)

Außer der Hypophyse sind bei der Akromegalie auch noch die meisten der übrigen endokrinen Organe verändert. Die Zirbeldrüse ist nicht selten vergrößert, die Schilddrüse zeigt sehr häufig eine knotige oder diffuse Struma mit kolloider

Degeneration, Atrophie des Parenchyms und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, die Epithelkörperchen können vergrößert sein, der Thymus ist oft hyperplastisch und zeigt reichlich Rinde, Mark und Hassalsche Körperchen. Das Pankreas ist entsprechend der allgemeinen Splanchnomegalie meist vergrößert, oft durch Bindegewebswucherung sklerosiert und zeigt namentlich in den mit Glykosurie und Diabetes einhergehenden Fällen, gelegentlich auch in Fällen ohne eine offensichtliche Zuckerstoffwechselstörung [E. J. KRAUS (4, 20)] hydropische Degeneration, Atrophie und Verminderung der Inseln, kurz Zeichen verminderter Funktion des Inselapparates. An den Nebennieren sieht man meist Hyperplasie sowohl der Rinde als auch der Marksubstanz; an den Hoden in einer Reihe von Fällen in späteren Stadien der Erkrankung Atrophie der Hodenkanälchen, zum Teil auch der Zwischenzellen, bei Frauen zystische Degeneration der Ovarien und Schwund der Primordialfollikel sowie Aufhören der Bildung Graafscher Follikel [TANDLER und GROSS, REINHARDT und CREUTZFELDT, E. J. KRAUS (4, 20) usw. Bei Frühakromegalie wurde Hypoplasie der Keimdrüsen und der Geschlechtsteile beobachtet [SCHULTZE und B. FISCHER u. a.]].

Die Vergrößerung der Nase, der Ohren, der Lippen, von denen besonders die Unterlippe stark betroffen wird, sowie die Verdickung der Augenlider ist in erster Linie durch die Wucherung der mesodermalen Gewebe bedingt. Bei der Nase beteiligt sich an dieser analog wie im Kehlkopf auch der Knorpel. Das in manchen Fällen vorhandene Vorstehen der Augen wird durch Wucherung der Weichteile in der Orbita verursacht.

Die Splanchnomegalie, an der gleichfalls in bedeutendem Maße die Verdickung des interstitiellen Bindegewebes Schuld trägt, äußert sich abgesehen von der oben erwähnten Vergrößerung verschiedener Blutdrüsen in einer Vergrößerung der meisten inneren Organe, so der Zunge mit Hypertrophie der Papillen, des Kehlkopfes, der Trachea, des Herzens, der Leber, der Nieren, des Magen-Darmschlauches usw. Wie hochgradig die Splanchnomegalie werden kann, beweist ein von E. J. KRAUS (12) untersuchter Fall, der einen männlichen Akromegalen von 176 cm Körperlänge betraf und bei dem das Herz 950 g, die Leber 3220 g, die Milz 650 g, die Schilddrüse und das Pankreas je 150 g und die Nebennieren zusammen 25 g wogen.

Häufig findet sich Hyperplasie des lymphatischen Apparates, an der neben dem lymphadenoiden Gewebe auch das Zwischengewebe teilnimmt. Am Nervensystem läßt sich gleichfalls Bindegewebswucherung in den sympathischen Ganglien und sympathischen und spinalen Nerven nachweisen, ebenso in der in späteren Stadien oft atrophischen Muskulatur¹⁾, in der Wand der zu frühzeitiger Atherosklerose neigenden Gefäße und im Korium des verdickten Integumentum commune, das nicht selten Fibrome und Warzen sowie gelegentlich Komedonen und Akne aufweist.

In ganz seltenen Fällen wurden bei der Akromegalie auch am Zentralnervensystem hypertrophische Veränderungen gefunden. So beschreibt KLEBS in seinem Falle eine Vergrößerung des Gehirns und CAGNETTO eine Vergrößerung des Rückenmarkes, besonders des zervikalen Teiles mit Vermehrung der weißen Substanz, an der außer dem Stützgewebe auch Nervengewebe beteiligt war.

Am Skelett findet man Verdickung des Schädels mit starker Hervorragung der normalen Knochenvorsprünge, der oberen Orbitalränder, der Jochbeine, der Protuberantia occipitalis, der Processus mastoidei, der Crista galli, der Knochengyri an der Innenfläche der Schädelkapsel, der Nasenmuscheln usw.; ferner Erweiterung der pneumatischen Höhlen, Größenzunahme des Unterkiefers,

¹⁾ Hypertrophie der Muskelfasern mit beträchtlicher Vermehrung der Kerne und abnormer Anordnung der Fibrillen beschreibt MARTINOTTI.

der mit zunehmender Verlängerung des Mittelstückes die Form einer Schlittenhufe annimmt, mit Progenie mit Vortreten der unteren Zahnreihe bis 2 cm vor die obere und Auseinanderrücken der Zähne¹⁾, Verdickung der Schlüsselbeine und Rippen, Verbreiterung der Epiphysen der Röhrenknochen, Osteophytenbildung an denselben, Verdickung der Muskelansätze, Verdickung und Verbreiterung des Manubrium sterni, Erweiterung der Gefäßlöcher, Vertiefung der Gefäßfurchen, Verdickung der Phalangen der Finger und Zehen. Bei starkem Längenwachstum zeigen die Hände den sog. Type en long, bei starker Weichteilverdickung den Typ en large (P. MARIE) und auch die Füße zeigen analoge Veränderungen (Abb. 62). Die Wirbelsäule zeigt in manchen Fällen Kyphose im Bereich der unteren Hals- und oberen Brustwirbel und Lordose im Bereich der Lendenwirbel. Zu den Folgen der Erkrankung zählt nach M. B. SCHMIDT (1) auch der vorzeitige Schwund der Schädelnähte.

In späteren Stadien der Erkrankung treten osteoporotische Veränderungen auf, oft vergesellschaftet mit Atrophie der Muskulatur besonders der Arme und Beine. Die Umgestaltung der Knochen beruht bei der Akromegalie nach P. MARIE in einer starken peristotalen Knochenneubildung, die sich nach den „gipfelnden Teilen“ besonders steigert. Dabei kommt es im Innern des Knochens zu einer Störung im Gleichgewicht von Knochenneubildung und Knochenabbau, wobei durch Überwiegen des Knochenabbaues die Osteoporose entsteht.

Nach M. B. SCHMIDT (1) ist die Architektur der Knochen, soweit Beschreibungen vollständig untersuchter akromegaler Skelette vorliegen, nicht in allen Teilen gleichmäßig beschaffen, vielmehr erscheint Verdickung und Porose der Knochen miteinander vereinigt. Ob die Sklerose von besonderen statischen Einflüssen abhängig ist, läßt sich nach SCHMIDT nicht erkennen, von der Osteoporose kann hingegen gesagt werden, daß sie keine reine Alterserscheinung darstellt. Für ein sehr langsames Ablaufen des inneren Umbaus der Knochen bei Akromegalen spräche sowohl der Mangel an Osteoklasten und Zeichen lakunärer Resorption, als auch der Mangel an Osteoblasten. Immerhin fand DUCHESNEAU, der die Zunahme der Spongiosa auf Kosten der kompakten Substanz an akromegalen Knochen verfolgen konnte, die Spongiosa aus ringförmigen, konzentrisch angeordneten Lamellen, die weite Markräume umschlossen, zusammengesetzt. Ob die Kyphose der Wirbelsäule durch die Osteoporose zustande kommt oder durch die besondere Haltung des Kopfes (ARNOLD) infolge veränderter statisch-dynamischer Einwirkungen ohne vorherige Atrophie ist nach SCHMIDT nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

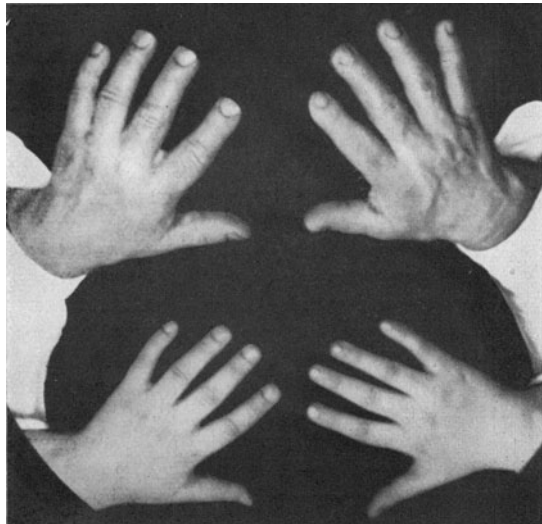


Abb. 62. Akromegale Hände (oben) neben normalen.
(Nach FALTA.)

¹⁾ Nur in wenigen Fällen, wenn der Oberkiefer mit dem Unterkiefer vergrößert ist, findet sich Prognathie.

An den Gelenkknorpeln wurde bei erwachsenen Akromegalien von einigen Autoren (KLEBS, MARIE usw.) Zellwucherung mit nachfolgender Ossifikation nachgewiesen, was die in seltenen Fällen von Akromegalie beobachtete Längenzunahme der Knochen (die Fälle mit schlanken Händen, „Type en long“ von MARIE) erklären würde.

Die abnorm starke Behaarung akromegaler Männer (Abb. 63) sowie der virile Behaarungstypus bei Frauen wurde eingangs bereits erwähnt. Die Behaarung wird oft auffallend dicht, das einzelne Haar dick, die Augenbraunen buschig,



Abb. 63. Abnorm starke Behaarung bei Akromegalie. (Nach FALTA.)

der Bart struppig, Stamm, Gliedmaßen und namentlich das oft vergrößerte Genitale und die Linea alba erscheinen stark behaart. Bei Frauen treten starke Haare auf der Oberlippe, am Kinn, ferner an den Wangen, zwischen den Brüsten, in der Linea alba, in den Leistenbeugen, der Innenseite der Oberschenkel und den Unterschenkeln auf. Bemerkenswert ist ein von AUSCH mitgeteilter Fall, in dem im Laufe der Akromegalie der ursprünglich blonde Patient allmählich schwarze Haare bekam, wie es überhaupt auffallend erscheint, daß die allermeisten Akromegalen dunkelhaarig sind.

Da bei der Akromegalie alle oder fast alle endokrinen Organe Veränderungen erfahren, erscheint es verständlich, daß bei den Kranken nicht selten Störungen seitens mehrerer Blutdrüsen vorkommen. In der Tat finden wir, abgesehen von Störungen der Geschlechtssphäre, häufig solche im Zuckerstoffwechsel, gelegentlich auch Zeichen von Myxödem als Ausdruck verminderter Schilddrüsentätigkeit. In den Fällen, wo sich zur Akromegalie Erscheinungen von Hyperthyreoidismus gesellen (Exophthalmus, Tachykardie, Tremor usw.) ergibt die Untersuchung der Schilddrüse den Befund einer Basedowstruma. In manchen Fällen tritt im Verlaufe der Krankheit Fettsucht auf¹⁾, was nach B. FISCHER durch die Schädigung des Hinterlappens infolge des Hypophysentumors, nach K. GOTTLIEB durch die Verlegung der von der Hypophyse zum Zwischenhirn führenden Sekretbahnen, nach BIEDL durch Schädigung der Pars intermedia²⁾ und nach RAAB im Sinne ERDHEIMS durch die Schädigung des Zwischen-

hirnbodens bedingt ist. Nach RAAB wird es am ehesten in denjenigen Fällen von Akromegalie zur Fettsucht kommen, in denen der Hypophysentumor solche Ausmaße annimmt, daß er auf das Zwischenhirn drückt. Da es jedoch Fälle von Akromegalie gibt, in denen trotz des Druckes einer aus der Sella vorragenden Hypophysengeschwulst keine Fettsucht besteht, dürften bei der Akromegalie, wie weiter unten ausgeführt werden soll, besondere Umstände

¹⁾ WURMBRANDT, SCHULTZE, und FISCHER, REINHARDT und CREUTZFELD, CAGNETTO, STRÜMPPELL usw.

²⁾ Gemeint ist offenbar die kolloidhaltige Marksubstanz.

vorliegen, die das Zustandekommen der Fettsucht erschweren oder geradezu verhindern.

Der Auffassung BIEDLS, daß die Akromegalie adiposogenitale Züge erlangt, wenn die Geschwulst des Vorderlappens den „Zwischenlappen“ in seiner Funktion einschränkt, tritt E. J. KRAUS (17) entgegen mit dem Hinweis auf die vielen Fälle von Akromegalie, in denen auch dieser Teil zerstört ist und trotzdem keine Fettsucht besteht, abgesehen davon, daß es durchaus nicht erwiesen ist, daß dieser Abschnitt der Hypophyse überhaupt einen Einfluß auf den Fettstoffwechsel hat. Zum Schluß sei der gelegentliche Ausgang der Akromegalie in Kachexie erwähnt.

Ursache der Akromegalie.

Bezüglich der Ursache der Akromegalie kann heute kein Zweifel mehr bestehen. Seit den Arbeiten von MASSALONGO, TAMBURINI, BENDA (3. 4. 6), ERDHEIM (5) und B. FISCHER kann die Lehre vom Hyperpituitarismus als Ursache der Akromegalie als allgemein angenommen gelten, während die Lehre von der hypopituitären Entstehung der Akromegalie, wie sie von PIERRE MARIE vertreten wurde, heute verlassen erscheint. Die „endogene Theorie“, die von GAUTIER (1) aufgestellt und von ARNOLD (2), STRÜMPELL und VASSALE unterstützt wurde, erblickt die Ursache der Akromegalie in einer primären Stoffwechselveränderung und nicht im eosinophilen Adenom der Hypophyse, der eine dem gesteigerten Wachstum der peripheren Teile koordinierte Veränderung darstellen soll (STRÜMPELL). Nach PENDE (2) beruht das konstante pathogenetische Substrat bei der Akromegalie in undifferenzierten embryonalen Zellen der Hypophyse (Embryonalismus hypophysarius), eine Hypothese, die kaum Anhänger finden dürfte.

Nach BIEDL (1) haben für die Pathogenese der Akromegalie nicht nur die eosinophilen Zellen, sondern auch die Hauptzellen eine Bedeutung, wofür er als Beweis die akromegaloiden Erscheinungen in der Gravidität erblickt. Da bei der Schwangerschaftsveränderung der Frauen „in erster Reihe die Weichteile betroffen sind“, schreibt BIEDL den Hauptzellen die Bildung von Sekreten für den Weichteilwuchs zu. Demgegenüber ist zu erwidern, daß die Schwangerschaftszellen, die offenbar für die „akromegaloiden“ Veränderungen bei Schwangeren von Bedeutung sind, als eosinophil granulierten Zellen [ERDHEIM (9), E. J. KRAUS (1, 4)] entschieden den Eosinophilen näher stehen als den Hauptzellen, so daß die Entstehung des „Weichteilwuchses“ bei Graviden, von dem BIEDL (1) spricht, im Hinblick auf die eosinophile Natur der Schwangerschaftszellen und die Bedeutung der eosinophilen Bestandteile der Hypophyse für das Wachstum ohne weiteres verständlich erscheint.

Gegen die BENDASche Lehre, derzufolge die Akromegalie durch die spezifische Hypersekretion in dem eosinophilen Hypophysenadenom entsteht, wird von CAGNETTO eingewendet, daß es Fälle von Akromegalie mit Hypophysenadenomen gibt, die keine chromophilen Zellen enthalten und andererseits Fälle vorkommen, in welchen Hypophysenadenome mit zahlreichen chromophilen Zellen gefunden werden, ohne daß Akromegalie vorhanden wäre.

Die Gründe, aus welchen in seltenen Fällen der Nachweis des eosinophilen Charakters der Geschwulst mißlingen kann, wurden oben bereits erwähnt, und was den zweiten Einwand CAGNETTOS (1. 3) anbelangt, so sei darauf hingewiesen, daß die Entwicklung der Akromegalie offenbar in erster Linie von dem Grad der Hypersekretion im eosinophilen Adenom abhängt und daher eosinophile Adenome, deren spezifische Wirkung sich unter einem gewissen pathologischen Mindestmaß befindet, keine akromegalischen Veränderungen zur

Folge haben müssen. Dieses Mindestmaß wird offenbar nicht erreicht, wenn das eosinophile Adenom zu klein ist oder wenn, was gerade bei den ganz großen Adenomen manchmal der Fall ist, die Anaplasie der Zellen die spezifische Wirkung des Tumors zu stark beeinträchtigt.

Unter den nicht wenigen Fällen von Akromegalie mit negativem Hypophysenbefund, die in der Literatur Erwähnung finden¹⁾, ist offenbar nur in dem in jüngster Zeit von YAMADA mitgeteilten Falle außer der Haupthypophyse auch noch das Keilbein und Rachendach auf eine eosinophile Neubildung untersucht worden.

Bevor ein abschließendes Urteil in der Frage der Akromegalie ohne pathologischen Hypophysenbefund gesprochen werden kann, müssen weitere Mitteilungen über anatomisch und histologisch verlässlich untersuchte Fälle abgewartet werden.

Die Frage, warum bei Akromegalen in einem Teil der Fälle die Keimdrüsen atrophieren, während sie in anderen Fällen trotz langer Dauer der Krankheit normal bleiben, warum in manchen Fällen im Verlaufe der Erkrankung Fettsucht, in anderen Kachexie auftritt und viele andere Fragen in der Lehre von der Akromegalie harren noch einer endgültigen Lösung.

Der sehr seltene Fall von ERDHEIM (5), in dem bei unveränderter Hypophyse und Zwischenhirn das eosinophile Adenom extrasellar im Keilbeinkörper lag und in dem trotz langer Dauer der Krankheit keine Keimdrüsenveränderung vorlag, veranlaßte ERDHEIM (5, 8), die Keimdrüsenatrophie (und die Kachexie) bei Akromegalen auf die Schädigung des Vorderlappens zu beziehen, während er das eosinophile Adenom an sich lediglich für die Akro- und Splanchnomegalie verantwortlich macht. Die bei Akromegalen nicht so selten zu beobachtende Fettsucht wäre im Sinne ERDHEIMS (5, 8) auf die Veränderung des Zwischenhirns durch das Hypophysengewächs zurückzuführen.

Die Tatsache, daß in sehr vielen Fällen von Akromegalie trotz starker Schädigung des Vorderlappens und Zwischenhirns durch die Neubildung keine Fettsucht zustande kommt, versuchte in jüngster Zeit E. J. KRAUS (17, 20) hauptsächlich mit der durch die spezifische Wirkung des eosinophilen Adenoms bedingte Schädigung des den eosinophilen Zellen der Hypophyse antagonistischen Inselapparates und der infolgedessen meist herabgesetzten Kohlehydrattoleranz der Akromegalen und somit als Folge des Hyperpituitarismus zu erklären.

Die bei Akromegalen so häufige Zuckerstoffwechselstörung auf den Druck des Hypophysentumors gegen ein in der Regio hypothalamica gelegenes Zuckerzentrum zu erklären, wie dies RATH, LOEB und neuerdings ASCHNER (2, 4) tun, verbietet die Tatsache, daß Hypophysengeschwülste ohne Akromegalie die Kohlehydrattoleranz in der Regel nicht herabsetzen, sondern in den meisten Fällen erhöhen. Die Ursache ist vielmehr, wie jüngst erst wieder von E. J. KRAUS (17, 20) betont wurde, in der Schädigung des Inselapparates zu suchen, der von mehreren Autoren [WEICHELBAUM (2), STEIGER, E. J. KRAUS (4, 20)] wiederholt bei Akromegalen [nach E. J. KRAUS durch die Überbelastung infolge der vermehrten Tätigkeit der eosinophilen Zellen der Hypophyse] schwer geschädigt gefunden wurde. Daß trotz dieser Schädigung nicht immer Glykosurie bei Akromegalen aufzutreten braucht, hat E. J. KRAUS und REISINGER (20) jüngst an der Hand zweier Fälle gezeigt.

Ob die bei Akromegalen beobachtete Hypertrichose, die bei weiblichen Kranken oft männlichen Typus aufweist, auf die krankhafte Funktionssteigerung

¹⁾ LINSMAYER, DALLEMAGNE, W. HUNTER, ISRAEL, HUCHARD und LAUNOIS, LEWIS, WIDAL, ROY und FROIN, PETRÉN usw.

der Hypophyse oder der bei Akromegalie so häufig vergrößerten Nebennierenrinde zurückzuführen sei, ist mit Sicherheit nicht zu entscheiden. Es erscheint jedoch nicht ausgeschlossen, daß beide Organe, sowohl Hypophyse als auch Nebennieren an der Veränderung des Haarkleides bei Akromegalen Schuld tragen.

Die in späteren Stadien der Erkrankung nicht selten auftretende Kachexie mit der völligen Zerstörung der Hypophyse bzw. des Hypophysen-Vorderlappens durch den Tumor zu erklären, erscheint nach dem, was von der hypophysären Kachexie bekannt ist, sehr naheliegend.

Riesenwuchs (Gigantismus, Gigantosomie, Makrosomie).

Die pathologische Anatomie des Riesenwuchses ist ein verhältnismäßig wenig erforschtes Gebiet der Endokrinologie. Die Ursache liegt teils in der Seltenheit des Sektionsmaterials, teils in der leider wenig exakten Art, in der die meisten zur Obduktion gelangten Fälle, die größtenteils einer früheren Zeit angehören, namentlich hinsichtlich des endokrinen Systems untersucht worden sind.

Der Riesenwuchs erscheint als ein Produkt abnorm gesteigerter Wachstumsvorgänge, die nicht nur zu einer über die Durchschnittsmaße der Rasse weit hinausreichenden Körperlänge, sondern auch zu starker Massenzunahme der inneren Organe führen. Von LANGER wurde der Riesenwuchs, der fast ausschließlich bei Männern vorkommt, in einen normalen und einen pathologischen Riesenwuchs eingeteilt, was um so berechtigter erscheint, als es riesenhafte Menschen gibt, die bei normalen Körperproportionen abgesehen von der übermäßigen Körpergröße keine Störungen zeigen. Anders verhält es sich jedoch bei den pathologischen Riesen, unter den man zwei Typen unterscheiden kann, und zwar einen eunuchoiden und einen akromegalen Typus, wengleich fließende Übergänge zwischen beiden bestehen (Abb. 64).

Infantiler Habitus, starkes Überwiegen der Länge der unteren Körperhälfte über die obere, Hypoplasie des Genitalapparates, vor allem der Keimdrüsen, mangelhafte Körperbehaarung, Fehlen der Bartentwicklung, Offenbleiben der Epiphysenfugen und evtl. starke Entwicklung des Fettpolsters kennzeichnen den eunuchoiden (oder infantilen), in mehr oder weniger starkem Maße ausgeprägte akromegale Züge

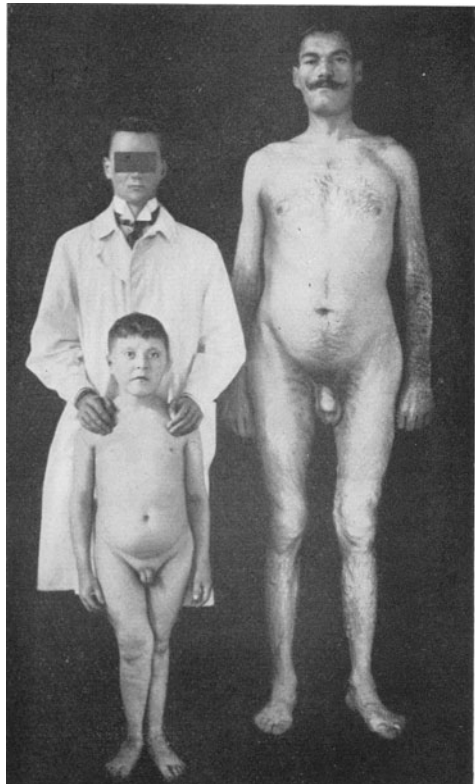


Abb. 64. 37jähriger akromegaler Riese neben einem 15jährigen hypophysären Zwerg.
(Nach FALTA.)

den akromegalen Gigantismus¹). Daß die Grenze zwischen diesen zwei Typen nicht durchwegs scharf zu ziehen ist, beweist, wie aus den Beobachtungen von LAUNOIS und ROY sowie FALTA hervorgeht, die Tatsache, daß eunuchoiden Riesen sehr häufig akromegale Symptome aufweisen. In nicht seltenen Fällen gesellen sich die akromegalen Züge erst im späteren Alter zu dem Bilde des eunuchoiden Gigantismus, andererseits können zum akromegalen Typus sekundär im Verlaufe der Krankheit eunuchoiden Zeichen (Fettsucht vom Typus der bei Eunuchen, Verlust des Bartes usw.) hinzutreten (FALTA).

Dadurch, daß Symptome des Eunuchoidismus bzw. des Späteunuchoidismus mit denen der Akromegalie in der verschiedensten Weise kombiniert sein können, entsteht eine sehr große Mannigfaltigkeit der Erscheinungen bei den pathologischen Formen des Riesenwuchses (FALTA).

Die Tatsache, daß ein großer Teil der pathologischen Riesen akromegale Züge zeigt (nach M. STERNBERG in 40% der Fälle), hat BRISSAUD und MEIGE veranlaßt, anzunehmen, daß der Riesenwuchs nichts anderes sei als eine Akromegalie, die vor erfolgtem Epiphysenschluß eingesetzt hat. BRISSAUD erblickt im akromegalen Riesenwuchs das Ergebnis eines pathologischen Wachstumsprozesses, der in der Wachstumsperiode einsetzt und in die Zeit des vollendeten Wachstums hinüberreicht. In der Tat findet man in vielen Fällen von Gigantismus namentlich dem eunuchoiden Typus über das Wachstumsalter hinaus, Persistenz der knorpeligen Epiphysenfugen, was für eine besonders starke und abnorm lang andauernde Proliferationsfähigkeit des Epiphysenknorpels bei dieser Erkrankung, deren Beginn meistens bis in die Kindheit zurückreicht, spricht.

Nach BIEDL handelt es sich beim Riesenwuchs um die Folgen eines Hyperpituitarismus, welcher bei der akromegalen Form des Riesenwuchses die primäre Ursache des abnormen Körperwachstums bildet, bei der eunuchoiden Form hingegen durch einen primären Hypogenitalismus erst sekundär bedingt sein dürfte und in Verbindung mit diesem in gleichem Sinne wirken.

FALTA hingegen nimmt beim Riesenwuchs auf Grund der Tatsache, daß in einem großen Teil der Fälle der Riesenwuchs mit Eunuchoidismus, Diabetes mellitus, großer Hinfälligkeit und Muskelschwäche der einst außerordentlich muskelstarken Riesen vergesellschaftet ist, an, daß dieser Erkrankung eine abnorme Anlage des ganzen Blutdrüsenystems zugrunde liegt, wobei es nach einer anfänglichen Funktionssteigerung zu frühzeitiger Erschöpfung desselben und zum Siechtum der Kranken kommt.

Die in der Literatur niedergelegten pathologisch-anatomischen Befunde an der Hypophyse sind ziemlich spärlich und nicht immer ganz verlässlich. Hypophysentumoren, Vergrößerung der Hypophyse, Sklerosierung der Hypophyse, Umwandlung in eine Zyste, Zerstörung der Hypophyse durch eine Blutung werden angegeben (BUDAY und JANSKO, HUCHARD und LAUNOIS, CUSHING, BLEIBTREU²) usw.). Von sonstigen pathologischen Veränderungen im endokrinen System beim Riesenwuchs findet die Vergrößerung der Thyreoidea sowie Hypoplasie und Atrophie der Keimdrüsen Erwähnung.

Einen eigenartigen Fall von Makrosomie bei einem 14jährigen Knaben mit beträchtlichem Fettpolster, Hypergenitalismus und starker männlicher Behaarung beschreibt in jüngster Zeit JEDLIČKA. Die Sektion des 171 cm

¹) Da akromegale Individuen nicht selten hochwüchsig sind (nach M. STERNBERG überschreiten 20% aller Akromegalen 177 cm Körperlänge), erscheint die Grenze zwischen Riesenwuchs und Akromegalie oft schwankend.

²) In dem von BLEIBTREU untersuchten Fall von Gigantosomie und Akromegalie, bei dem der Autor eine fast vollständige Zerstörung der Hypophyse durch eine alte Blutung fand, dürfte es sich vielleicht um einen durch Blutung zertrümmerten eosinophilen Tumor der Hypophyse gehandelt haben.

langen Knaben ergab ein Gliom des Kleinhirnwurmes, Vergrößerung der Zirbeldrüse, Vergrößerung der Hypophyse (25 zu 10 zu 8 mm), ein erbsengroßes Fibrom der Pars intermedia, Überwiegen der eosinophilen Zellen in dem auf das Doppelte vergrößerten Vorderlappen und teilweises Erhaltenbleiben des Canalis craniopharyngeus. Die Epiphyse zeigte Schrumpfung des Parenchyms und zahlreiche Kolloidzysten, die Hoden starke Spermatogenese neben Vermehrung der Zwischenzellen, die Nebennieren deutliche Hypoplasie.

Hypophysärer Zwergwuchs.

Nanosomia pituitaria (ERDHEIM).

Auf Grund der Ergebnisse klinischer, pathologisch-anatomischer und experimenteller Forschung sind seit vielen Jahren die engen Beziehungen zwischen Hypophyse und Körperwachstum erwiesen. Wenngleich Fälle von Zwergwuchs mit Zerstörung der Hypophyse sowie die Wachstumshemmung bei Tieren nach Vorderlappenexstirpation mit Bestimmtheit den Schluß gestatteten, daß Einschränkung der Hypophysenfunktion zu Zwergwuchs führt, so wurde doch für den Menschen der klassische Beweis zwischen Hypophysenschädigung und Zwergwuchs erst von ERDHEIM (7) erbracht und der von A. PALTAUF beschriebene Zwergtypus, der von HANSEMANN *Nanosomia infantilis* benannt wurde, als hypophysär bedingt erkannt¹⁾.

Der „PALTAUF-Zwerg“ kommt normal groß zur Welt und hört erst in der Kindheit auf zu wachsen. Die Körpergröße und die Körperproportionen entsprechen denen eines Kindes, die Epiphysenfugen bleiben bis ins reife Alter offen, die äußeren Geschlechtsteile sind stark unterentwickelt, die Keimdrüsen erscheinen hypoplastisch und atrophisch, Bart und Körperbehaarung fehlen, die trockene, welk, oft runzelige Haut verrät das höhere Alter. Die Intelligenz ist leidlich gut, höchstens etwas unter dem Durchschnitt [ERDHEIM (7), BIEDL (1), PRIESEL (1)].

Die Hypophyse erscheint bei der *Nanosomia pituitaria*, wie aus den pathologisch-anatomisch untersuchten Fällen hervorgeht, meistens durch einen intrasellaren, seltener extrasellar entwickelten Hypophysengangstumor schwer geschädigt. Im Falle von J. KON (37 jähriger Mann, 127 cm lang) war die Hypophyse von einer intrasellaren, haselnußgroßen, knolligen, kalkhaltigen Geschwulst, die KON für ein Teratom gehalten hat, die aber ERDHEIM (7) mit Recht als einen Hypophysengangstumor deutet, platt gedrückt; in ERDHEIMS (7) Falle (38 jähriger Mann, 142 cm lang) war die Hypophyse durch eine vorwiegend zystische, zum größten Teil regressiv veränderte, streng auf die Sella begrenzte Hypophysengangsgeschwulst stark vergrößert²⁾ und das Gewebe beider Lappen bis auf geringe druckatrophische Reste beschränkt. Im Falle von NONNE (3) (38 jähriger Mann) fand sich ein zum größten Teil verkalktes „Teratom“ (wahrscheinlich gleichfalls ein alter, regressiv veränderter ERDHEIM-Tumor), das den ganzen Türkensattel ausfüllte. Ein im Infundibulum entwickeltes, in die Sella hineinragendes „Teratom“ [von ERDHEIM (7) als Hypophysengangsgeschwulst gedeutet] neben einem völlig atrophischen Rest des Hypophysenvorderlappens fand sich im Falle von BENDA (2) bei einem 38 jährigen männlichen Zwerg. ERDHEIM-Tumoren als Ursache der Hypophysenschädigung dürften

¹⁾ Allerdings herrscht über die Ursache der Wachstumsstörung im PALTAUFs Falle nicht die gleiche Ansicht bei allen Verfassern. von denen z. B. BREUS und KOLISKO sowie STOCADA der Ansicht hinneigen, daß diese Form des Zwergwuchses mit einer Störung der Schilddrüsenfunktion zusammenhänge. eine Ansicht, mit der die Tatsache, daß der „PALTAUF-Zwerg“ eine gute Intelligenz besitzt, im Widerspruch steht.

²⁾ 2 · 1 : 2 · 2 : 1 · 5 cm.

auch in den Fällen von ZÖLLNER (21jähriger Mann, 145 cm lang) und NAZARI (26jähriger Mann, 125 cm lang) vorgelegen haben.

Anderer Art war die Hypophysenveränderung im Falle SIMMONDS (10) bei einem 21jährigen, 110 cm langen, zwerghaften Mann, bei dem der Vorderlappen durch derbes, fibröses Gewebe, offenbar einer Narbe nach embolischer Nekrose ersetzt war, während Marksubstanz und Hinterlappen intakt erschienen.

Einen in der Literatur vereinzelt dastehenden Fall hat jüngst PRIESEL (1) mitgeteilt. Bei einem 91jährigen, zwerghaft gebauten Mann von 132 cm Körperlänge mit ebenmäßigen Proportionen und verschlossenen Epiphysenfugen fand PRIESEL (1) als Ursache der Nanosomie eine Mißbildung der Hypophyse, die im wesentlichen in einem Erhaltenbleiben des Canalis craniopharyngeus mit Verlagerung des Vorderlappens im Keilbeinkörper bestand. Der intrasellare Abschnitt der Hypophyse war in ein dünnwandiges, zystenähnliches Gebilde umgewandelt, welches die Sella und eine unter ihr liegende Höhle im Keilbeinkörper ausfüllte und in dessen Wand eine dünne Lage von Vorderlappenzellen nachweisbar war. Vom Boden der Zyste führte ein dünner, bindegewebiger Strang in den offenen Canalis craniopharyngeus; die Neurohypophyse lag außerhalb der Sella an der Hirnbasis nach unten und hinten vom Chiasma opticum.

Der in der Literatur oft angeführte Fall von HUTCHINSON ist pathologisch-anatomisch zu ungenau untersucht und zu wenig geklärt, als daß er hier berücksichtigt werden könnte. Der gleichfalls oft als hypophysär bezeichnete Zwerg von HUETER (1) gehört als Fall von primordialer Nanosomie mit einer chronischen Tuberkulose im Vorderlappen der Hypophyse als Zufallsbefund nicht hierher.

Größer als die Zahl der pathologisch-anatomisch untersuchten ist die Zahl der klinisch beobachteten Fälle von hypophysärem Zwergwuchs, Fälle, in denen meistens durch Röntgenuntersuchung Ausweitung der Sella turcica und offene Knorpelfugen nachgewiesen wurden.

Aus der Zusammenstellung der nicht allzu zahlreichen pathologisch-anatomisch untersuchten Fälle von Nanosomia pituitaria geht hervor, daß in erster Linie in der Jugend entstandene Tumoren der Hypophyse und zwar in der Regel Hypophysengangsgeschwülste von ERDHEIM die Hypophysenschädigung hervorrufen, in seltenen Fällen jedoch auch andere Prozesse, wie z. B. frühzeitige Zerstörung der Hypophyse durch Embolie [SIMMONDS (10)] oder Entwicklungsstörungen der Hypophyse wie im Falle von PRIESEL (1).

Außer in der Hypophyse finden sich bei der Nanosomia pituitaria stets schwere Veränderungen in den Keimdrüsen. Eigentümlicherweise handelt es sich in den anatomisch-histologisch untersuchten Fällen von hypophysärem Zwergwuchs so gut wie durchwegs um männliche Individuen, so daß über das Verhalten der weiblichen Keimdrüsen bei Nanosomia pituitaria kaum irgendwelche Angaben bestehen dürften.

Die histologischen Veränderungen der Hoden erscheinen nicht gleich. Während in einem Teil der Fälle die Hodenkanälchen spärlicher entwickelt sind und zwischen den verkleinerten Läppchen und zwischen den Kanälchen sich reichliches Bindegewebe befindet, sind in anderen Fällen die Läppchen entsprechend breit und das Zwischengewebe nicht vermehrt, so daß die Kanälchen einander berühren. Die Wand der Hodenkanälchen ist hier wie dort beträchtlich verdickt und zum Teil wenigstens hyalin degeneriert; das Lumen ist mit Ausnahme weniger Kanälchen, die ein offenes Lumen mit 2—3- oder 4reihigem Epithel besitzen, mit Epithelzellen ausgefüllt oder die Kanälchen zeigen über-

haupt keine spezifischen, epithelialen Zellen und erscheinen leer oder verödet. Zwischenzellen sind mit Sicherheit nicht nachweisbar oder nur sehr schwach entwickelt.

In einzelnen Fällen und zwar bei jugendlichen Individuen¹⁾ fanden sich lediglich Zeichen von Hypoplasie der Hoden. Auch im Falle SIMMONDS (10) waren die Hodenkanälchen spärlich entwickelt und lagen in schmalen Läppchen; das Zwischengewebe war reichlich gewuchert, die Kanälchen meist ohne Lichtung, ihre Tunica propria jedoch zart, Zeichen von Atrophie des spermatogenetischen Anteils fehlten. Wohl ausgebildete Zwischenzellen waren nicht nachweisbar.

In der Frage der Entstehung der Hodenatrophie bei hypophysärem Zwergwuchs erscheint es wohl erwiesen, daß diese Veränderung eine Folge der Hypophysenschädigung darstellt, während die in einem Teil der Fälle in den Hoden gefundenen Zeichen von Hypoplasie eine verschiedene Deutung zulassen. So betrachtet STERNBERG (1) die Hypoplasie der Hoden bei Zwergwuchs als einen von der Hypophysenerkrankung unabhängigen Prozeß und als Teilerscheinung eines Infantilismus und faßt die Fälle von NAZARI und SIMMONDS (10) als eine infantilistische Wachstumsstörung auf. Auch PRIESEL (1) glaubt, daß die Hypoplasie der Hoden in der Anlage gegeben sei, zumal auch der Hypophysengangstumor in gewissem Sinne als Ausdruck einer Entwicklungsstörung anzusehen ist.

Trotzdem ist die Vorstellung nicht ganz von der Hand zu weisen, daß der Unterschied in den histologischen Hodenbefunden (reine Hypoplasie, Kombination von Hypoplasie und Atrophie und Atrophie allein) zum Großteil mit dem verschiedenen Alter der Individuen zusammenhängt. Mit dem Einsetzen der Hypophysenschädigung bleiben die Hoden je nach dem Alter des heranreifenden Individuums auf verschiedener Stufe der Entwicklung stehen und werden dann mit zunehmendem Alter des Individuums bzw. der Hypophysenveränderung mehr und mehr atrophisch. Während bei den 20 bzw. 21jährigen Zwergen von NAZARI und SIMMONDS (10) die Hoden nur hypoplastisch erscheinen, finden sich bei den älteren Zwergen von BENDA (2), KON und ERDHEIM (7) im Alter von 37 bis 38 Jahren neben Zeichen von Hypoplasie bereits starke atrophische Veränderungen, die den höchsten Grad bei PRIESEL (1) 91jährigem Zwerg erreichen.

Von den übrigen endokrinen Organen zeigt (soweit morphologische Befunde überhaupt vorliegen) die Schilddrüse histologisch vielfach atrophische

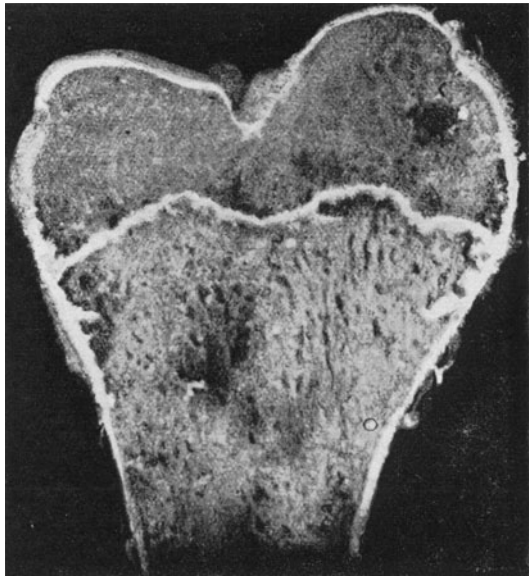


Abb. 65. Frontale Sägefläche des unteren Femur eines 38jährigen Mannes bei Nanosomia pituitaria. (Fall von ERDHEIM.)

¹⁾ In den Fällen von NAZARI und SIMMONDS (10).

Veränderungen, die Nebennieren in der Regel auffallende Kleinheit, jedoch meist keine histologischen Abweichungen von der Norm, die Epithelkörperchen keinen besonderen Befund oder wie im Falle von PRIESEL (1) Zeichen von Hyperplasie.

Das Skelett erweckt makroskopisch infolge der Kleinheit der Knochen und der offenen Epiphysenfugen den Eindruck, als wäre es, wie ERDHEIM sagt, in seinem infantilen Zustand regungslos erstarrt (Abb. 65). Mikroskopisch finden sich jedoch wesentliche Unterschiede gegenüber dem Knochensystem eines Kindes. Der Hauptunterschied besteht darin, daß beim Kinde die endochondrale Ossifikation in reger Weise vor sich geht, beim hypophysären Zwerg jedoch ganz oder fast ganz still steht, wobei die Spongiosa gegen den Knorpel

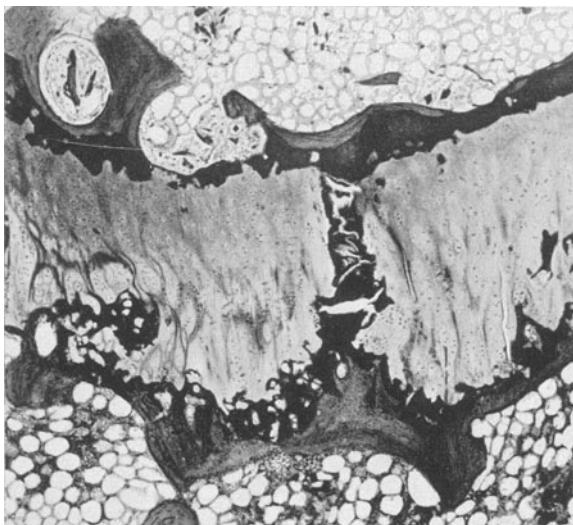


Abb. 66. Die knorpelige Trochanterfuge eines 38 jährigen Mannes mit Nanosomia pituitaria. (Fall von ERDHEIM.)

durch ein kontinuierliches Knochenplättchen abgeschlossen erscheint [ERDHEIM (7)] (Abb. 66).

Beim PALTAUFschen Zwerg fehlt infolge des Hypophysenausfalls der Anreiz zur Knorpelwucherung und darum wächst der Knochen nicht, es fehlt der Anreiz zum vaskulären Knorpelabbau und zum Knochenanbau und darum kann die Knorpelfuge nicht verschwinden [ERDHEIM (7)]. Der Grad der pituitären Nanosomie hängt vor allem vom Zeitpunkt des Eintrittes der Hypophysenschädigung und ihrer Schwere ab. Je weiter der Beginn der Erkrankung in die Ent-

wicklungsperiode des Individuum zurückreicht, desto hochgradiger wird der Zwergwuchs. Nach dem Zeitpunkt, in dem die Erkrankung einsetzt, unterscheidet ERDHEIM (7) eine Nanosomia pituitaria congenita (in Erwägung der Möglichkeit, daß ein Hypophysengangstumor schon beim Fötus zur Entwicklung kommen kann), ferner eine Nanosomia pituitaria infantilis und endlich eine Nanosomia pituitaria tarda, die namentlich als Teilerscheinung der Dystrophia adiposogenitalis beobachtet wird.

Was den Grad der Hypophysenschädigung betrifft, so wird nach ERDHEIM (7) bei geringer Läsion das Längenwachstum nicht ganz aufhören, es wird bloß verlangsamt sein, die Knochenkerne werden — wenngleich verspätet — so dennoch auftreten, der Fugenschluß wird nicht ganz ausbleiben, sondern gleichfalls nur verspätet erfolgen¹⁾.

Zum hypophysären Zwergwuchs kann Fettsucht hinzutreten und das volle Bild des FRÖHLICHschen Typus zustande kommen. Einen solchen Fall beschreibt BARTELS bei einem 21 jährigen Manne, der sich bis zum 14. Lebensjahr normal entwickelt hat, worauf er im Wachstum stehen blieb und an all-

¹⁾ Wie im Falle von PRIESEL (1).

gemeiner Fettsucht erkrankte. Die Geschlechtsteile waren infantil, die Körperbehaarung sehr dürrtig. An Stelle des Infundibulums fand sich ein kirschkerngroßer Hypophysengangstumor. Auch in den Fällen von NAZARI, ZÖLLNER und UHTHOFF war die Wachstumshemmung mit Fettsucht vergesellschaftet. Nach ERDHEIM lädiert in solchen Fällen der Tumor nicht nur den Vorderlappen der Hypophyse, sondern auch die Zwischenhirnbasis, welches letztgenanntes Moment erst die Fettsucht zur Folge hat. Andererseits wäre zu erwägen, ob beim PALTauf-Zwerg die zu Kachexie führende Vorderlappenschädigung dem Zustandekommen der Fettsucht in der Regel nicht dermaßen entgegenwirkt, daß in den meisten Fällen das volle Bild des Typus FRÖHLICH nicht zur Entwicklung kommen kann.

Einen eigentümlichen Fall von Nanosomia, dessen Zuteilung zu einer der bekannten Zwergwuchsformen auf große Schwierigkeiten stößt, der aber wegen der Beteiligung der Hypophyse erwähnt werden soll, beschrieb E. J. KRAUS (7). Bei einem weiblichen 121 cm langen, idiotischen Zwerg mit hochgradiger Fettsucht fand sich neben Hypoplasie der rechten Großhirnhemisphäre, Mikrogryrie der rechten Insula REILI und Bildungsanomalien verschiedener Gehirnwindungen eine hochgradige Hypoplasie der Hypophyse (0,16 g), von der ganz besonders der nur mikroskopisch deutlich erkennbare Hinterlappen betroffen war. Der Vorderlappen zeigte in erster Linie eine auffallende Armut an eosinophilen Zellen sowie ein kleines basophiles Adenom. Das Skelett war proportioniert gebaut und zeigte durchwegs verknöcherte Epiphysenfugen. Die Ursache des Zwergwuchses erblickt E. J. KRAUS (7) in der Veränderung der Hypophyse und zwar in dem Mangel an wachstumsfördernden eosinophilen Zellen, durch den allerdings nur der erste Akt der endochondralen Ossifikation, nämlich die Knorpelwucherung, zum Stillstand gekommen ist, während Knorpelabbau und Knochenanbau so weit normal verliefen, daß der Verschluß der Epiphysenfugen doch noch erfolgen konnte. Da es sich in diesem Falle um ein idiotisches Individuum mit verschiedenen Entwicklungsstörungen des Gehirns gehandelt hat, kommt außer der hypophysären Entstehung der Nanosomie auch noch die Möglichkeit eines dyszerebralen Zwergwuchses im Sinne von RÖSSLE in Betracht.

Was die Pathogenese der Nanosomia pituitaria anbelangt, so steht es wohl fest, daß es der Ausfall des Vorderlappens ist, der in der Wachstumsperiode zu der Erkrankung Anlaß gibt. In diesem Sinne sprechen nicht nur die pathologisch-anatomischen Befunde beim Menschen, sondern auch der Tierversuch, mittels dessen es z. B. bei jungen Hunden gelingt, durch Exstirpation des Vorderlappens oder größerer Teile desselben eine deutliche Wachstumshemmung mit Erhaltenbleiben der Epiphysenfugen zu erzeugen. — Eine andere Frage ist es, welche Zellart es ist, deren Fortfall die Wachstumsstörung hervorruft: und da erscheint es nicht unwahrscheinlich, daß es die eosinophilen Zellen sind, dieselben, deren abnorm gesteigerte Tätigkeit zu Akromegalie und Riesenwuchs führt. — Gleich der Wachstumsstörung ist auch die Keimdrüsenveränderung beim hypophysären Zwerg auf den Ausfall des Vorderlappens zu beziehen, wofür ja unter anderem auch die Tatsache spricht, daß bei der hypophysären Kachexie, die bekanntermaßen ebenfalls mit Keimdrüsenchwund einhergeht, oft ausschließlich auf den Vorderlappen der Hypophyse beschränkte Prozesse (wie z. B. narbige Verödung nach embolischer Nekrose usw.) nachweisbar sind. Für die Annahme einer Vorderlappenschädigung als Ursache der Genitalstörung beim hypophysären Zwergwuchs spricht endlich auch der Tierversuch.

Hypophysäre Kachexie (Simmondsche Krankheit) und multiple Blutdrüsenklerose von FALTA.

Die Simmondsche Krankheit ist gekennzeichnet durch chronische Kachexie, greisenhaftes Aussehen, Runzelung des Gesichts, Trockenheit der Haut, Zahnausfall, Schwinden der Menses, Verlust der Achsel- und Schamhaare und auffallende Verkleinerung der inneren Organe (Splanchnomikrie). Dazu gesellen sich psychische Veränderungen, die sich in Apathie, Versagen jeglicher geistiger Regsamkeit, Somnolenz, Verwirrtheit, Halluzinationen, Delirien, Schwindel,

Ohnmachts- und Krampfanfällen äußern (JAKOB). An der Kachexie oder an interkurrenten Krankheiten gehen die Patienten, die in den meisten Fällen weiblichen Geschlechtes sind, zugrunde (Abb. 67).



Abb. 67. 42jährige Frau mit hypophysärer Kachexie. (Nach ZONDEK.)

Das pathologisch-anatomische Substrat der Simmondschen Krankheit besteht in einer Zerstörung der Hypophyse bzw. ihres Vorderlappens durch die verschiedenartigsten Prozesse. Von SIMMONDS (2, 10) selber wurde in 4 Fällen hypophysärer Kachexie eine fibröse Verödung des Vorderlappens gefunden, während der Hinterlappen entweder normal war oder höchstens verkleinert erschien. In einem Fall von SIMMONDS (2) war anscheinend die ganze Hypophyse in zell- und elastinarmes Bindegewebe umgewandelt, das neben einzelnen Zellzügen und Zellnestern nur noch einige kleine Zysten enthielt. Größe und Gewicht der Hypophysen war meist deutlich vermindert. Sämtliche Fälle betrafen Frauen im Alter von 35–46 Jahren. Da in den meisten dieser Fälle die Erkrankung im Anschluß an Schwangerschaft oder Kindbettfieber begann und bei Puerperalprozessen Infarkte im Vorderlappen der Hypophyse nicht selten vorkommen, schloß SIMMONDS (2, 10) mit Recht, daß in seinen Fällen

die Veränderung der Hypophyse ein Ausheilungs- und Narbenstadium nach embolischer Nekrose darstellt.

Einen Fall, der der Simmondschen Krankheit entspricht, beschreibt MARESCHE bei einer 33jährigen Frau, die 4 Wochen nach der Entbindung an Kopfschmerz, Milchversiegung, Haarausfall, Aufhören der Menses erkrankt war. Die Hypophyse zeigte einen flachen, derben, grauweißlichen Vorderlappen, während der Hinterlappen unverändert war. Histologisch erschien der Vorderlappen entsprechend verändert, wie es SIMMONDS (2, 10) für seine Fälle angibt. Für die gleiche Entstehung spricht das Auftreten der Krankheit kurz nach einer Entbindung. — Gleichfalls nach einer Geburt hatte sich die Erkrankung in zwei von JAKOB in

jüngster Zeit mitgeteilten Fällen entwickelt. In dem 1. Falle von JAKOB, der eine 45jährige Frau mit familiärer tuberkulöser Belastung betraf und in dem sich die Erkrankung an die letzte (siebente) Geburt angeschlossen hatte, bestand die Hypophysenveränderung in einer hochgradigen Atrophie des sehr narbig veränderten Vorderlappens bei zum großen Teil unveränderter Marksubstanz und Gliavermehrung im Hinterlappen. Im 2. Falle von JAKOB war der Vorderlappen der 0,4 g schweren Hypophyse bis auf kümmerliche Reste von Parenchym in bindegewebiges Gewebe umgewandelt, die Hypophysenkapsel stark verdickt, die Marksubstanz trotz partieller Fibrose doch noch weite Strecken erhalten und der Hinterlappen auffallend durch Gliakern- und Faserreichtum. Die Frau, die 41 Jahre alt war, hatte 9 mal geboren; nach der 7. Geburt wurde sie recht elend und die Menses kamen nicht wieder. Nichtsdestoweniger hatte die Frau noch 2 Geburten durchgemacht. Erst nach 5jähriger Pause traten dann wiederum einmal Menses auf.

Im Falle von E. FRÄNKEL handelte es sich um eine hypophysäre Kachexie bei einer 45jährigen Frau, bei der die Sektion eine flache, bindegewebige Masse anstatt des Vorderlappens bei normalem Hinterlappen und 0,15 g Hypophysengewicht ergab. Die Ursache der Vorderlappenverödung war in diesem Fall nicht festzustellen. — Bei einer 50jährigen Frau, die seit einer im Alter von 24 Jahren überstandenen Lungenentzündung amenorrhöisch und leidend war, fand FAHR (1) in der makroskopisch kaum veränderten Hypophyse den Vorderlappen in lockeres, kernarmes, von Blutungen und Kalkherden durchsetztes Bindegewebe, das weitmaschige, endothellose Hohlräume einschloß, umgewandelt.

SCHLAGENHAUFER (2) sah bei einer 27jährigen Frau mit hypophysärer Kachexie eine haselnußgroße, derbe Geschwulst der Hypophyse, die sich histologisch als chronische Tuberkulose erwies. Je einen Fall bedingt durch ein Gumma der Hypophyse bzw. des Hypophysenstiels beschreibt SCHÄFER und JAFFÉ¹⁾. In SCHÄFERS Falle waren bloß die vordersten Teile des drüsigen Anteils verschont geblieben. Lues als Ursache bei der Simmondschen Krankheit erwähnt auch REINHARD (2).

Zerstörung der Hypophyse durch Tumoren als Ursache der Simmondschen Krankheit wird von SIMMONDS (10) selber erwähnt in 2 Fällen, und zwar bei einem 58jährigen Mann und einem 9jährigen Mädchen, beide mit basophilem Adenom der Hypophyse. Im Falle von BUDEDE war die Hypophyse des 28jährigen Weibes durch eine bösartige epitheliale Geschwulst, im Falle von KEILMANN, der ein 20jähriges Weib betraf, durch eine gänseeigroße, zystische Hypophysengangsgeschwulst, die zum kleinen Teil intrasellar, zum größeren Teil extrasellar entwickelt war, zerstört. — Eine zystisch-papilläre Hypophysengangsgeschwulst im Bereich des Infundibulums als Ursache hypophysärer Kachexie bei einem 44jährigen Mann beschreiben HÖSSLINGER und STRICKER.

Eine zystische Hypophysengangsgeschwulst mit vollständiger Zerstörung des Vorderlappens und schwerer Kompression der Neurohypophyse beschreibt als Ursache der Kachexie JEDLIČKA bei einem 31jährigen Manne. Bei einem 32jährigen Manne mit äußerster Kachexie und Progerie fand JEDLIČKA ein „Hauptzellenkarzinom“, das unter schwerer Zerstörung in Pons und Medulla oblongata eingewachsen war.

Eine große Kolloidzyste der Marksubstanz, die Vorder- und Hinterlappen vollständig trennte, gibt KIYONO als Ursache einer mit Störung des Salzstoffwechsels einhergehenden Simmondschen Kachexie bei einem 28jährigen Manne an.

¹⁾ Im Falle von JAFFÉ wurde die Hypophyse histologisch nicht untersucht.

Eine alte, abgekapselte Blutung, die den Vorderlappen einschließlich der Marksubstanz fast vollständig zerstört hatte, fanden als seltene Veränderung HIRSCH und BERBERICH bei einer 57jährigen in der Jugend syphilitisch infizierten Frau mit deutlicher hypophysärer Kachexie. REINHARDT (2) führt einen Fall von hypophysärer Kachexie, in dem die Erkrankung im Anschluß an eine Schädelbasisfraktur aufgetreten war, auf eine durch das Trauma entstandene Schädigung der Hypophyse zurück.

Außer der Hypophysenveränderung ergibt die Sektion, wie bereits erwähnt, eine auffallende Kleinheit der meisten Organe. Als besonders verkleinert werden genannt Leber, Milz, Pankreas, Schilddrüse, Nebennieren, Keimdrüsen. Histologisch zeigen die verkleinerten Organe entweder ein normales Bild oder mehr oder weniger starke Atrophie mit oder ohne Verdickung des interstitiellen Bindegewebes. Namentlich die Schilddrüse wird als nicht selten als fibrös-atrophisch oder sklerotisch bezeichnet. Die Ovarien zeigen Schwund der Primordialfollikel und keine Follikelreifung, die Hoden Aufhören der Spermatogenese, hyaline Degeneration der Kanälchenwand, ja selbst völlige fibrös-hyaline Verödung der Samenkanälchen.

In 2 Fällen von hypophysärer Kachexie liegen histologische Gehirnbefunde vor (JAKOB). In dem einen Fall fand der Autor allgemeine protoplasmatische Gliawucherung und eine diffuse uncharakteristische Ganglienzellveränderung bei Fehlen von Ganglienzellverfettung, von senilen Drusen und besonderen Fibrillenveränderungen. In dem 2. Falle fand sich gleichfalls eine diffuse uncharakteristische, vornehmlich mit Blähung der Zellkerne und Verwaschenheit der Protoplasmastrukturen einhergehende Ganglienzellerkrankung, sowie diffuse, protoplasmatische Gliawucherung in allen grauen Gebieten und viele Verödungsherde vornehmlich in der 3. Rindenschicht, seltener in der 5. sowie im Ammonshorn und endlich Einlagerung eigenartiger korpuskulärer Elemente in der Großhirnrinde. Besonders schwere Ganglienzellerkrankung zeigte nur das Dentatum und die untere Olive.

Daß diese Veränderungen keine verwandtschaftliche Beziehung zu den für den senilen Involutionsprozeß des Gehirns charakteristischen Veränderungen aufweisen, wird von JAKOB besonders hervorgehoben und als Ursache der Gehirnveränderung die Hypophysenerkrankung und die pluriglanduläre Stoffwechselstörung angenommen.

Wie aus dem Vorstehenden erhellt, führt weitgehende Zerstörung des Vorderlappens der Hypophyse zu Kachexie, wobei es auffällt, daß die Erkrankung in erster Linie bei Erwachsenen auftritt, während ein entsprechender Prozeß im Kindesalter ungemein selten zu beobachten ist. Um einen solchen dürfte es sich in den leider pathologisch-anatomisch nur mangelhaft bzw. gar nicht untersuchten Fällen von HASTINGS GILFORD, HUTCHINSON und VARIOT und PIRONNEAU gehandelt haben. In diesen Fällen hat sich die Erkrankung, die HASTINGS GILFORD Progeria genannt hat, in Zwergwuchs, starker Abmagerung, mangelnder Kopf- und Körperbehaarung, Trockenheit der Haut, Adlernase infolge mangelnder Kieferentwicklung und Genitalhypoplasie geäußert.

Auffallend erscheint ferner bei der Simmondschen Krankheit das sehr starke Überwiegen des weiblichen Geschlechtes, das nur zum Teil durch die im Puerperium bzw. bei puerperalen Infektionen erhöhte Disposition zu embolischen Prozessen in der Hypophyse erklärt werden kann.

Die Simmondsche Krankheit gibt einen wertvollen Aufschluß über die normalen Funktionen der Hypophyse, insbesondere ihres Vorderlappens. Sie

beweist vor allem die große Bedeutung der normalen Vorderlappentätigkeit für den morphologischen und funktionellen Zustand des Genitalapparates, namentlich der Keimdrüsen, sowie für die Behaarung des Körpers. Denn da es sich in einem Großteil der Fälle von Simmondscher Krankheit um einen reinen Vorderlappenausfall handelt, so müssen die Veränderungen der Keimdrüsen und des Haarkleides Folgen der fehlenden Vorderlappentätigkeit sein. Daß an dem Schwunde der Achsel- und Schamhaare bei der hypophysären Kachexie der Hypophysenausfall und nicht die sekundär sich einstellende Keimdrüsenatrophie Schuld ist, geht aus der Tatsache hervor, daß Spätkastraten, z. B. wegen Genitalleiden kastrierte Frauen, die Achsel- und Schamhaare behalten. Anders dürfte es beim männlichen Geschlecht sein, bei dem ein Teil des Haarkleides z. B. die Behaarung der Oberlippe und der angrenzenden Wange, der Linea alba sowie überhaupt das, was den männlichen Behaarungstypus bedingt (nach OLIVET), ein geschlechtsspezifisches Merkmal ist und vor allem von der Funktion der Keimdrüsen abhängig erscheint.

Eine seit dem Bekanntwerden der Simmondschen Krankheit mehrfach diskutierte Frage ist die nach den Beziehungen dieser zur pluriglandulären Insuffizienz bzw. der Faltaschen Blutdrüsensklerose. Den Begriff der „Insuffisance pluriglandulaire“ haben CLAUDE und GOUGEROT auf Grund klinischer und einiger pathologisch-anatomischer Befunde aufgestellt, ausgehend von der Tatsache, daß bei endokrinen Erkrankungen vielfach Symptome bestehen, die auf ein Ergriffensein mehrerer endokriner Drüsen hinweisen. Der Umstand, daß die französischen Forscher unter diesen Krankheitsbegriffen auch Fälle einreihen, deren Stellung als echte pluriglanduläre Erkrankung unsicher ist, und die „Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne“ überhaupt kein festumschriebenes Krankheitsbild darstellt, veranlaßte FALTA, unter dem Namen „multiple Blutdrüsensklerose“ nur die Fälle zusammenzufassen, in denen eine primäre und gleichzeitige Erkrankung mehrerer endokriner Drüsen vorliegt; und zwar handelt es sich hier um Fälle mit sklerotischer Atrophie vornehmlich der Schilddrüse, der Keimdrüsen, der Hypophyse und Nebennieren, bedingt durch einen wahrscheinlich infektiösen Prozeß.

Den Veränderungen im Blutdrüsensystem entsprechend zeigen die Kranken Zeichen von Hypothyreose, Späteunuchoidismus, hypophysäre Insuffizienz und Morbus Addisoni. Besonders wird von FALTA die sich unaufhaltsam zu hohen Graden entwickelnde Kachexie der Kranken hervorgehoben.

Unter den von FALTA der Literatur entnommenen und zur Blutdrüsensklerose gezählten Fällen mit autoptischem Befund befinden sich nun auch solche, die mit der Simmondschen Krankheit als übereinstimmend angesehen werden müssen; so der Fall von PONFICK (1) mit schwieriger Verödung des Vorderlappens bei erhaltenem Hinterlappen, der Fall von SAINTON und RATHERY, wo ein bösartiger, zystisch degenerierter Tumor in der Hypophyse gefunden wurde, und andere. Ebenso wenig unterscheiden sich von der Simmondschen Krankheit die Fälle von pluriglandulärer Insuffizienz, wie sie MARESCH sowie HIRSCH und BERBERICH beschreiben¹⁾. In einem Falle von ZONDEK hatte sich die hypophysäre Kachexie aus einer durch eine Hypophysengeschwulst bedingten Dystrophie entwickelt.

In dem histologisch genau untersuchten Fall von multipler Blutdrüsensklerose, über den VEIT berichtet, waren durch Atrophie mit nachfolgender Bindegewebswucherung am stärksten verändert die Hypophyse (und zwar die Marksubstanz, der Hinterlappen und Stiel, während der Vorderlappen durch

¹⁾ Wegen ihrer unzweifelhaften Zugehörigkeit zum Krankheitsbild der hypophysären Kachexie wurden diese Fälle schon im vorigen Abschnitt behandelt.

das Fehlen der chromophilen Zellen auffiel), ferner die Hoden, Nebennieren, Schilddrüse und Epithelkörperchen.

Der Fall von LINDEMANN weicht pathologisch-anatomisch von der multiplen Blutdrüsenklerose insofern ab, als diesem Falle eine einfache Atrophie multipler Blutdrüsen zugrunde liegt.

Was die Beziehungen der Simmondschen Krankheit zur multiplen Blutdrüsenklerose von FALTA bzw. multiplen Blutdrüsenatrophie von LINDEMANN anbelangt, so ist es oft nicht möglich, eine scharfe Grenze zwischen diesen und jener zu ziehen. SIMMONDS selber gibt die nahe Verwandtschaft zwischen multipler Blutdrüsenklerose und hypophysärer Kachexie zu. Sicherlich gehören alle Fälle, in denen die primäre Veränderung einzig und allein in der Hypophyse sitzt und die Veränderung der übrigen Blutdrüsen sekundärer Natur ist, ins Gebiet der Simmondschen Krankheit, was mit Sicherheit für die Fälle, in denen in der Hypophyse ein Tumor, Tuberkulose, narbige Verödung nach embolischer Nekrose, ein altes Hämatom od. dgl. gefunden wird, angenommen werden kann. Schwer kann die Unterscheidung zwischen primärem Hypophysenprozeß mit folgender Veränderung der übrigen Blutdrüsen einerseits und zwischen primär multipler und gleichzeitiger Erkrankung des ganzen Blutdrüsen-systems andererseits in denjenigen Fällen werden, in denen die Hypophyse (wie z. B. bei einem atrophischen oder sklerosierenden Prozeß) ebenso verändert erscheint wie die übrigen Blutdrüsen. In diesem Fall wird es kaum mit Sicherheit zu entscheiden sein, ob die Veränderung der Hypophyse wie bei der Simmondschen Krankheit das ursprüngliche, primäre Leiden, das erst sekundär zur Atrophie der anderen endokrinen Organe geführt hat, darstellt, oder ob die Veränderung der Hypophyse der Veränderung der anderen Blutdrüsen als Teilerscheinung einer vom Beginn an multiplen Blutdrüsenaffektion koordiniert ist.

Nur wenn der Beweis erbracht werden kann, daß die pathologisch veränderten Blutdrüsen primär multipel, gleichartig und gleichzeitig erkrankt sind, liegt eine echte pluriglanduläre Erkrankung im Sinne der multiplen Blutdrüsenklerose oder Blutdrüsenatrophie vor, sitzt jedoch die primäre Veränderung in der Hypophyse und erscheinen die übrigen Blutdrüsen erst durch den Hypophysenausfall zur Atrophie und Sklerosierung gebracht, dann entspricht der Prozeß dem Begriff der Simmondschen Krankheit.

Dystrophia adiposogenitalis (BARTELS). Hypophysäre Dystrophie, Typus FRÖHLICH.

Die Dystrophia adiposogenitalis ist ein Krankheitsbild, das in seinen wesentlichsten Zügen durch Fettsucht mit Anhäufung des Fettes an bestimmten Körperstellen wie bei Eunuchen, durch Atrophie der Keimdrüsen, Rückbildung des Genitales und der sekundären Geschlechtsmerkmale und Trägheit des gesamten Stoffwechsels charakterisiert ist. Kopfschmerzen, Erbrechen, Augensymptome, Veränderungen in Temperatur, Puls und Blutbild, psychische Störungen und in vielen Fällen Polyurie vervollständigen das Krankheitsbild (Abb. 68).

Erkrankung in der Jugend vor Abschluß des Knochenwachstums und vor Erreichung der Geschlechtsreife hat Wachstumshemmung und Stehenbleiben des Geschlechtsapparates auf kindlicher Stufe sowie Ausbleiben der sekundären Geschlechtsmerkmale zur Folge (Abb. 69 und 70).

Das Leiden ist an kein bestimmtes Alter gebunden, doch stammen die meisten Beobachtungen aus den mittleren Lebensjahrzehnten, wobei Frauen etwas häufiger erkranken als Männer.

Den pathologisch-anatomischen Veränderungen, die zur Dystrophia adiposogenitalis führen, gemeinsam ist ihre Lokalisation im Hypophysen-Zwischenhirn-System, sehr verschieden dagegen ist deren Art, Ursprung, Topographie und Ausdehnung.

Am häufigsten finden sich als Ursache der Dystrophia adiposogenitalis Tumoren der Hypophyse, die entweder nur die Hypophyse oder neben dieser auch noch den Boden des 3. Ventrikels, ja selbst weitere Teile des Gehirns in verschiedenem Grade schädigen. Meistens sind es Adenome¹⁾ und ebenso

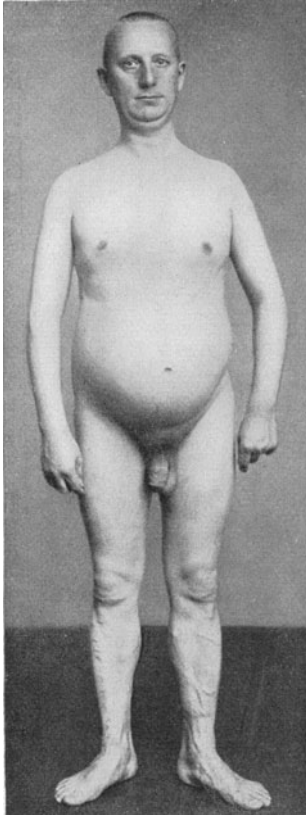


Abb. 68. 41jähriger Mann mit Dystrophia adiposogenitalis. (Nach ZONDEK.)

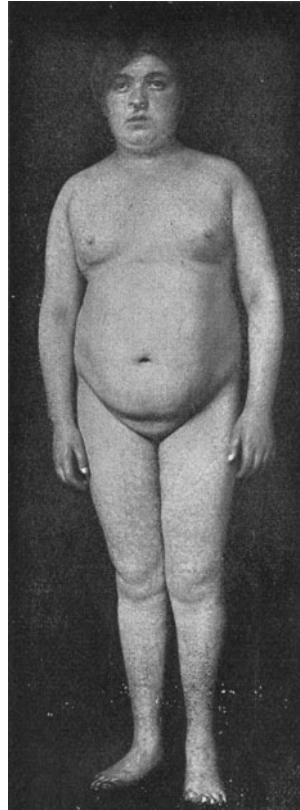


Abb. 69. 16jähriges Mädchen von 145 cm Körperlänge mit Dystrophia adiposogenitalis. (Nach FALTA.)

häufig — wenn nicht noch häufiger — Hypophysengangsgeschwülste, diese sowohl mit intrasellarem als auch extrasellarem Ursprung. In der älteren Literatur finden sich häufig Angaben über Sarkome der Hypophyse bei Dystrophia adiposogenitalis, doch dürfte es sich hierbei meistens um unreife Adenome der Hypophyse gehandelt haben.

Einen nicht seltenen Befund bilden bei der Dystrophie zum Teil bei unveränderter Hypophyse Tumoren des Gehirns (meist Gliome) mit Schädigung

¹⁾ Hauptzellenadenome, basophile, eosinophile (in Fällen von Dystrophie bei Akromegalen), gemischtzellige Adenome, psammöse Adenome und unreife Adenome.)

oder Zerstörung des Bodens des 3. Ventrikels [BAYERTAL, NONNE (2), SÄNGER, WEYGANDT (2), NONNE-HIRSCH u. a.]. Seltener findet sich ausschließlich ein chronischer Hydrocephalus internus mit oder ohne Kompression der Hypophyse [ERDHEIM (2), MARINESCU-GOLDSTEIN, STUMPF (2), SCHULTZ (1, 2)].

Seltene Befunde bei *Dystrophia adiposogenitalis* sind Hämangiome im Vorderlappen [je ein Fall von HEUSER und GOTTLIEB (2)], ein verkalktes Teratom der Hypophyse, ein Gliom der Neurohypophyse [NONNE (2)], eine haselnußgroße Zyste der Marksubstanz (FALTA), eine zum Teil mit Psammomkörnern erfüllte mehrkammerige Zyste im Vorderlappen bei winzigem Hinterlappen [GOTTLIEB (2)], eine Melanometastase in der Hypophyse und Atrophie des Vorderlappens (FLECKSEDER), ein Durapsammom der Hypophysengegend mit vollständiger Zerstörung der Hypophyse [GOTTLIEB (2)], ein Durafibrom mit Kompression der Hypophyse [ASKANAZY (2)].

Mit der Frage, wieweit die bei Frauen mit Brustdrüsenkrebs oft vorhandene Fettsucht auf die bei dieser Erkrankung nicht selten in der Hypophyse vorkommenden Metastasen zurückzuführen sei, befaßt sich in einer jüngst erschienenen Arbeit KIYONO und gelangt hierbei auf Grund eigener Untersuchungen zu einem ablehnenden Standpunkt.

Nicht nur Blastome der Hypophyse und der Hypophysengegend, sondern auch andere pathologische Veränderungen werden zur Ursache der Dystrophie. So fand bei hypophysärer Fettsucht O. MEYER Druckatrophie der Hypophyse durch ein in die Sella durchgebrochenes Keilbeinempyem, REVERCHON, DELATER und WORMS ein altes zystisches Hämatom der Hypophyse, JAFFÉ Narben nach syphilitischer interstitieller Hypophysitis und Perihypophysitis beider Lappen, VAN VALKENBURG Tuberkulose des Infundibulums, E. J. KRAUS (17) vollständige Zerstörung des Bodens des 3. Ventrikels durch chronische Tuberkulose neben frischen Tuberkeln in beiden Lappen der Hypophyse und im Hypophysenstiel. Bei einem weiblichen idiotischen Zwerg mit Fettsucht beschreibt E. J. KRAUS (7) eine 0,16 g schwere Hypophyse mit einem winzigen, nur mikroskopisch erkennbaren Hinterlappen sowie eine hochgradige Verarmung

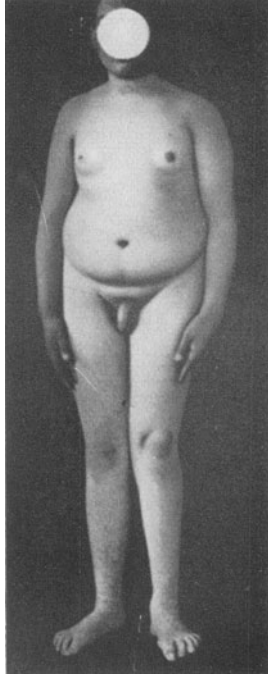


Abb. 70. 17-jähriger Knabe mit *Dystrophia adiposogenitalis*. (Nach einem Diapositiv der Firma Dümler in Wien.)

an Eosinophilen und ein basophiles Adenom in dem gleichfalls verkleinerten Vorderlappen. Eine sehr kleine Hypophyse mit Atrophie des Vorderlappens, Schwund der chromophilen Zellen und sehr stark kolloidhaltigen Zysten in der Marksubstanz fand HUETER (2), eine Gliose des Hinterlappens mit Vergrößerung desselben, Kompression des Vorderlappens und Endarteriitis der Hypophyse MORGENSTERN.

Nicht gar so selten sind die Fälle, in denen die hypophysäre Fettsucht im Anschluß an Kopftraumen (Schädelbasisfraktur, Kometio, Kopfschuß) zur Entwicklung gelangt. Bekannt ist der Fall von MADELUNG, in dem bei einem 6-jährigen Mädchen nach einem Schuß in die Hypophysengegend Fettsucht aufgetreten war. Einen Sektionsbefund bei einem 13-jährigen Knaben mit Dystrophie nach Kopfschuß teilen MARAÑON und PINTOS mit, die an Stelle der Neurohypophyse und des Hypophysenstiels eine bindegewebige Wucherung,

durch welche der Vorderlappen fast ganz vom Gehirn abgeschnitten war, feststellen konnten. — In dem oben angeführten Falle von REVERCHON, DELATER und WORMS konnte das in der Hypophyse nachgewiesene Hämatom gleichfalls auf ein Kopftrauma zurückgeführt werden.

Von den meisten Fällen von hypophysärer Fettsucht nach Kopftrauma sind keine autoptischen Befunde vorhanden [Fälle von HENDRY, GOLDSTEIN (2), SCHÜNEMANN].

Ob in dem Falle von VERRON mit Dystrophie und Diabetes mellitus bei einem 50jährigen Manne, der 8 Wochen vor dem Tode von einem Gerüst gestürzt war, die Dystrophie nur auf die bei der Sektion gefundene (offenbar traumatische) Nekrose des Hypophysenstiels zurückzuführen ist, erscheint zweifelhaft, da der Vorderlappen durch besondere Kleinheit und Mangel an basophilen Zellen ausgezeichnet war und der Beweis fehlt, daß die Dystrophie nicht schon vor dem Trauma bestanden hat.

Auf Lues, namentlich die angeborene, als häufige Ursache der Dystrophie wies auf Grund zahlreicher klinischer Beobachtungen vor allem NONNE (4) hin. Über Fälle, wo hypophysäre Fettsucht im Anschluß an Encephalitis lethargica offenbar infolge Schädigung des Zwischenhirns entstanden war, berichten STIEFLER und LIVET.

Was die Schädigung der Hypophyse selbst durch die verschiedenartigen Prozesse bei der Dystrophia adiposogenitalis anbelangt, so ergibt eine genaue Durchsicht der Literatur [K. GOTTLIEB (1)], daß in einer stattlichen Zahl der Fälle beide Lappen der Hypophyse zerstört waren, während in einer weiteren Reihe von Fällen nur der Vorderlappen bei mehr oder weniger unverändertem Hinterlappen in verschiedener Ausdehnung zugrunde gegangen war. Häufig sind beide Teile der Hypophyse, Vorder- und Hinterlappen, von dem krankhaften Prozeß betroffen, ohne jedoch gänzlich zerstört zu sein. Fälle von Dystrophie mit Zerstörung des Hinterlappens allein bei unversehrttem Vorderlappen und Zwischenhirn sind, wie GOTTLIEB (1) und E. J. KRAUS (17) hervorheben, bisher kaum beobachtet.

Im Gegensatz zu diesen Fällen stehen solche, in denen die Hypophyse unverändert oder höchstens abgeplattet, mikroskopisch aber normal befunden wird und die pathologischen Veränderungen ausschließlich im Bereich des Zwischenhirnes liegen.

Bei den nahen örtlichen Beziehungen zwischen Hypophyse und Hirnbasis ist es jedoch begreiflich, daß in sehr vielen Fällen beide Teile betroffen werden, wenn in einem von ihnen ein raumbeengender oder destruierender Prozeß zur Entwicklung gelangt.

Die Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis.

Die Anschauungen über die Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis haben im Laufe der Jahre manche Wandlung erfahren, ohne daß bisher unter den Autoren eine Einigung in dieser Frage erzielt worden wäre. Der Ansicht FRÖHLICHs, daß das von ihm beschriebene Krankheitsbild die Folge der Hypofunktion des Vorderlappens der Hypophyse ist, wurde bereits 3 Jahre nach Vorstellung des ersten Falles durch FRÖHLICH von ERDHEIM (2) entgegengetreten, der in einem Druck auf ein unbekanntes trophisches Zentrum in der Gegend des Infundibulums die Ursache der Dystrophie erblickt hat. B. FISCHER (3, 5) hält die Schädigung des nervösen Teiles der Hypophyse, des Hinterlappens und des Infundibulums für die Ursache der Dystrophie, welcher Anschauung

sich auch STUMPF (2) insoferne anschließt, als er die Kompression des Infundibulums und Hinterlappens für die Entstehung der hypophysären Fettsucht bei chronischem Hydrozephalus verantwortlich macht. Auf Funktionsverminderung oder Funktionsausfall des Hypophysenapparates führt FALTA die Entstehung des Typus FRÖHLICH zurück, ohne hierbei einen bestimmten Teil desselben zu beschuldigen.

Gegen alle diese Hypothesen lassen sich aus der Literatur reichlich Beispiele bringen, die die Unhaltbarkeit einer so einseitigen Auffassung der Pathogenese der Dystrophie mehr oder weniger deutlich erweisen. Gegen die „Vorderlappen- bzw. „Hinterlappentheorie“, wie überhaupt gegen die ausschließliche Lehre von der rein hypophysären Entstehung der Dystrophie, sprechen die durchaus nicht seltenen Fälle, in denen der Vorderlappen bzw. der Hinterlappen ja selbst die ganze Hypophyse normal oder nur wenig verändert gefunden wird und der pathologische Prozeß lediglich oder hauptsächlich das Zwischenhirn betrifft.

Besser entspricht den tatsächlichen Verhältnissen die Anschauung GOTTLIEBS (1, 2), derzufolge „jede Schädigung, die entweder den Vorderlappen der Hypophyse funktionsunfähig macht oder die Edingerschen Bahnen im Hinterlappen, Stiel und Infundibulum unterbricht“, Dystrophie hervorrufen kann. Nach GOTTLIEB gelangt zu wenig oder ein falsches Sekret in die Gehirns substanz der Regio subthalamica, wodurch die normale Wirkung des Hypophysensekretes auf gewisse Zentren eine Änderung erfährt, die dann zur Dystrophie führt.

Einen ähnlichen Gedanken äußert STUMPF (2), der die Entstehung der Dystrophie bei chronischem Hydrozephalus auf eine Beeinträchtigung der nervösen oder hormonalen Beziehungen zwischen Hypophyse und Gehirn infolge der Schädigung des Hinterlappens und Infundibulums zurückführt.

Nach BIEDL (2) gibt es eine hypophysäre und eine zerebrale Form der Fröhlichschen Krankheit. Für die große Mehrzahl der Fälle dürfte, wie BIEDL meint, die Annahme zutreffen, daß das pathogenetische Moment, sei es nun ein Tumor der Hypophyse oder ihrer Nachbarschaft, sei es ein pathologischer Hirndruck die Hypophyse einerseits und das Zwischenhirn andererseits gleichzeitig schädigt. Nach BIEDL (2) komme die gleiche Funktionsstörung zustande, wenn der Reizstoff des Intermediasekretes seine Wirkung auf das Zwischenhirn nicht entfalte oder wenn dieses Zentrum selbst in seiner Betätigung gestört sei. BIEDLS Ansicht liegt somit der gleiche Gedankengang zugrunde, den GOTTLIEB (1, 2) zur Erklärung der Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis herangezogen hat. Nur wäre es zweckmäßiger, von einem Vorderlappensekret als von einem Intermediasekret zu sprechen, da der Mensch keine Pars intermedia — wie der zwischen Vorder- und Hinterlappen eingeschaltete, morphologisch ganz selbständige, aus eigenen Zellen aufgebaute Zwischenlappen beim Tier heißt — besitzt und die Marksubstanz, die BIEDL hier offenbar im Auge hat, nur der kolloidreiche hinterste Teil des Vorderlappens ist und mit dem Zwischenlappen der Tiere nichts zu tun hat. Was nun das Sekret der Marksubstanz anbelangt, ist es bis heute durchaus unentschieden, ob dem Kolloid der hier gelegenen Zysten eine physiologische Bedeutung als Träger irgendwelcher Hormone zukommt oder ob es sich hierbei nur um ein Degenerationsprodukt oder eine Art Schlacke, die beim normalen Stoffwechsel entsteht, handelt.

Gegen die Vorstellung, daß der Dystrophia adiposogenitalis eine Störung im Abfluß des Hypophysensekretes nach dem Gehirne zugrunde liegt, läßt sich mit Recht einwenden, daß, wie die pathologische Anatomie zeigt, Zerstörung des Hinterlappens und Hypophysenstieles allein bei unverändertem Vorderlappen

und Zwischenhirn keine Dystrophia adiposogenitalis, sondern ein anderes Krankheitsbild, den Diabetes insipidus, erzeugt.

Auf Grund der pathologisch-anatomischen Befunde kann über die Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis derzeit kaum mehr ausgesagt werden, als daß jede eingreifende Schädigung des in so vieler Beziehung als funktionelle Einheit aufzufassenden Hypophysen-Zwischenhirn-Systems Dystrophie erzeugen kann, wobei es in erster Linie auf die gestörte Zusammenarbeit von Vorderlappen und Zwischenhirn anzukommen scheint [E. J. KRAUS (17)].

Nicht in allen Fällen ist die Dystrophia adiposogenitalis voll ausgebildet; Fettsucht und Genitalveränderungen können bezüglich ihrer Stärke sehr wechseln und auch getrennt, jedes für sich zur Entwicklung gelangen. Das Krankheitsbild der Dystrophie kann in das der hypophysären Kachexie übergehen (ZONDEK), es kann sich zu einer bestehenden Akromegalie hinzugesellen und bei Auftreten in früher Jugend mit Zwergwuchs verbunden sein.

Außer den pathologischen Veränderungen im Hypophysen-Zwischenhirn-System finden sich bei der Dystrophie solche vor allem am Genitalapparat, besonders an den Keimdrüsen. Die Veränderung an den Keimdrüsen, die zum typischen Bilde der Dystrophia adiposogenitalis gehört, besteht beim Manne in einer Atrophie bzw. Hypoplasie und Atrophie des samenbildenden Anteils und einer auffallenden Verarmung an Zwischenzellen [ERDHEIM (2), KON, L. PICK, BERBLINGER (5), E. J. KRAUS (17), v. MILLER], während bei Frauen Hypoplasie, zystische Degeneration und Atrophie der Ovarien mit Schwund des Follikelapparates gefunden wird [MARINESCU-GOLDSTEIN, SCHNITZLER, B. FISCHER (5), WURMBRAND, SCHULTZE-FISCHER, STUMPF (1), E. J. KRAUS (17) usw.].

Daß die Keimdrüsenveränderung eine Folge der Störung im Hypophysen-Zwischenhirn-System ist, steht heute wohl außer Frage. Für die Annahme ERDHEIMS (8), daß es gerade der Vorderlappen ist, auf dessen Schädigung die Genitalatrophie bei hypophysärer Fettsucht zurückzuführen ist, spricht die Tatsache, daß sowohl nach Vorderlappenherausnahme beim Tier als auch bei der durch Ausfall des Vorderlappens bedingten hypophysären Kachexie des Menschen gleichfalls Genitalatrophie eintritt.

Andererseits sprechen für die Bedeutung der Zwischenhirnschädigung bei der Entstehung der Genitalatrophie die Versuche ASCHNERS (3), der nicht nur nach Vorderlappenexstirpation, sondern auch nach Verletzung des genannten Hirnabschnittes Atrophie der Geschlechtsorgane bei Tieren beobachten konnte.

Der Anschauung ERDHEIMS (8), daß die Genitalatrophie bei Dystrophia adiposogenitalis vor allem die Folge des Ausfalls der Vorderlappenfunktion darstellt, schließen sich BERBLINGER (5) und E. J. KRAUS (17) an, letzterer auf Grund selbstuntersuchter Fälle, in denen zerstörende Prozesse im Hypophysen-Zwischenhirn-System bei unverändertem Vorderlappen zwar von Fettsucht, aber nicht von Hodenatrophie, höchstens von verminderter Samenbildung begleitet waren.

Daß entsprechend den Versuchen ASCHNERS (3) vielleicht auch der Zwischenhirnschädigung eine ursächliche Bedeutung für die Keimdrüsenatrophie beim Typus Fröhlich zukommt, dafür sprechen Fälle, wie der auf S. 910 angeführte Fall von E. J. KRAUS (17), indem der Boden des 3. Ventrikels vollständig durch ein chronisches Tuberkulom zerstört war, während sich in der zum allergrößten Teil guterhaltenen Hypophyse lediglich frische Tuberkel nachweisen ließen, Tuberkel, die jünger waren als die Dystrophie.

Art und Grad der Keimdrüsenläsion erscheint abgesehen von Dauer und Ausdehnung der Veränderungen im Hypophysen-Zwischenhirn-System abhängig vom Alter des Individuums zur Zeit der Erkrankung, und zwar wird die Genitalstörung um so stärker hervortreten, je jünger und unentwickelter der Mensch zu dieser Zeit war (Abb. 71). Es erscheint daher nicht verwunderlich, wenn immer wieder Fälle beobachtet werden, in denen die Genitalstörung nur angedeutet erscheint oder auch gänzlich fehlt.

Wie weit die Fettsucht auf die Funktionsstörung der Keimdrüsen zurückzuführen ist oder wie weit sie eine der Genitalstörung gleichgeordnete Erscheinung (vielleicht als Folge der bei der *Dystrophia adiposogenitalis* erhöhten Kohlehydrattoleranz darstellt), darüber sind die Ansichten geteilt. Fälle von hypophysärer Fettsucht bei unveränderten Keimdrüsen, wie sie mehrfach [so in letzter Zeit



Abb. 71 Geschlechtsteile eines 41 jähr. Mannes von 154 cm Körperlänge mit hypophysärer Dystrophie. Das Leiden besteht seit frühester Jugend. (Nach FALTA.)

von E. J. KRAUS (17)] beschrieben sind, sprechen dagegen, daß die Fettsucht einzig und allein von der Hypofunktion der Keimdrüsen abhängig ist, wenn gleich der Keimdrüsenausfall, wie ja die Folgen der Kastration lehren, sicherlich einen nicht zu unterschätzenden Einfluß auf den Fettstoffwechsel ausübt.

Besonders von ERDHEIM (5, 8) wird die Ursache der Fettsucht bei der *Dystrophia adiposogenitalis* in einer Funktionsstörung eines in der Gegend des Infundibulums angenommenen trophischen Zentrums gesucht, für welche Annahme Fälle zu sprechen scheinen, in denen z. B. durch eine extrasellar entwickelte Hypophysenganggeschwulst oder einen chronischen Hydrocephalus internus der Boden des 3. Ventrikels geschädigt erscheint, die Hypophyse jedoch unverändert befunden wird. E. J. KRAUS (17) beschreibt einen Fall, in dem sich bei einem 40jährigen Manne bei rasch zunehmender Fettsucht, normaler Behaarung und völlig normalen Hoden ein mächtiges vorwiegend aus chromophoben Zellen aufgebautes Adenom der Hypophyse fand, das den Boden des 3. Ventrikels ganz zerstört hatte, während die Hypophyse in leidlichem Zustande, allerdings

vom Gehirn getrennt an der Basis des Tumors vorgefunden wurde. Zugunsten der ERDHEIMSchen Theorie spricht auch noch ein 2. (bereits angeführter) Fall von E. J. KRAUS (17), der eine 32jährige Frau mit typischer Dystrophie betraf, bei der der Boden des 3. Ventrikels durch chronische Tuberkulose vollständig zerstört war, während sich in beiden Lappen der Hypophyse und im Stiel bei reichlich unverändertem Gewebe lediglich frische Tuberkel fanden, die offenkundig jünger erschienen als die Dystrophie.

Zugunsten der ERDHEIMSchen Theorie spricht auch nachstehender Fall, den E. J. KRAUS jüngst veröffentlicht hat¹⁾. Bei einem 36jährigen Manne war es wenige Wochen nach einem Kopfrauma zu einer rapid zunehmenden Fettsucht von eunuchoidem Typus bei normaler Gesichts- und Körperbehaarung²⁾ gekommen. Die Sektion des an den Folgen einer Gehirnoperation verstorbenen Mannes ergab im Zwischenhirn einen isolierten, chronisch entzündlichen, sklerosierenden Prozeß nicht spezifischen Charakters, der die Corpora mamillaria zum großen Teil, das Tuber cinereum und Infundibulum vollständig zerstört hatte, während die Hypophyse bis auf eine Gewichtsverminderung auf 0,37 g, geringe Verkleinerung der Vorderlappenepithelien und eine kleine adenomatöse Hyperplasie aus chromophoben Zellen morphologisch kaum verändert erschien. Die normal großen Hoden zeigten eine bloß wenig verminderte Samenbildung, dagegen auffallenden Mangel an Zwischenzellen. Es lag in diesem Falle somit eine sicher zerebral bedingte Fettsucht vor, die durch die Zerstörung des Bodens des 3. Ventrikels verursacht war. Aus der erhaltenen Spermatogenese und dem fast normalen Haarkleid darf wohl mit Recht auf die große Bedeutung der Vorderlappenfunktion für die Keimdrüsentätigkeit und die Behaarung des Menschen geschlossen werden.

Während derartige Fälle die Annahme ERDHEIMS stützen, daß die Fettsucht bei der Dystrophia adiposogenitalis durch Störung der Stoffwechsellentren im Boden des 3. Ventrikels bedingt wird, spricht eine Reihe von Fällen von hypophysärer Fettsucht mit schweren Veränderungen in der Hypophyse bei unverändertem Zwischenhirn anscheinend gegen die seit ERDHEIM auch von anderen Autoren [ASCHNER (2, 4), LESCHKE (2)] angenommene Lehre von der rein zerebralen Genese der Fettstoffwechselstörung bei der Dystrophia adiposogenitalis.

Bei der innigen Zusammenarbeit von Hypophyse und Zwischenhirn, die sich schon aus den anatomischen Verhältnissen vermuten läßt, erscheint es aber einleuchtend, daß durch die Schädigung oder Zerstörung des einen Teiles auch der andere Teil mit der Zeit in seiner Funktion beeinträchtigt wird, ohne daß dies gleich im morphologischen Bilde des sekundär betroffenen Teiles zum Ausdruck kommen müßte. So erscheinen jene nicht gerade häufigen Fälle verständlich, in denen trotz ausschließlich anatomischen Veränderungen im Zwischenhirn oder in der Hypophyse dennoch das vollständige Bild der Dystrophia adiposogenitalis zustande kommt.

Daß nicht selten bei schweren Veränderungen im Bereich von Zwischenhirn und Hypophyse keine Fettsucht oder nur ein geringer Grad zustande kommt, hat E. J. KRAUS (17) an der Hand einiger Fälle zu erklären versucht durch den Hinweis auf den Funktionszustand des Pankreas bzw. die von diesem abhängige Toleranz für Kohlehydrate³⁾, deren Herabsetzung die Entwicklung der Fettsucht verhindert oder zumindest erschweren kann, ebenso wie ihre

¹⁾ E. J. KRAUS: Die Rolle des Zwischenhirns in der Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis. Med. Klinik 1926, Nr. 13.

²⁾ Bloß der Bart seitlich von Mundwinkeln und Kinn erschien deutlich gelichtet.

³⁾ Soweit nicht außerhalb des endokrinen Systems gelegene Einflüsse, wie abzehrende Prozesse, Inanition usw. mitspielen.

Erhöhung nach GOTTLIEB (1) die Fettsucht bei der *Dystrophia adiposogenitalis* herbeiführen soll. In der Tat fand E. J. KRAUS (17) in vielen Fällen, in denen auf Grund der pathologisch-anatomischen Veränderungen im Hypophysen-Zwischenhirn-System Fettsucht zu erwarten gewesen wäre (die aber eine solche vermissen ließen) eine beträchtliche Atrophie des Pankreas und zwar hauptsächlich der Langerhansschen Inseln.

Was die Ursache des Haarausfalles bei der Dystrophie anbelangt, so handelt es sich nicht um trophische Störungen der Haut, wie STRADA anzunehmen geneigt ist, sondern in erster Linie um die Folgen des Hypophysenausfalles, zumal bei Hyperpituitarismus¹⁾ das Gegenteil, nämlich starke Behaarung und bei Frauen geradezu männlicher Beharrungstypus gefunden wird. Was namentlich den Verlust des Bartes bei Männern mit Dystrophie betrifft, so kann der Einfluß der Genitalstörung nicht ausgeschlossen werden, denn nur die Behaarung am Kinn, am Rande des Unterkiefers und den seitlichen Teilen der Oberlippe soll nach OLIVET asexuell sein (da dieselbe auch den Frühkastraten eigen sei), während dagegen der Bartwuchs, der sich gleich stark über die Wangen bis zum Jochbein und die ganze Oberlippe sowie das Kinn ausdehnt, nach OLIVET ein geschlechtsspezifisches Merkmal des Mannes darstellt. Geht dies verloren, dann ist die Ursache wohl im Ausfall der Keimdrüsentätigkeit zu suchen.

In seltenen Fällen bildet der Haarausfall das einzige auffällige Anzeichen einer endokrinen Störung, wie das E. J. KRAUS (17) bei einem 36jährigen Manne mit völliger Zerstörung des Bodens des 3. Ventrikels durch ein Gliom beschrieben hat. Die Hypophyse war durch den Tumor aufs höchste abgeplattet, histologisch aber wenig verändert, die Samenbildung erhalten, Fettsucht fehlte, dagegen fiel ganz besonders der Verlust des Haarkleides auf.

Eigenartig und offenbar auf konstitutionelle Einflüsse zurückzuführen ist die ziemlich seltene Verbindung von hypophysärer bzw. zerebraler Fettsucht mit Polydaktylie (die übrigens auch bei Akromegalie beobachtet wurde) sowie mit Polydaktylie und Retinitis pigmentosa oder dieser allein (VARIOT und BOUQUIER, ROZABAL FARNÉS, BIEDL, RAAB, KRÜCKMANN und MEYER usw.).

Die Folgen des Hypophysenausfalles beim Tier.

Soweit die tierexperimentelle Forschung geeignet ist, zur Klärung der Pathogenese der *Dystrophia adiposogenitalis* beizutragen, sei hier kurz auf deren Ergebnisse hingewiesen.

Die ersten Exstirpationsversuche, die auf HORSLEY, DASTRE, GLEY, MARINESCO u. a. zurückgehen, haben zunächst zu dem Ergebnis geführt, daß die Hypophyse ein unbedingt lebenswichtiges Organ sei. Da jedoch die Tiere in der Regel kurze Zeit nach dem Eingriff infolge der Mängel der operativen Technik zugrunde gingen, konnte die Wirkung des partiellen oder vollständigen Hypophysenausfalls auf Stoffwechsel, Geschlechtsteile, Knochenwachstum usw. nicht entsprechend lang beobachtet werden. Erst nachdem es LIVON, PAULESCO, CUSHING, BIEDL sowie KARPLUS und KREIDL gelungen war, die Hypophyse von der Schläfengrube aus zu entfernen²⁾ und die Tiere durch die viel

¹⁾ Nach FALTA allerdings infolge der hierbei gefundenen Hyperplasie der Nebennierenrinde. (Wien. klin. Wochenschr. 1925. S. 1203.)

²⁾ Zum Unterschied von den früheren Autoren, die die Hypophyse meistens vom Rachen-
dach angingen.

schonendere Operation längere Zeit am Leben zu erhalten, begann eine neue Ära der experimentellen Hypophysenforschung.

Die Versuche von PAULESCO, der fast ausschließlich mit Hunden arbeitete, zeigten, daß die Tiere entweder nur einige Tage oder bei Zurücklassung größerer Hypophysenreste auch viele Monate, ja sogar über 1 Jahr am Leben blieben, ohne nach PAULESCO trophische Störungen zu zeigen. Bei vollständiger Hypophysenentfernung oder bei vollständiger Zerstörung der Rindensubstanz des Vorderlappens, ebenso nach Durchtrennung des Hypophysenstiels gingen die Tiere in kürzester Zeit zugrunde, während sie die Entfernung des Hinterlappens ohne Krankheitszeichen selbst durch 2 Jahre hindurch vertrugen.

In den Versuchen von CUSHING führte die vollständige Entfernung der Hypophyse in einigen Wochen zu hypophysärer Kachexie, während die partielle Entfernung des Vorderlappens mit der Fortdauer des Lebens vereinbar war, obwohl sich danach Störungen im Wachstum, vermehrte Fettablagerung, Haarausfall und Verminderung der geschlechtlichen Tätigkeit mit Atrophic der Keimdrüsen einstellten.

Die Versuche BIEDLS führten zu einer Bestätigung der Forschungsergebnisse CUSHINGS; auch hier führte partielle Zerstörung des Vorderlappens zu Fettsucht mit auffallender Fettanhäufung des Fettes im Netz und im retroperitonealen Gewebe und zu hochgradiger Atrophie des Geschlechtsapparates.

Das Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels prüften an hypophysektomierten Hunden GOETSCH, CUSHING und JAKOBSON. Bei partieller Entfernung der Hypophyse (Entfernung des Hinterlappens und eines Teiles des Vorderlappens) trat unmittelbar nach der Operation vorübergehende Glykosurie, Polyurie und herabgesetzte Kohlehydrattoleranz, nach einigen Tagen jedoch eine starke Erhöhung derselben auf, wobei das Körperfett der Tiere stark zunahm. Diese Erhöhung trat auch auf, wenn außer dem Hinterlappen noch ein Teil der Pars intermedia mitentfernt wurde, während die partielle Entfernung des Vorderlappens keine Erhöhung der Kohlehydrattoleranz zur Folge hatte. Die Autoren beziehen diese im Gegensatz zu CROWE, CUSHING und HOMANS nicht auf den Ausfall des Vorderlappens, sondern den des Hinterlappens bzw. der Pars intermedia.

ASCOLI und LEGNANI berichten über Einschränkung des Wachstums bei jungen hypophysektomierten Hunden mit Erhaltenbleiben der Epiphysenfugen, über starke Fettentwicklung, Hemmung der Geschlechtsreife, Ausbleiben der Differenzierung des Samenepithels und Stehenbleiben der Eibildung auf dem Stadium der Primitivfollikel.

Am vollständigsten dürfte, wie die makroskopische und mikroskopische Untersuchung des Operationsfeldes ergab, ASCHNER die Hypophyse beim Tier nach der von ihm verbesserten bukkalen Methode entfernt haben. Die mikroskopische Untersuchung der Gehirne hypophysektomierter Hunde zeigt, wie dieser Forscher angibt, daß in der das Tuber cinereum mit der Sella turcica verbindenden Narbenmasse entweder gar keine oder nur ganz geringfügige Reste epithelialer Elemente der Pars intermedia vorhanden waren.

Junge Tiere blieben nach vollständiger Herausnahme des Vorder- und Hinterlappens im Wachstum zurück, die Lanugobehaarung blieb bestehen, die Tiere wurden plump und fett, behielten dauernd ihr Milchgebiß, der Eiweißumsatz und respiratorische Stoffwechsel waren stark herabgesetzt. — Bezüglich der Erhöhung der Kohlehydrattoleranz, die sich nach der Hypophysenextirpation einstellt und die um so hochgradiger wird, je mehr vom Vorderlappen entfernt worden war, besteht nach ASCHNER kein Anlaß, für diese Störung die Pars intermedia, wie dies BIEDL auf Grund seiner eigenen

Untersuchungen tut, verantwortlich zu machen, da dieselbe schon nach partieller Vorderlappenexstirpation auftritt. Hätte überhaupt, wie BIEDL es behauptet, die Pars intermedia eine so lebenswichtige Funktion, so müßten die nach vollständiger Entfernung zurückbleibenden geringen Reste von Pars intermedia im Bereich des Infundibulums nach Ausfall der ganzen übrigen Hypophyse entschieden ausgleichend hypertrophieren (ASCHNER).

Die Totalexstirpation des Vorderlappens führte in ASCHNERS Versuchen bei jungen Hunden zu dauerndem Infantilismus der Geschlechtsteile: die Spermatogenese blieb aus oder trat verspätet auf, die Zwischenzellen waren nur spärlich entwickelt, das ganze Genitale erschien hypoplastisch. Auch bei weiblichen Tieren blieben die Geschlechtsorgane auf kindlicher Stufe, die Follikelreifung war stark gehemmt, die interstitielle Eierstocksdrüse verschwand zwar erst, um sich aber später doch noch gut auszubilden; die Corpora lutea waren selten anzutreffen oder fehlten ganz. Konzeption derartiger Tiere fand nicht statt, bereits trüchtige Tiere abortierten regelmäßig innerhalb dreier Tage. — An erwachsenen Tieren ruft nach ASCHNER die Hypophysenexstirpation mäßige Verfettung, Herabsetzung des Eiweißstoffwechsels und Erhöhung der Kohlehydrattoleranz hervor, am Genitale sind dagegen nur geringe regressive Veränderungen anatomisch und histologisch nachweisbar. — Mit Recht bezieht ASCHNER die Hypoplasie des Geschlechtsapparates auf den Ausfall der Vorderlappenfunktion, so daß er auch in diesem Punkte im Gegensatz zu BIEDL steht, der einen partiellen Ausfall der Pars intermedia für die Genitalstörung verantwortlich zu machen geneigt ist.

Wenngleich aus den hier genannten Versuchen hervorgeht, daß es gelingt, ein der Dystrophia adiposogenitalis entsprechendes Bild beim Tier zu erzeugen, so geben all diese Versuche doch nicht durchwegs sicheren Aufschluß darüber, welcher Teil des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems es ist, dessen Ausfall die einzelnen Symptome der Dystrophie hervorruft; denn selbst wenn es gelingt, die Hypophyse zu entfernen, ohne das Zwischenhirn zu lädieren, so führt die an die Operation sich anschließende Narbenbildung in der Gegend des Infundibulum (durch welche dieses nach ASCHNER in einen langen der Sella turcica adhärennten Strang ausgezogen wird) zu einem Zustand, der wohl geeignet ist, das Zwischenhirn in seiner Funktion wesentlich zu schädigen. Aber auch die Entfernung eines Teiles der Hypophyse dürfte sich wohl schwerlich so bewerkstelligen lassen, daß die zurückgebliebenen Teile nicht teils durch die Operation selbst, teils durch die Ausheilungsvorgänge in Mitleidenschaft gezogen würden.

So vermag auch der Tierversuch in der Frage nach der Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis nicht mehr zu sagen als die pathologisch-anatomische Forschung am Menschen, daß nämlich jede tiefgreifende Schädigung in dem als eine funktionelle Einheit aufzufassenden Hypophysen-Zwischenhirn-System zur Dystrophia adiposogenitalis führen kann.

Die Hypophyse bei Diabetes insipidus.

Der Diabetes insipidus ist eine Erkrankung, als deren wesentlichste Symptome die ungewöhnlich reichliche Entleerung eines dünnen Harnes von niedrigem spezifischem Gewicht und die der starken Harnflut entsprechende Steigerung der Flüssigkeitszufuhr als Folge erhöhten Durstgefühles zu bezeichnen sind.

Die Ursache des Diabetes insipidus erscheint bis heute nicht restlos geklärt, da es einerseits Fälle mit negativem Sektionsbefund gibt, andererseits bei

positivem pathologisch-anatomischen Befund Art und Sitz der die Erkrankung auslösenden Veränderungen durchaus nicht einheitlich ist. So viel geht aus Klinik und pathologischer Anatomie hervor, daß — soweit organische Veränderungen gefunden werden — es stets intrakranielle Veränderungen sind, die zum Diabetes insipidus führen, vor allem solche, die im Hypophysen-Zwischenhirnbereich zur Entwicklung gelangen.

Abgesehen von zerstörenden Prozessen, die sich auf die Hypophyse allein beschränken, finden sich bei Diabetes insipidus krankhafte Veränderungen, die ausschließlich das Zwischenhirn oder seine Basis betreffen und zwar Tumoren, Gummen, syphilitische Meningitis, Tuberkel, Erweichungsherde, Hämorrhagien usw., während in vielen Fällen sowohl Zwischenhirn als auch Hypophyse durch ein und dieselbe Veränderung (Tumor, Granulom, chronischer Hydrozephalus, Trauma usw.) geschädigt erscheint.

Bei den Fällen mit ausschließlicher Veränderung der Hypophyse handelt es sich meist um metastatische Karzinome, besonders der Mamma, viel seltener um Metastasen anderer Tumoren (Bronchialkrebs, malignes Melanom usw.), die im Hinterlappen zur Entwicklung gelangen, um in einem Teil der Fälle auf die benachbarten Hypophysenabschnitte, den Stiel und die Marksubstanz, ja selbst weitere Teile des Vorderlappens übergreifen. Viel seltener sind es primäre Tumoren der Hypophyse, die zu Diabetes insipidus führen [SIMMONDS (1, 4), SEKIGUCHI, NEUBÜRGER, PINEY und COATS, FLECKSEDER, DOMAGK, ZAK]. Außer Tumoren werden bei Diabetes insipidus chronische tuberkulöse und syphilitische Prozesse gefunden, die im Hinterlappen bzw. Hinterlappen und Stiel lokalisiert sind, während der Vorderlappen unverändert oder nur teilweise befallen erscheint [HAGENBACH, GOLDZIEHER, v. GIERKE (3), MEYENBURG, v. HANN usw.].

Einen metastatischen Abszeß in der Hypophyse nach eitriger Appendizitis fand JUNGSMANN als seltene Ursache eines Diabetes insipidus, eine Blutung im Hinterlappen und im Hypophysenstiel LUZZATTO, Verknöcherung der Hypophyse KAWAKITA.

In einem Falle, in dem nach einem Kopfschuß Diabetes insipidus und Dystrophia adiposogenitalis aufgetreten war, fanden MARAÑON und PINTOS eine bindegewebige Wucherung, durch die die Verbindung zwischen dem Vorderlappen und dem Gehirn fast vollkommen abgeschnitten war. Einen ähnlichen Fall beschreiben REVERCHON, WORMS und ROUQUIER, einen Fall, bei dem der Diabetes insipidus nach einer Schädelbasisfraktur aufgetreten und die Hypophyse auf einen kleinen fibrösen Rest, der kein normales Gewebe mehr erkennen ließ, beschränkt war.

Eigenartig erscheint die Veränderung des Hinterlappens in einem von GOLDZIEHER mitgeteilten Falle von Diabetes insipidus, bei dem der genannte Hypophysenteil eine „hyperplastisch-adenomatöse“ Wucherung der Basophilen mit „kolloid-zystischer“ Entartung neben fibröser Atrophie des Hinterlappenrestes aufwies.

Verfasser fand bei einem 51jährigen Trinker mit Leberzirrhose, chronisch-rekrudeszierender, hämorrhagischer Nephritis sowie starker Polydipsie und Polyurie, die vom Kliniker auf Grund der Funktionsprüfung der Nieren als Ausdruck eines Diabetes insipidus angesehen worden waren, einen ganz auffallend kleinen, histologisch aber nicht veränderten, offenbar hypoplastischen Hinterlappen neben einem kräftig entwickelten, an chromophilen Zellen sehr reichen Vorderlappen.

Seltener sind die Fälle von Diabetes insipidus, bei denen Hypophyse und Zwischenhirn zugleich infolge von Tumor, Granulomen usw. zerstört oder

sonst geschädigt sind [Fälle von STRÜMPELL, FLECKSEDDER, RATH, GÖTZL, und ERDHEIM, BERBLINGER (1), NEWMARK usw.].

In einem jüngst von KIYONO mitgeteilten Falle von Diabetes insipidus fand sich eine schwere Schädigung des Tuber cinereum in Form einer hochgradigen Rundzelleninfiltration, durch welche besonders der Nucleus tuberis, der Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis stark verändert war. An der Hypophyse fand sich ein hochgradiger Schwund des Hinterlappens, den KIYONO als Folgeerscheinung der langdauernden, starken Schädigung der Kerne im Tuber cinereum auffaßt.

In den Fällen von Diabetes insipidus, in denen lediglich Angaben über Veränderungen am Zwischenhirn bestehen, ist die Hypophyse nicht immer entsprechend untersucht worden, so daß ihre Mitbeteiligung an dem krankhaften Prozeß nicht in allen Fällen mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Nichtsdestoweniger gibt es Fälle, in denen die pathologischen Veränderungen ausschließlich im Boden des dritten Ventrikels sitzen und die Hypophyse unverändert erscheint (LESCHKE, LHERMITTE, KARY usw.). Der letztgenannte Autor fand in einem Falle von Diabetes insipidus ohne Hypophysenerkrankung die Hauptveränderung in einer Kernsäule, die topographisch als ein Ausläufer des doppelseitigen Kernes anzusehen ist, der unter dem Namen Ganglion basale opticum bekannt ist. — Auf eine Schädigung des Zwischenhirns weist offenbar auch ein von SIGNORELLI mitgeteilter, jedoch pathologisch-anatomisch nicht untersuchter Fall hin, in dem der Diabetes insipidus im Anschluß an eine epidemische Enzephalitis aufgetreten war.

Gesteigerten Durst und vermehrte Harnausscheidung zeigte ein 36jähriger Mann, der (angeblich nach einem Kopftrauma) an Fettsucht und Impotenz erkrankt war und bei dem die vom Verfasser vorgenommene Sektion einen chronisch-entzündlichen, sklerosierenden Prozeß im Boden des 3. Ventrikels ergab, der zu völliger Destruktion des Infundibulum und des Tuber cinereum und ausgedehnter narbiger Umwandlung der Corpora mamillaria geführt hatte, während die Hypophyse zwar verkleinert, jedoch histologisch bis auf eine kleine chromophobe Zellwucherung im Vorderlappen und eine geringe Verkleinerung der Vorderlappenepithelien nicht weiter verändert erschien. (Siehe S. 915).

Die Mannigfaltigkeit der pathologisch-anatomischen Befunde beim Diabetes insipidus, vor allem der verschiedene Sitz der Veränderungen, die Unkenntnis über die Wirkungsart derselben sowie die Tatsache, daß die gleichen Veränderungen auch ohne Diabetes insipidus vorkommen, erschwert sehr wesentlich die Erforschung dieses Leidens.

FRANK, der bei einem 38jährigen Manne nach einer Schußverletzung, bei der ein Geschöß oberhalb bzw. hinter der Sella turcica stecken blieb, Diabetes insipidus auftreten sah, nahm als Ursache des Leidens Reizung des Zwischenlappens durch das Geschöß an. Als SIMMONDS (1) seinen ersten Fall von Diabetes insipidus bei metastatischem Mammakarzinom des Hinterlappens beschrieb, war er der Meinung, daß die durch die Metastase bedingte Reizung der Pars intermedia die Ursache des Diabetes insipidus bilde. Weitere Fälle von Diabetes insipidus aber, in denen auch der sog. Zwischenlappen¹⁾ vom Tumor zerstört war, veranlaßte SIMMONDS (4), seine frühere Ansicht zu ändern und beim Diabetes insipidus eine Hypofunktion bestimmter Abschnitte der Hypophyse anzunehmen, wie es schon vorher GOLDZIEHER getan hat, der im Ausfall der Neurohypophyse einen organätiologischen Faktor in der Pathogenese des Diabetes insipidus erblickt.

¹⁾ Besser gesagt Marksubstanz.

Gleichlautend sprechen sich auch andere Autoren aus. BAB sucht die Ursache des Diabetes insipidus in einer Hypofunktion des Zwischenlappens, FLECKSEDER in pathologischen, die renalen Vasodilatoren des Zwischenhirns reizenden Veränderungen des Infundibulums bei Vorhandensein gewisser Hormone, vor allem jener des Vorderlappens. Nach MEYENBURG soll der Diabetes insipidus durch eine Dysfunktion der ganzen Drüse bedingt sein, die darauf beruht, daß durch Erkrankung eines der beiden Teile der Hypophyse das Zusammenwirken beider gestört wird. v. HANN sieht wiederum die Ursache des Diabetes insipidus in einem Funktionsausfall der erkrankten Neurohypophyse bei unverändertem bzw. funktionsfähigem Vorderlappen.

Gleich FRANK führt BIEDL den Diabetes insipidus auf eine Mehrtätigkeit der Pars intermedia zurück, doch erscheint diese Annahme aus nachstehenden Gründen unhaltbar. Vor allem kann in der menschlichen Hypophyse von einer Pars intermedia¹⁾ überhaupt nicht gesprochen werden, höchstens von einem ganz kleinen, mit dem Alter sich zurückbildenden, rudimentären Gebilde, dem eine wichtige Funktion von den meisten Forschern abgesprochen wird (ERDHEIM, A. KOHN, ASCHNER, E. J. KRAUS (17), PLAUT, KIYONO usw.). Ferner spricht gegen die Ansicht BIEDLS der Umstand, daß es genügend Fälle mit Diabetes insipidus gibt, in denen dieser Teil der Hypophyse vollkommen normal erscheint, wie z. B. in den Fällen mit ausschließlichen Veränderungen im Zwischenhirn; noch mehr aber die Tatsache, daß in etlichen Fällen von Diabetes insipidus die „Pars intermedia“ vollständig zerstört erscheint, so daß von einer Mehrtätigkeit des zerstörten (!) Organs nicht gesprochen werden kann.

Auf Grund der alten Versuche von ECKARD, der bei Tieren nach Verletzung der Corpora mamillaria Polyurie fand, sowie eigener Versuche hat ASCHNER (2, 4) auf die Bedeutung des Zwischenhirns für den Wasserhaushalt hingewiesen und den Diabetes insipidus mit Störungen der Zwischenhirnfunktion zu erklären versucht. Zu den Anhängern der „Zwischenhirntheorie“ des Diabetes insipidus zählt unter anderem LESCHKE (2), der dem Tuber cinereum in der Pathogenese des Diabetes insipidus eine besondere Bedeutung zuschreibt, da beim Tier Einstich in den Tuber dicht hinter dem Infundibulum starke Polyurie hervorruft, ebenso wie die verschiedenartigsten pathologischen Prozesse dieser Gegend beim Menschen Diabetes insipidus zur Folge haben. Das Vorkommen von Polyurie bei Migräne, Epilepsie und Schädelbasisfrakturen spricht nach LESCHKE (2) zugunsten des zerebralen Einflusses auf die Diurese. Andererseits weist die Tatsache, daß Hinterlappenextrakt sowohl bei Gesunden als auch Kranken mit Diabetes insipidus stark diuresehemmend wirkt, auf die große Bedeutung des Hinterlappens für die Pathogenese der Wasserharnruhr hin. Wenngleich wir heute, wie aus der Verschiedenheit der eben angeführten Anschauungen über die Ursache und Entstehung des Diabetes insipidus kein abschließendes Urteil fällen können, so sprechen doch pathologisch-anatomische Tatsachen dafür, daß — gewisse, uns bisher unbekannte Bedingungen vorausgesetzt — Zerstörung der Neurohypophyse neben Zwischenhirnläsionen in der Ursache des Diabetes insipidus eine hervorragende Rolle spielt.

Unverständlich ist die Vorstellung FALTAS, daß Reizung des Hinterlappens zur Polyurie führt, da bei völliger Zerstörung eines Organes nicht von einer Reizung desselben gesprochen werden kann. Daß der Diabetes insipidus in nicht allzu seltenen Fällen als Teilerscheinung einer Dystrophia adiposogenitalis oder Akromegalie auftritt, erscheint bei der Art der Veränderungen, die zu dieser Erkrankung führen, durchaus begreiflich.

¹⁾ Wie der bei Tieren zwischen Vorder- und Hinterlappen eingeschaltete, anatomisch selbständige, aus eigenen Zellen aufgebaute Zwischenlappen auch genannt wird.

Nach den bis jetzt erhobenen pathologisch-anatomischen Befunden beim Diabetes insipidus dürfte die Ursache der Erkrankung in einer Störung im nervösen Anteil des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems (Neurohypophyse, Stiel, Infundibulum, Tuber cinereum, Corpora mammillaria) gelegen sein, während dem Vorderlappen eine Bedeutung in der Pathogenese nur insofern zuzusprechen wäre, als die Schädigung auch dieses Hypophysenteils den Diabetes insipidus verhindern bzw. zum Schwinden bringen kann. In der Tat muß es auffallen, daß in den Fällen, in denen die ganze Hypophyse bzw. auch der Boden des 3. Ventrikels zerstört ist, meist kein Diabetes insipidus beobachtet wird. Wie hier die Zusammenhänge sind, erscheint bis heute nicht geklärt.

Die Hypophyse bei Störungen der Schilddrüsenfunktion (Ausfall oder Verminderung).

Durch Versuche an Tieren, bei denen sich durch Ausschaltung der Schilddrüsenfunktion Veränderungen der Hypophyse erzeugen lassen, wurde schon frühzeitig die Aufmerksamkeit der Pathologen für das morphologische Verhalten der menschlichen Hypophyse bei Kretinismus, Myxödem und Strumen der Schilddrüse geweckt.

Dem Tierversuch, das vorwiegend mit Exstirpation der Schilddrüse arbeitet, sind in der menschlichen Pathologie diejenigen Fälle annähernd gleichzusetzen, in denen entweder die ganze Schilddrüse operativ entfernt worden ist, oder Fälle, bei denen ein angeborenes Fehlen der Schilddrüse vorliegt.

Bei angeborenem Fehlen der Schilddrüse, der Thyreoplasie, die die Ursache des kongenitalen Myxödems darstellt, findet sich fast regelmäßig eine deutliche Vergrößerung¹⁾ der Hypophyse, bedingt durch Wucherung einer Zellart, die von einigen Verfassern als den Schwangerschaftszellen ähnlich bezeichnet wird [SCHILDER, ZUCKERMANN, BERBLINGER (6)]. ZUCKERMANN beschreibt diese Zellen, die an Menge die Eosinophilen übertreffen, als unscharf begrenzte Elemente mit einem aus Körnchen zusammengesetzten, mit Hämatoxylin-Eosin blaßrosa gefärbten Zelleib, der zum Teil die Größe der Basophilen übertrifft (Abb. 72).

Daß die Hypophysenveränderung bei Thyreoplasie nicht konstant ist, beweisen die Fälle, in denen die Hypophyse weder vergrößert, noch die Hauptzellen vermehrt waren (MARESCH, ZUCKERMANN). In einem Fall von SCHILDER bestand zwar die abnorme Zellwucherung, das Organ war jedoch nicht vergrößert. Auch DIETERLE betont die normale Größe der Hypophyse in seinem Fall von angeborenem Myxödem; ebensowenig fanden ROCAZ und CRUCHET die Hypophyse bei kongenitalem Myxödem vergrößert. In einem Falle von SCHULTZE fand sich eine Vergrößerung der Hypophyse durch die erwähnte Hyperplasie der Hauptzellen und außerdem noch durch ein Adenom aus „Hauptzellen“, das jedoch auf Grund der Beschreibung²⁾ und Abbildung SCHULTZES einem typischen „fötalen Adenom“ von E. J. KRAUS (4, 20) entspricht³⁾.

Über einen ähnlichen Befund berichtet RÖSSLE (2), der bei einem thyreoplastischen Zwerg von 28 Jahren neben vielen großen Hauptzellen zwei chromophobe Adenome in der Hypophyse fand. WEGELIN (3) sah in 2 Fällen neben der

¹⁾ ASCHOFF, MCCALLUM und FABYAN, ZUCKERMANN, SCHULTZE, BOYCE und BEADLES u. a.

²⁾ Die erwähnte Geschwulst bestand aus girlandenartig in einander verschlungenen, ziemlich breiten Zellbalken, „deren lange Zellen palisadenartig nebeneinander, mit ihrer Längsachse senkrecht zur Längsrichtung der Zellbalken, liegen.“

³⁾ Anmerkung des Verfassers.

Vermehrung und Vergrößerung der Hauptzellen Adenome, die aus Zellen vom Typus der Krausschen Übergangszellen bestanden. In einem weiteren Falle, der ein 20 Tage altes Kind betraf, fand dieser Autor die Hypophyse vergrößert, hyperämisch und den Vorderlappen vorwiegend aus vakuolisierten Hauptzellen, die ungleich große Zellkerne enthielten, bestehend.

Ebenso wie sich bei Tieren nach Thyreoidektomie eine Vergrößerung der Hypophyse einstellt, finden wir auch bei postoperativem Myxödem bzw. bei Kachexia thyreopriva Hyperplasie des Gehirnanhanges (SCHÖNEMANN), nach LANGHANS mit Vermehrung der Chromophilen, nach BERBLINGER mit Wucherung hypertrophischer Hauptzellen, die den Eosinophilen an Zahl überlegen, unter Verlust ihrer Grenzen synzytiale Verbände bilden und zum Teil regressive Kernveränderungen aufweisen. WEGELIN (3) fand bei einem 56 Jahre

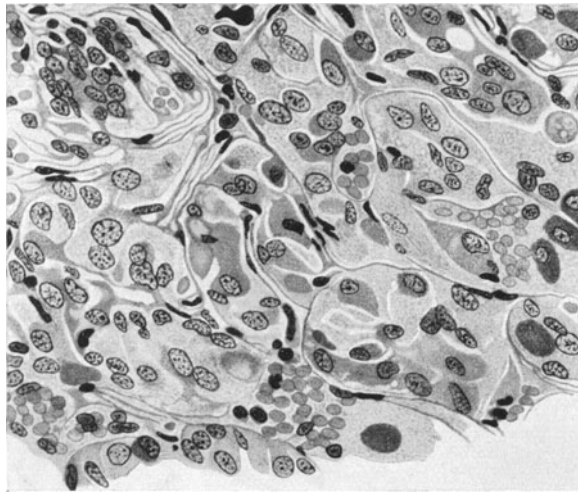


Abb. 72. Hypophysenvorderlappen bei einem Säugling mit Thyreoaplasie. (Nach ZUCKERMANN.)

alten myxödematösen Individuum von 144 cm Körperlänge, dem im Alter von 16 Jahren die Schilddrüse entfernt worden war, in der deutlich vergrößerten, hyperämischen Hypophyse¹⁾ ein starkes Überwiegen der Hauptzellen und Krausschen Übergangszellen und ganz auffallend spärliche Eosinophile, ferner Pyknose der Zellkerne, synzytiumartige Protoplasmahäufchen, Verkalkungsherde und weite mit Kolloid gefüllte Hohlräume in der Marksicht.

Die Angaben über das Verhalten der Hypophyse beim erworbenen Myxödem lauten vielfach sehr widersprechend, was offenbar auf Verschiedenheiten in der Art und dem Grade der Schilddrüsenschädigung sowie deren zeitlichen Auftreten und Dauer zurückzuführen ist. Viele Untersucher fanden Vergrößerung der Hypophyse, viele Kolloidvermehrung, einige Verdickung der Zellbalken, Vergrößerung bzw. Vermehrung der Chromophilen oder Vermehrung aller Zellformen mit besonderer Bevorzugung der Hauptzellen; andere Autoren geben einen normalen histologischen Befund bei vergrößertem Organ an, wieder andere berichten über normale Größe der Hypophyse²⁾.

¹⁾ 15 × 11 × 7 mm.

²⁾ BOYCE und BEADLES (1), COMTE, UTHOFF, DOLEGA, ABRIKOSOFF, MC CALLUM und FABYAN, HEYN, CALDERARA, GRÓN, HUNT.

COMTE fand in allen Fällen von Myxödem oder Entartung der Schilddrüse durch Kropf starke Vaskularisation des Vorderlappens, Reichtum an chromophilen Zellen, die mit zunehmender Degeneration häufige Vakuolenbildung zeigten, sowie reichliche Kolloidbildung. Das Gewicht der Hypophysen war deutlich vermehrt.

PONFICK (1) beschreibt bei Myxödem infolge fibröser Atrophie der Thyreoidea eine kümmerliche Hypophyse, in der neben Untergang des Parenchyms, Verdickung des Stromas und Kalkkonkrementen in der Marksubstanz und im übrigen Vorderlappen kräftige Drüsenfollikel mit vermehrtem Kolloid in Zelle und Lumen nachweisbar waren. EICHHORST erwähnt in einem Falle von Zwergwuchs mit Myxödem infolge Hypoplasie und Zystenbildung der Thyreoidea starke Vergrößerung der Hypophyse mit Hyperämie, Blutungen, Hämosiderose, mächtige Bindegewebswucherung, Atrophie des Drüsenparenchyms und Nekroseherden im Vorderlappen.

Nicht minder widersprechend lauten die Angaben über das morphologische Verhalten der Hypophyse bei endemischem Kretinismus. Vor allem findet sich hier die Angabe über Hyperplasie der Hypophyse seltener als bei den reinen Hypo- oder Athyreosen.

Die meisten Verfasser geben normale Größe der Hypophyse oder gar Verkleinerung des Organs, namentlich des Vorderlappens an, so VIRCHOW (1, 2), SCHÖNEMANN, BENDA (7), BARTELS, FALTA, während DE COULON in seinen Fällen teils Vermehrung, teils Verminderung des Gewichtes mit Schwankungen von 0,34—1,55 g feststellen konnte. Histologisch fand DE COULON als Ausdruck der Atrophie schmale Zellstränge, spärliche Chromophile und Bindegewebswucherung, STEFANOFF Verminderung der Chromophilen und Vermehrung des Kolloids in einer stark vergrößerten Hypophyse, BAYON reichliche Chromophile und Kolloid- sowie Bindegewebsvermehrung, während andere Untersucher über histologisch negative Hypophysenbefunde berichten. BRAUCHLI, ein Schüler WEGELINS, hat das Berner Hypophysenmaterial einer eingehenden Untersuchung unterzogen und bei der Mehrzahl der Berner Hypophysen eine Vermehrung der Hauptzellen, ja fast bei der Hälfte der Fälle sogar ein Überwiegen über die Eosinophilen gefunden.

Nach WEGELIN ist bei den höheren Graden des endemischen Kretinismus die Hypophyse in der Mehrzahl der Fälle vergrößert und die Sella turcica auffallend weit und tief und die Hauptzellen vermehrt. Bei älteren Individuen findet sich Kernpyknose und Aufblähung der Zellkerne sowie hie und da verstreute Kalkschollen. Die Veränderungen sind nach WEGELIN grundsätzlich dieselben wie bei der Thyreoaplasie und Cachexia thyreopriva. Daß im höheren Alter atrophische und sklerosierende Veränderungen in diesen Hypophysen auftreten, hält WEGELIN für durchaus möglich. (Näheres siehe C. WEGELIN: Schilddrüse.)

E. J. KRAUS und HOLZER (19) beschrieben die Hypophyse in einem Fall von kretinistischem Zwergwuchs (ohne Myxödem) bei einem aus dem Böhmerwald stammenden 40jährigen Weibe, die an einem septischen Puerperalprozeß gestorben war. Die 0,81 g schwere Schwangerschaftshypophyse zeigte reichlich ältere und frische kolloide Einschmelzungsherde im Parenchym sowohl in der Marksubstanz als auch im übrigen Vorderlappen, jedoch keine sonstigen pathologischen Veränderungen.

Verfasser sah bei einem 21jährigen Manne mit sporadischem Kretinismus in der kaum nennenswert vergrößerten Hypophyse neben mäßig vielen Chromophilen sehr zahlreiche ungranulierte Zellen mit zartgefärbtem, amphophilen, verschieden reichlichen Protoplasma, Zellen, deren Entstehung aus Hauptzellen zu verfolgen war und die nicht Schwangerschaftszellen, sondern am ehesten den

von E. J. KRAUS (4) beschriebenen Übergangszellen der Hypophyse glichen. Neben einer 1 mm im Durchmesser betragenden Kolloidzyste in der Mitte des Vorderlappens fanden sich im Vorderlappen ziemlich viele mikroskopisch kleine Kalkherde, die verkalkten Drüsenepithelien entsprachen.

Bei Atrophie der Schilddrüse, bei Struma congenita, bei Kolloidstruma, wurde — selbst bei Fehlen ausgesprochener Ausfallserscheinungen seitens der Thyreoidea — Vergrößerung bzw. Gewichtsvermehrung der Hypophyse (bis aufs Doppelte des normalen Gewichtes) sowie hyperplastische Veränderungen an den Drüsenzellen des Vorderlappens gefunden, wobei bald eine Vermehrung der Chromophilen, bald eine solche der Hauptzellen angegeben ist¹⁾. Nach TÖLKEN bestehen keine sicheren Beziehungen zwischen Struma der Schilddrüse und Hypophysenmaßen; die geringsten Hypophysengewichte (0,39 g), die der Autor bei Erwachsenen fand, betrafen zwei ältere Individuen mit hochgradig knotig entarteten Schilddrüsen und Säbelscheidentrachea.

Am widersprechendsten sind die Befunde von STÄMMLER, der bei angeborener Struma bald eine geringe Differenzierung der Drüsenzellen und selbst Fehlen der Eosinophilen, bald Vermehrung der Basophilen, bald normales, bald erhöhtes Gewicht der Hypophyse fand.

Bei Hunden mit Struma adenomatosa fand ROMEIS in der unvergrößerten Hypophyse eine besondere Zellart, die einen großen, scharf begrenzten Zelleib und einen großen, hellen Kern besitzt und dem bei verschiedenen Tieren nach Thyreoidektomie auftretenden Zelltypus nahestehen soll.

Worauf die zum Teil große Verschiedenheit der bei hypothyreotischen Zuständen gefundenen Veränderungen in der Hypophyse zurückzuführen ist, entzieht sich derzeit noch unserer Kenntnis. Daß abgesehen von den vorhin erwähnten Faktoren der Zustand der übrigen endokrinen Organe, sowie die individuelle Konstitution eine Rolle spielt, ist wohl anzunehmen.

Über die Ursache der beschriebenen Hypophysenveränderungen bei hypothyreotischen Zuständen wissen wir nichts Bestimmtes. Eine ausgleichende oder ersetzende Hypertrophie dürfen wir jedoch in den Wucherungsvorgängen der Hypophyse nicht erblicken, da es weder vom biologischen, noch vom morphologischen Standpunkt vorstellbar ist, daß die Hypophyse die Funktion der Schilddrüse übernehmen kann. BERBLINGER (6) denkt an die Folgen plasm fremder Stoffe, die bei hypothyreotischen Zuständen ins Blut gelangen und — analog den Plazentar- und Fötalextrakten sowie Peptonen im Tierversuch — Hyperplasie der Hauptzellen und Vergrößerung der Hypophyse erzeugen.

Die Hypophyse bei Tieren nach Thyreoidektomie.

Der erste, der die Hypophyse beim thyreoidektomierten Tier einer histologischen Untersuchung unterzogen hat, war ROGOWITSCH, der 1—2 Wochen nach der Operation deutliche Veränderungen in der Hypophyse der Kaninchen feststellen konnte, Veränderungen, die darin bestanden, daß in dem von ihm beschriebenen „dreieckigen Raum“ in der Mitte des Vorderlappens das Protoplasma, in welches die Kerne nach seiner Schilderung eingebettet sind, sehr stark an Volumen zunahm und die Kerne dadurch viel weiter auseinander rückten. Im weiteren Verlaufe traten in dieser protoplasmatischen Masse immer größer werdende Vakuolen auf neben großen mattgekörnten Zellen,

¹⁾ SCHÖNEMANN, COMTE, THOM, JOSEF SOHN, BERBLINGER (6).

die ROGOWITSCH als in Zerfall begriffen ansieht. STIEDA, der die Kaninchenhypophyse 4—12 Wochen nach der Thyreoidektomie untersuchte, fand eine mit der Zeit fortschreitende Gewichtszunahme und Vergrößerung des Organes sowie Vergrößerung der Hauptzellen im „dreieckigen Raum“ und vermehrte Vakuolisierung. — Während diese zwei Forscher in der Veränderung der Hypophyse nach Thyreoidektomie den Ausdruck gesteigerter Tätigkeit der Hypophyse, hervorgerufen durch den Ausfall der Schilddrüsenfunktion, ansehen, faßt GLEY, der gleichfalls Hypertrophie der Hypophyse beim thyreoidektomierten Kaninchen sah, diese als einen den Wegfall der Schilddrüse ausgleichenden Vorgang auf. Zu analogen Ergebnissen gelangen bei Kaninchen HOFMEISTER und LEONHARDT.

Die Hypophyse von thyreoidektomierten Hunden untersuchten TIZZONI und CENTANNI, SCHWARZ, VASSALE, TRAINA, KATZENSTEIN u. a. Während die zwei erstgenannten Autoren die gleichen Veränderungen in der Hundehypophyse fanden wie ROGOWITSCH beim Kaninchen, sah SCHWARZ nur unbedeutende und VASSALE keine Veränderungen in der Hypophyse der operierten Hunde. TRAINA fand keine Hypertrophie der Hypophyse beim thyreoidektomierten Hund, histologisch jedoch degenerative Veränderungen mit Zelluntergang und durch Resorption zerstörter Zellen bedingte Vakuolenbildung. Eine Ersatzfunktion der Hypophyse hinsichtlich der Schilddrüse lehnt TRAINA ab. — KATZENSTEIN sah bei Hunden und Affen überhaupt keine Veränderungen in der Hypophyse nach Thyreoidektomie. Der einzige Autor, der bei operierten Hunden Vermehrung der Zahl und Größe der azidophilen Zellen beschreibt, ist ALQUIER, während CIMORONI bei Hunden und Kaninchen besondere Zellen fand, die 2—3 mal größer sind als normale Hypophysenzellen und ein granuliertes, oft vakuolisirtes Protoplasma besitzen.

Veränderungen im Hinterlappen der Hypophyse nach Thyreoidektomie fand beim Hunde ROSENBLATT in Form einer Bindegewebsvermehrung. Nach HERRING finden sich die stärksten Veränderungen nach Schilddrüsenherausnahme bei Kaninchen, Katzen und Hunden im nervösen Teil der Hypophyse, charakterisiert durch das Auftreten granulierter und hyaliner Körper, neben Wucherungserscheinungen der Glia und des Ependyms. Die Pars intermedia zeigt Volumzunahme der Zellen und auch eine Zunahme der Zahl derselben, während der Vorderlappen nichts Auffälliges erkennen läßt.

Nach TRAUTMANN, der die Hypophyse thyreoidektomierter Ziegen sehr gründlich an einem großen Material untersucht hat, führt die Feststellung einer Gewichtsänderung der Hypophyse nach Schilddrüsenexstirpation deshalb zu keinem sicheren Ergebnis, da bei Ziegen normalerweise das Hypophysengewicht sehr schwankt. — Wie die histologische Untersuchung ergibt, finden sich die meisten Veränderungen in der normalerweise vorwiegend von Hauptzellen erfüllten Gegend, die ROGOWITSCHS „dreieckigem Raum“ beim Kaninchen entspricht. Das Bindegewebsgerüst erscheint, wenn die Thyreoidektomie längere Zeit zurückliegt, verdickt; die Epithelien der veränderten Vorderlappenteile übertreffen an Größe die normalen Hypophysenzellen, ihre Abgrenzung ist in den ersten Stadien undeutlich, ihre Gestalt wechselnd, der Fettgehalt gering oder fehlend. Es handelt sich hierbei um Zellen, die genetisch auf die Hauptzellen zurückgeführt werden können und die von einem granulären zu einem homogenen, kolloidartigen Zustande übergehen, um dann ganz langsam einer Vakuolenbildung und schließlich dem Untergang zu verfallen. Daß diese Zellen in der Tat aus Hauptzellen hervorgehen, beweist unter anderem der Umstand, daß typische Hauptzellen in solchen Hypophysen fehlen oder nur selten vorkommen. — Die Zahl der eosinophilen Zellen ist nach der Thyreoidektomie erheblich vermehrt, dabei erscheinen die Eosinophilen recht klein; die

basophilen Zellen sind wenig zahlreich und unverändert. Jüngere Tiere zeigen diese Veränderungen stärker als ältere. — Die Hypophysenhöhle wird besonders längere Zeit nach der Thyreoidektomie stark erweitert gefunden, der aus basophilen und azidophilen homogenen, fädigen oder gekörnten Massen zusammengesetzte Höhleninhalt erfüllt meist in großer Menge prall das Lumen. — Im Zwischenlappen tritt eine starke Bindegewebsvermehrung namentlich bei älteren Tieren und längere Zeit nach der Operation auf. Die Zellen des Zwischenlappens sind schlecht begrenzt, stark verfettet, vielfach in Zerfall begriffen, die Dicke des Zwischenlappens stark wechselnd. Auch im Hirnteil findet sich eine erhebliche Bindegewebsvermehrung; im Protoplasma der Glia treten körnige Massen auf, die jedoch bald wieder verschwinden; die Kerne der Gliazellen zeigen oft körnigen Zerfall. Auffallend ist der mächtige Pigmentreichtum der Neurohypophyse, ferner erscheinen die Kolloidkugeln vermindert und mit großer Regelmäßigkeit entwickeln sich hier sowie im Vorderlappen und Zwischenlappen Zysten, die überall den gleichen Inhalt aufweisen.

Wie aus den im vorstehenden angeführten, durchaus nicht vollzähligen Literaturauszügen hervorgeht, weichen die an der Hypophyse thyreoidektomierter Tiere von den einzelnen Untersuchern ermittelten Befunde vielfach sehr stark voneinander ab. Der Angabe über Hypertrophie des Hirnanhangs nach Schilddrüsenexstirpation steht die Mitteilung völlig negativer Befunde gegenüber, und selbst dort, wo eine Größen- und Gewichtszunahme der Hypophyse angegeben wird, erscheinen die Befunde über die histologischen Bilder durchaus nicht übereinstimmend. Die Annahme einer ausgleichenden Tätigkeit der Hypophyse für die entfernte Schilddrüse wird von den meisten Forschern abgelehnt, was SIMPSON und HUNTER besonders mit dem Hinweis darauf tun, daß in der Hypophyse thyreoidektomierter Tiere (Lämmer und Schafe) viele Monate nach der Exstirpation kein Jod gefunden werden konnte. Namentlich TRAUTMANN weist auf Grund seiner Untersuchungen darauf hin, daß das Wesen der Hypophysenveränderung nach Thyreoidektomie beim Tier der Hauptsache nach einem regressiven, degenerativen Prozeß entspricht, wenngleich sich zu Beginn die Hauptzellen vorübergehend vergrößern. Von einer kompensatorischen Hypertrophie der Hypophyse bei Schilddrüsenausfall kann nicht gesprochen werden, wohl aber muß aus den Veränderungen, die in der Hypophyse nach Thyreoidektomie auftreten, auf innige physiologische Beziehungen zwischen beiden Organen geschlossen werden.

Die Hypophyse bei Morbus Basedowi.

Nicht nur hypothyreotische Zustände vermögen das morphologische Verhalten der Hypophyse zu beeinflussen, sondern auch abnorme Steigerung der Schilddrüsenfunktion, wie dies bei der Basedowschen Krankheit der Fall ist. Ebensowenig wie bei verminderter Schilddrüsenaktivität die Veränderungen in der Hypophyse regelmäßig auftreten, ebensowenig reagiert die Hypophyse auf die Basedowschädlichkeit gesetzmäßig in allen Fällen.

Der erste, der auf pathologische Veränderungen der Hypophyse beim Morbus Basedowi hingewiesen hat, scheint BENDA (7) gewesen zu sein, der vor allem eine Verkleinerung der Hypophyse in 2 von 3 Fällen beschreibt, während in dem 3. Falle bloß der Vorderlappen verkleinert erschien. Histologisch fand BENDA (7) verschmälerte Stränge aus kleinen chromophilen Zellen. Über ähnliche Befunde berichtet SALMON. COMTE beschrieb die Hypophyse in 2 Fällen von Morbus Basedowi und fand ein Gewicht von 0,415 bzw. 0,850 g. Die

chromophilen und chromophoben Zellen waren zahlreich, der Kolloidgehalt in einem Falle sehr reichlich, in dem anderen Falle spärlich. In einem Fall von PETTAVEL (1, 2) zeigte die Hypophyse normales Gewicht und histologisch keine Besonderheiten (bis auf eine starke Hyperämie, die auch von anderen Untersuchern erwähnt wird), in einem anderen Falle Hyperämie und Verminderung der Chromophilen und zwar besonders der Eosinophilen. In 2 Fällen von Morbus Basedowi fand J. KON einmal die Hypophyse 0,6 g schwer und histologisch normal, das andere Mal mit spärlicher Entwicklung der chromophilen Zellen und verschmälerten Drüsensträngen. Verminderung der Chromophilen wird auch von RAUTMANN angegeben; ebenso von RÖSSLE in einem Fall von gleichzeitigem Morbus Basedowi und Addisoni, wobei namentlich die Basophilen sehr spärlich vertreten waren, während Hauptzellen und diesen ähnliche Zellen bei weitem

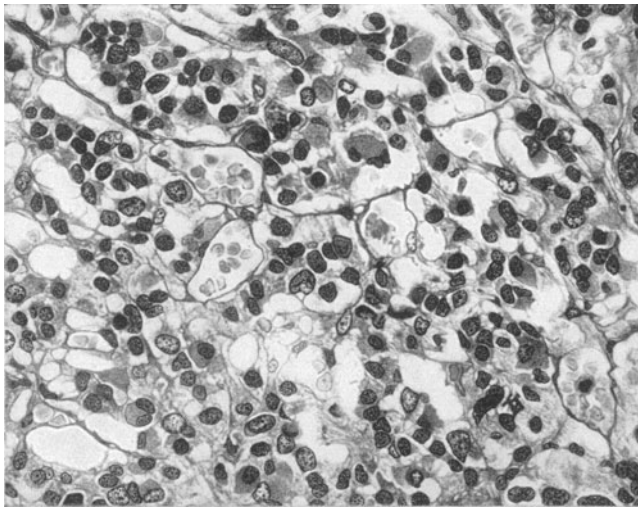


Abb. 73. Vorderlappen der Hypophyse in einem Fall von Morbus Basedowi. Schwere Veränderungen an den eosinophilen Zellen.

überwogen. Dieser Autor sah in 2 weiteren Fällen von Basedowscher Krankheit Zellenarmut der Hypophyse, Kleinheit der Zellen, schwach ausgeprägte Eosinophile, Überwiegen der Hauptzellen sowie viele Kolloidfollikel. ASKANAZY, MC CALLUM, AOYAGI u. a. fanden hingegen die Hypophyse beim Morbus Basedowi nicht oder nicht wesentlich verändert.

Wenngleich die bisher spärlichen und zum Teil wenig genauen Hypophysenbefunde beim Morbus Basedowi recht verschieden lauten, so geht doch aus den meisten Arbeiten hervor, daß Verkleinerung der Hypophyse und Verminderung der chromophilen Zellen relativ oft vorkommt.

E. J. KRAUS (15) beschreibt bei Morbus Basedowi Verminderung des Hypophysengewichtes, Verminderung der Zahl und Größe der eosinophilen Zellen, die vielfach verkleinerte, dunkle Zellkerne enthalten (Abb. 73); ferner in einem Teil der Fälle schwere Veränderungen an den Basophilen, so vor allem Kernpyknose, Abnahme und selbst völligen Schwund der Granulierung, Homogenisierung mit Verlust scharfer Zellgrenzen, Verflüssigung der Zellen, überreichliche Körnerausstoßung, Vakuolisierung des Zelleibes und Zusammenfließen des Zelleibes in eine synzytiale Masse (Abb. 74). Auch die basophilen Zellen des

Hinterlappens zeigen nicht selten regressive Veränderungen, so Verkleinerung des Zelleibes, schwache Färbbarkeit und Kernpyknose. Die Hauptzellen sind vielfach auf Kosten der Eosinophilen vermehrt und besitzen oft geschrumpfte, dunkle Kerne. Auch scheinbar nacktkernige Hauptzellen und zahlreiche, kleine, ungranulierte, an Übergangszellen erinnernde Gebilde kommen vor¹⁾.

Daß es sich bei diesen schweren Veränderungen an den basophilen Zellen nicht um einen für den Morbus Basedowi spezifischen Prozeß handelt, beweist die Tatsache, daß Verfasser entsprechend veränderte Basophile in der Hypophyse einer 33jährigen Frau, die keinen Basedow hatte, sondern an Kyphoskoliose und Herzinsuffizienz mit allgemeiner Stauung zugrunde gegangen war, und in einem Falle von Aneurysma aortae gleichfalls ohne Zeichen von Basedow beobachten konnte.

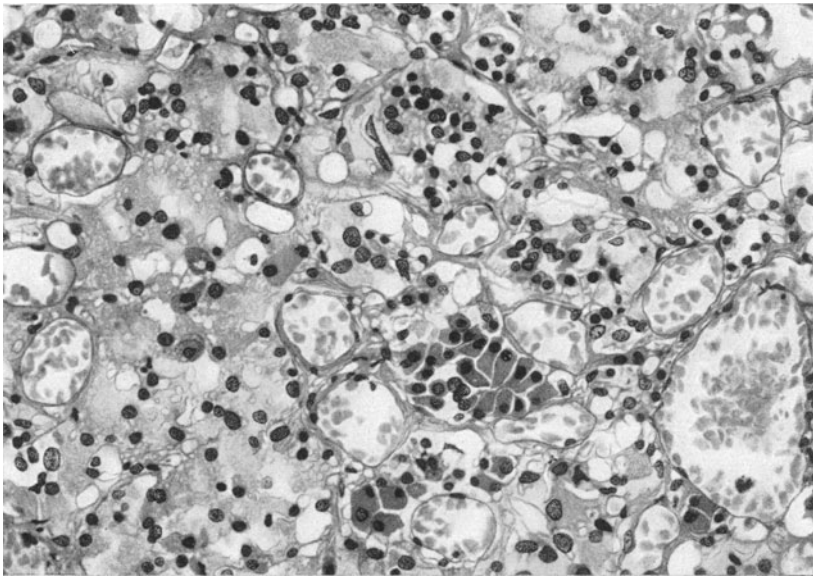


Abb. 74. Vorderlappen der Hypophyse in einem Fall von Morbus Basedowi. Schwere Veränderungen an den basophilen Zellen.

Aus dem histologischen Verhalten der Hypophyse beim Morbus Basedowi muß auf eine Schädigung derselben geschlossen werden, denn die Veränderungen sind durchwegs solche regressiver Natur, während bei Athyreose bzw. Hypothyreose vorwiegend progressive, proliferative Prozesse, die zur Vergrößerung des Organs führen, vorkommen und die regressiven Veränderungen eine sekundäre, erst bei längerem Bestand der Erkrankung auftretende Erscheinung darstellen.

So wenig geklärt die Zusammenhänge zwischen Schilddrüsenerkrankungen und Veränderungen in der Hypophyse sind, ebensowenig ist an ihrem Bestehen zu zweifeln. Dies geht aus der pathologischen Anatomie der beiden Organe deutlich hervor.

¹⁾ Die Angaben von E. J. KRAUS hinsichtlich der Veränderungen in der Hypophyse beim Morbus Basedowi sind in allerjüngster Zeit von KIYONO, der gleich KRAUS namentlich an den Basophilen schwere Veränderungen nachweisen konnte, bestätigt worden. (Virchows Arch. Bd. 257, S. 430. 1925.)

Die Hypophyse bei Morbus Addisoni.

Über Veränderungen der Hypophyse bei Morbus Addisoni berichtet E. J. KRAUS (15), der in einem Teil der Fälle Verminderung der Zahl und Größe der eosinophilen Zellen und Armut an normalen, schön granulierten Basophilen beobachten konnte. Die meisten basophilen Zellen zeigten Kernpyknose, überreichliche Körnerelimination, Umwandlung in eine wabige, fast zusammenfließende Masse, Kleinheit und unregelmäßige Form des Zelleibes, mangelhafte Körnelung und undeutliche Zellgrenzen. Die Hauptzellen waren in den Fällen von KRAUS zum Teil auf Kosten der anderen Zellformen vermehrt und zeigten manchmal pyknotische Kerne und keinen erkennbaren Zelleib. In einem Fall von Morbus Addisoni sah E. J. KRAUS (15) im Vorderlappen ein Bild, das einem zirrhotischen Prozeß mit Regeneration des Parenchyms und zwar der basophilen Zellen glich. Bei einer 43jährigen Frau, die an Morbus Addisoni litt, aber an den Folgen einer Operation gestorben war, fand der Autor keine pathologischen Veränderungen in der Hypophyse.

Die beim Morbus Addisoni beobachteten Veränderungen in der Hypophyse faßt E. J. KRAUS (15) für die Erkrankung nicht als spezifisch auf, erblickt jedoch in ihnen eine Folgeerscheinung des Leidens, wobei er an eine Toxinwirkung als Ursache der schweren Zellveränderung denkt.

Die Hypophyse bei Diabetes mellitus.

Auf Grund der Untersuchung eines großen Hypophysenmaterials, das von Diabetikern aller Altersklassen (mit Ausnahme des frühesten Kindesalter) stammte, konnte E. J. KRAUS (9, 11, 13, 14) besonders beim Diabetes jüngerer Menschen eine Verminderung des durchschnittlichen Hypophysengewichtes¹⁾, ferner in einem Teil der Fälle Verminderung der Zahl und Größe der eosinophilen Zellen, Schrumpfung der Kerne der Eosinophilen und in mehreren Fällen eigentümliche bis dahin bei keinem anderen Prozeß gesehene Veränderungen an den basophilen Zellen feststellen (s. weiter unten).

In mehreren Fällen beschreibt E. J. KRAUS (9) infarkt-narbenähnliche, fibröse Herde im Vorderlappen, namentlich in den seitlichen Teilen (Abb. 75).

Die in letzter Zeit von BALÓ in 2 Fällen von Diabetes mellitus beschriebenen, anämischen, infarktähnlichen Nekrosen im Vorderlappen der Hypophyse sah Verfasser ohne erkennbare Ursache bei einem 56jährigen Diabetiker, während er bei einem Altersdiabetiker mit Hochdruck atrophische Herde, anämische Nekrosen und Narben zugleich im Vorderlappen der Hypophyse als Folge der schweren, bis zum Verschuß der Lichtung führenden Gefäßveränderungen der Hypophysenarteriolen feststellen konnte. Während hier die Ursache der Vorderlappennekrose ermittelt werden konnte, fand sich in dem ersten Fall ebensowenig ein Anhaltspunkt für deren Entstehung wie in den Fällen von BALÓ. Die von E. J. KRAUS (9) schon vor Jahren beschriebenen fibrösen Herde in Diabetiker-Hypophysen sind wohl auf derartige Nekrosen, deren Entstehung bei Individuen ohne Gefäßerkrankung und ohne Endokarditis allerdings ungeklärt erscheint, zurückzuführen.

Häufiger als bei anderen Fällen findet E. J. KRAUS (9, 11) in der Hypophyse von Diabetikern Wucherungen der von ihm beschriebenen, schmalzylindrischen, fötalen Zellen in den seitlichen Teilen der Mantelschicht (Abb. 76).

Die bei Diabetikern gelegentlich vorkommende eigentümliche Veränderung der Basophilen, die E. J. KRAUS beschreibt, erinnert am ehesten an eine

¹⁾ Atrophie der Hypophyse bei Diabetes mellitus erwähnt auch LINDBLOM.

hydropische Degeneration, bei der ungleich große rundliche oder gelappt-randige, mehr oder weniger scharf begrenzte Herde vorwiegend in der Mantelschichte des Vorderlappens entstehen, Herde, die auf der Höhe der Veränderung schon bei schwacher Vergrößerung durch ihre lichte Farbe und ihr stark gelockertes Gefüge auffallen. Diese Erscheinung ist durch das Auftreten großer, runder, scheinbar leerer Hohlräume und den starken Zellschwund innerhalb der basophilen Zellstränge bedingt. Das Protoplasma der erkrankten Zellen wird immer mehr und mehr verringert, bis zum Schluß bloß große, runde Lücken, die von dünnen Protoplasmaabriden umschlossen erscheinen, sowie spärliche pyknotische Kerne, die häufig im Innern der scheinbar leeren Hohlräume gelegen sind, übrig bleiben (Abb. 77). Über die Ursache und Bedeutung dieser schweren, regressiven Veränderungen der Basophilen kann mit Sicherheit nichts ausgesagt werden; offenbar liegt auch hier eine sekundäre Veränderung vor, bedingt durch den Diabetes.

Ein genauer histologischer Befund der Hypophyse findet sich bei LAUTER und HILLER in einem Fall von Diabetes mellitus und insipidus im Anschluß an Schwangerschaft. Es fand sich im Vorderlappen neben einer starken Hyperämie Vermehrung des Zwischengewebes und teilweise Atrophie des Parenchyms, das aus Hauptzellen und Schwangerschaftszellen zusammengesetzt war, eosinophile und basophile Zellen jedoch vermissen ließ. Der Mangel an eosinophilen Zellen steht in Einklang mit den Untersuchungsergebnissen von E. J. KRAUS (9, 11), der bei Diabetes mellitus nicht selten eine ganz beträchtliche Verminderung des eosinophilen Zellapparates fand.

Diese Veränderung, die nach den letzten Ausführungen des Autors weder als ständig, noch als spezifisch für den Diabetes anzusehen ist, konnten

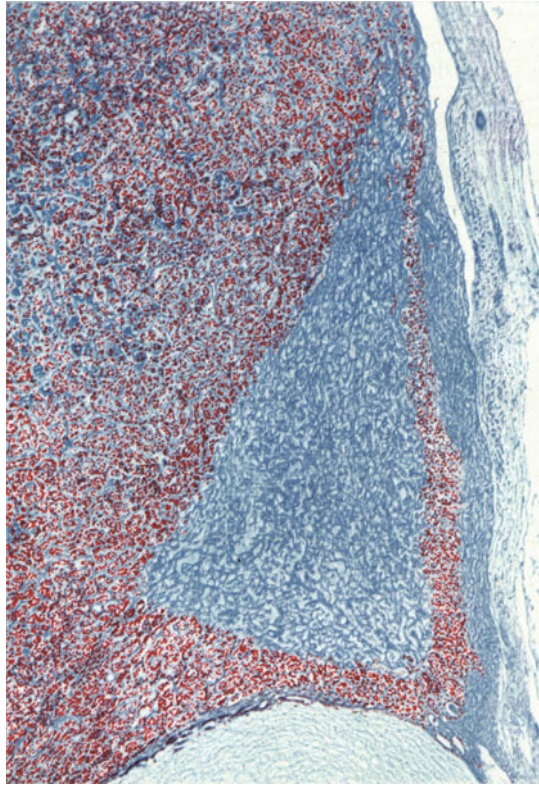


Abb. 75. Infarkt-narbenähnlicher fibröser Herd im Vorderlappen einer 46jährigen Frau mit Diabetes mellitus. (Färbung mit MALLORYS Dreifarben-gemisch.)

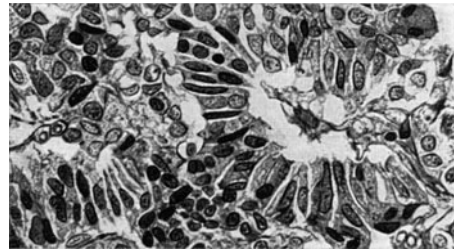


Abb. 76. Wucherung fötaler Zellen im Vorderlappen der Hypophyse eines Diabetikers.

von VERRON an der Hand eines Materials von 3 Fällen und von SCHWAB auf Grund der Untersuchung von 13 Fällen nicht bestätigt werden.

Die häufige Verbindung von Hypophysentumoren mit Glykosurie bzw. Diabetes mellitus, wie sie namentlich bei der Akromegalie beobachtet wird, hat eine Reihe von Forschern veranlaßt, geradezu das Vorkommen eines hypophysären Diabetes anzunehmen, was um so begreiflicher erscheint, als der Hypophyse in der Tat im Zuckerstoffwechsel eine bedeutende Rolle zukommt. BRÜGHSCHE, der besonders im Hinblick auf die Zuckerstoffwechselstörungen bei der Akromegalie einen hypophysären Typus des Diabetes aufgestellt hat, hält für diesen einen geringen Zuckergehalt des Harnes bei starker Polyurie für charakteristisch. Auch CUSHING glaubt an einen hypophysären Diabetes ohne erkennbare Erkrankung des Pankreas. — KOOPMAN schließt aus der

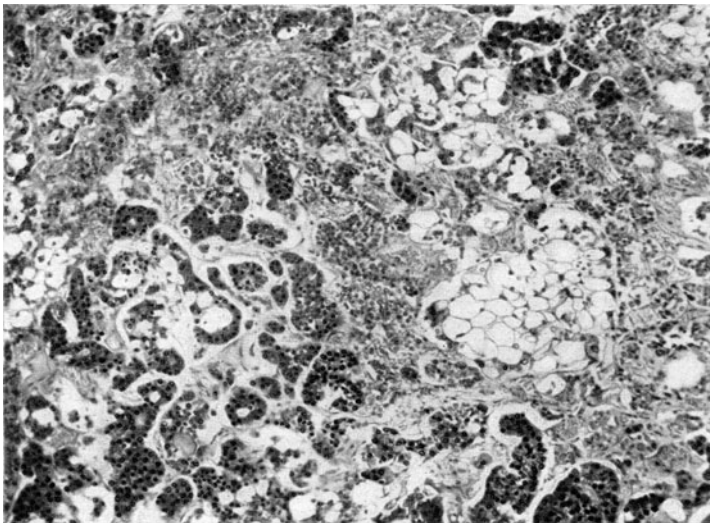


Abb. 77. Die Veränderung der Basophilen bei Diabetes mellitus nach E. J. KRAUS.

günstigen Beeinflussung gewisser Fälle von Diabetes durch Hypophysenpräparate gleichfalls auf die Existenz eines hypophysären Diabetes.

Von pathologischer Seite wurde vor nicht langer Zeit das Vorkommen eines hypophysären Diabetes und zwar von VERRON behauptet im Hinblick auf 3 Fälle, in denen er eine Unterbrechung oder Reizung des Hypophysenstiels als Ursache des Diabetes feststellen konnte. Doch fehlt den Fällen, wie E. J. KRAUS (11) in seiner Arbeit über die Pathogenese des Diabetes mellitus ausführt, die nötige Beweiskraft besonders darum, weil das Pankreas in allen 3 Fällen nicht entsprechend untersucht worden war.

Nach E. J. KRAUS und REISINGER (20) ist der Beweis nicht erbracht, daß es einen echten hypophysären Diabetes mellitus gibt, unter welchem Begriff die beiden Verfasser bloß diejenige Form des Diabetes verstehen möchten, bei der die Hypophysenerkrankung allein bei unverändertem Pankreas Ursache der Zuckerstoffwechselstörung wird. Der einzige Diabetes, den man mit einer gewissen Berechtigung als hypophysär bezeichnen könnte, ist der Diabetes bei der Akromegalie. Hier spricht schon das auffallend häufige Zusammentreffen dieser beiden Prozesse für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Hypo-

physenerkrankung und Zuckerstoffwechselstörung. Denn bei der Annahme eines funktionellen Antagonismus zwischen Hypophyse und Pankreas, wie er tatsächlich zu bestehen scheint, wäre es verständlich, daß der Inselapparat des Pankreas beim Akromegalen trotz der (zur Splanchnomegalie gehörigen) Volums- und Gewichtszunahme desselben infolge der verstärkten Belastung durch die hyperfunktionierende Hypophyse mit der Zeit erschöpft und erst dadurch die Zuckerstoffwechselstörung ausgelöst wird. In der Tat fand E. J. KRAUS zum Teil zusammen mit REISINGER (20) in Fällen von Akromegalie meistens eine Reduktion und Schädigung des Inselapparates¹⁾ sowohl bei Akromegalen mit als auch ohne Glykosurie oder Diabetes.

Die Hypophyse bei Dercumscher Krankheit (Adipositas dolorosa).

BURR fand in einem Falle neben degenerativen Veränderungen in der Schilddrüse, Atrophie der Ovarien usw. ein walnußgroßes Gliom der Hypophyse, das in die Hirnventrikel eingedrungen war, DERCUM und Mc CARTHY sahen neben Vergrößerung der rechten Nebenniere und Hodenhypoplasie ein Adenokarzinom der Hypophyse, GUILLAIN und ALQUIER Vergrößerung der Hypophyse auf das Zwei- bis Dreifache und Vergrößerung der Schilddrüse mit Vermehrung des Bindegewebes. In anderen Fällen, vor allem in einem Falle von FALTA, zeigte die Hypophyse keine wesentlichen Veränderungen. Da die pathologisch-anatomischen Befunde an den Blutdrüsen sehr verschiedenartig sind, zweifelt FALTA an der Bedeutung des Blutdrüsen-systems für die Pathogenese der Adipositas dolorosa.

Die Hypophyse bei Sklerodermie.

Da von einzelnen Autoren endokrine Störungen als Ursache der Sklerodermie angenommen werden, sei auf die wenigen verlässlichen Befunde in der Hypophyse bei der genannten Erkrankung kurz eingegangen.

Es fand MATSUI bei Sklerodermie eine auffallende Verminderung der chromophilen Zellen, namentlich der Basophilen und E. J. KRAUS²⁾ bei einem 32jährigen Mädchen mit Sklerodermie und Raynaudscher Gangrän Verminderung der Chromophilen mit Verkleinerung des Zelleibes und zum Teil geschrumpften, dunklen Zellkernen sowie entsprechende Kernveränderungen in den auf Kosten der Chromophilen vermehrten Hauptzellen.

Daß es sich bei derartigen Veränderungen in der Hypophyse um sekundäre und nicht um unsächliche Erscheinungen handelt, ist wohl als sicher anzunehmen.

Die Hypophyse bei Dementia praecox.

Seitdem man begonnen hat, dem endokrinen System bei der Dementia praecox besondere Aufmerksamkeit zu schenken, ist auch in der Hypophyse eine Reihe von Veränderungen beschrieben worden, Veränderungen, die jedoch weder als einheitlich noch als ständig oder gar als spezifisch für Dementia praecox bezeichnet werden können.

¹⁾ Hydropische Degeneration oder Atrophie.

²⁾ E. J. KRAUS: Zur Pathogenese der diffusen Sklerodermie. Virchows Archiv Bd. 253. S. 710. 1924.

DERCUM und ELLIS fanden einmal Bindegewebsvermehrung und die Eosinophilen bald überaus reichlich, bald in sehr geringer Zahl. FRANK (3) beschreibt ein Zurücktreten der Eosinophilen gegenüber den vermehrten Chromophoben und Basophilen. Die histologische Untersuchung von 16 Fällen von *Dementia praecox*, die BORBERG durchgeführt hat, ergab oft Hyperämie und manchmal geringe Vermehrung der Basophilen. Die Verschiebung der einzelnen Zellformen zugunsten der Basophilen hält BORBERG weder für bedeutend noch für konstant. Bindegewebsvermehrung zeigte ein Fall, der mit Tuberkulose kompliziert war. FAUSER und HEDDÄUS fanden außer Bindegewebsvermehrung bald reichliche Eosinophile, bald Vermehrung der Basophilen, während in einem Falle die Hypophyse als normal befunden wurde. MOTT und Mc DOUGALL ROBERTSON untersuchten 20 Fälle von *Dementia praecox*, von denen 13 an Lungentuberkulose gestorben waren. Das Durchschnittsgewicht der Hypophyse betrug 0,521 g. Die Veränderungen bestanden in Verminderung der Zahl und Färbbarkeit der eosinophilen Zellen und Vermehrung der Chromophoben; bei den ausgesprochensten Fällen fehlten die Eosinophilen angeblich ganz. Die Basophilen waren unverändert oder etwas vermehrt. Fibrose der Hypophyse betont MORSE.

In einem eingehend von MÜNZER und POLLAK untersuchten Falle von *Dementia praecox* bei einer 3 Stunden post mortem seziierten Virgo wog die Hypophyse 0,52 g und zeigte einen ganz auffallenden Reichtum an basophilen Zellen. Im vorderen Abschnitt der Orohypophyse lag ein 1,5 mm im Durchmesser haltendes Adenom aus Hauptzellen. Einen eigenartigen Bau zeigte die „Grenzschicht“ (Marksubstanz), die nicht wie normal aus einer größeren Zahl kleiner Kolloidzysten bestand, sondern einen mit Epithel ausgekleideten Spalt bildete, der ähnlich wie beim Embryo Vorderlappen und Hinterlappen auf weite Strecken hin trennte und somit nach der Auffassung der Autoren auf fötaler Entwicklungsstufe stehengeblieben war. Im Bindegewebe der Marksubstanz fand sich verstreut lymphatisches Gewebe, der Hinterlappen enthielt eine große Menge basophiler Zellen. Die ausgesprochene Vermehrung der Basophilen möchte MÜNZER und POLLAK mit der kleinzystischen Degeneration der Ovarien in diesem Falle in Zusammenhang bringen. In dem erhaltenen Hypophysenspalt erblicken die Verfasser eine Konstitutionsanomalie.

Die von einigen Untersuchern, so namentlich von FRANK (3) hervorgehobene Bindegewebsvermehrung in der Hypophyse dürfte auf die in vielen Fällen vorhandene chronische Tuberkulose zurückzuführen sein.

Während FRANK (3) und MORSE in den Veränderungen der Hypophyse und der übrigen endokrinen Organe den Ausdruck einer hypoplastischen Konstitution erblicken, hält BORBERG, FAUSER und HEDDÄUS die Befunde in den endokrinen Organen für sekundär, hervorgerufen durch interkurrente Krankheiten. MÜNZER und POLLAK nehmen für ihren Fall eine Minderwertigkeit des ganzen Organismus infolge erblicher Belastung und als Folge dieser die Störungen der endokrinen Drüsen an.

Die Hypophyse bei *Dementia paralytica*.

Während WOLF in einer älteren Arbeit die Hypophyse in den von ihm untersuchten Fällen von progressiver Paralyse unverändert gefunden hat, berichtet E. J. KRAUS (6) über eine auffallende Vermehrung der von ihm beschriebenen Übergangszellen (Abb. 78). Von 17 Hypophysen paralytischer Individuen zeigten mit Ausnahme eines Falles sämtliche einen positiven Befund, wobei der Gehalt

an diesen Zellen in 76,4⁰/₀ ungemein groß, in 17,6⁰/₀ noch immer sehr groß und nur in 6⁰/₀ gering erschien. Das durchschnittliche Gewicht der Paralytikerhypophysen betrug 0,57 g, war somit gegen die Norm etwas vermindert. Die bei progressiver Paralyse gefundenen Veränderungen in der Hypophyse hält E. J. KRAUS (6) durchaus nicht für spezifisch, da er den gleichen Befund, wenn auch nur selten, in anderen Hypophysen sowohl bei anatomisch unverändertem Gehirn als auch bei anderen (nicht paralytischen) Veränderungen desselben finden konnte. So sah KRAUS (6) einen auffallend großen Gehalt an Übergangszellen bei einer 43jährigen Frau und einem 57jährigen Mann mit Karzinom des Pylorus, bei einem 3jährigen Mädchen mit tuberkulöser Leptomeningitis und bei einem

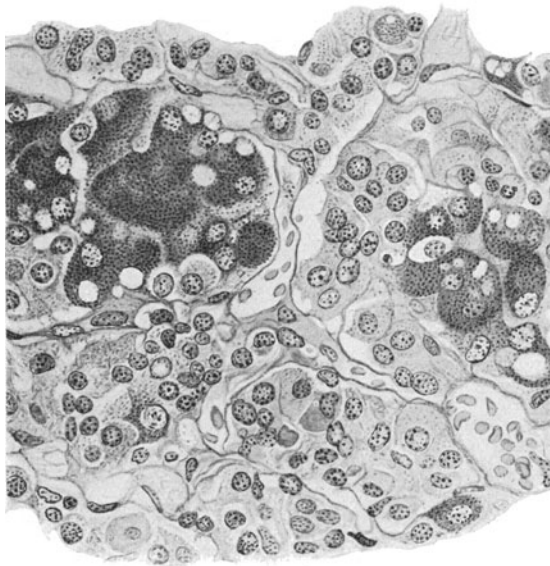


Abb. 78. Vermehrung der Übergangszellen von E. J. KRAUS bei progressiver Paralyse.

35jährigen Mann mit Hypoplasie der linken Kleinhirnhemisphäre und abnormer Furchung des Ober- und Unterwurms. Auffallend viele Übergangszellen waren auch bei einem 10jährigen Knaben mit Orbitalphlegmone und fortgeleiteter eitriger Meningitis und bei einem 70jährigen Mann mit Atrophie des Gehirns und chronischem Hydrozephalus festzustellen.

Da es sich bei den Übergangszellen um die Vorstufen der Basophilen handelt, ist vielleicht der Schluß gestattet, daß die bei der progressiven Paralyse und einigen anderen Fällen beobachteten Veränderungen den Ausdruck einer überstürzten Produktion basophiler Zellen darstellen, ähnlich den Regenerationserscheinungen im Knochenmark bei gewissen Blutkrankheiten. Über die Ursache dieser überstürzten Regeneration der basophilen Zellen gerade in Fällen von progressiver Paralyse kann allerdings nichts Bestimmtes ausgesagt werden. Immerhin erscheint es auffallend, daß die genannte Zellwucherung in der Hypophyse vorwiegend bei Menschen mit krankhaft verändertem Gehirn gefunden wurde.

Tabelle der hypophysären Erkrankungen.

Name	Ursache	Pathologisch-anatomischer Befund
Akromegalie. Pierre Mariesche Krankheit (Hyperpituitarismus).	Hyperfunktion der eosinophilen Zellen der Hypophyse.	Benignes oder malignes Adenom, viel seltener diffuse oder knotige Hyperplasie der eosinophilen Zellen der Hypophyse. Hyperplastische Veränderungen am Mesenchym und Epithel (Vergrößerung der „Akren“, Makroglossie, Splanchnomegalie usw.), oft abnorm starke Behaarung, männlicher Behaarungstypus bei Frauen. Häufig regressive Veränderungen am Inselapparat des Pankreas. In alten Fällen meistens Atrophie der Keimdrüsen, bei Frühakromegalen Hypoplasie. Gelegentlich Vergesellschaftung der Akromegalie mit Riesenwuchs oder hypophysärer Fettsucht; gelegentlich Ausgang in hypophysäre Kachexie.
Riesenwuchs, Gigantismus, Makrosomie.	Beim akromegalen Riesenwuchs Hyperfunktion der eosinophilen Zellen der Hypophyse, wahrscheinlich durch Einsetzen der Störung vor Abschluß des Knochenwachstums. Beim eunuchoiden Riesenwuchs wahrscheinlich Zusammenwirken von Hypofunktion der Keimdrüsen mit Hyperfunktion der Hypophyse.	Tumor oder Hyperplasie der eosinophilen Zellen der Hypophyse, zum Teil mit regressiven Veränderungen (Angaben vielfach unverlässlich). Im übrigen Veränderungen wie bei Akromegalie bzw. Eunuchoidismus oder Kombination beider.
Nanosomia pituitaria (ERDHEIM). Hypophysärer Zwergwuchs, Paltaufischer Zwergwuchs (Nanosomia infantilis HANSEMANN).	Ausfall oder starke Verminderung der Vorderlappenfunktion vor Abschluß des Längenwachstums. (Je nach dem Zeitpunkt, in dem die Hypophysenläsion einsetzt, wäre nach ERDHEIM eine Nanosomia pituitaria congenita, infantilis und tarda zu unterscheiden.)	Meistens Hypophysengangsgeschwülste (ERDHEIM), selten andere den Vorderlappen oder die Hypophyse überhaupt schwer schädigende Veränderungen. Hypoplasie bzw. Hypoplasie und Atrophie der Keimdrüsen, Hypoplasie der Geschlechtsteile. Zwergwuchs mit annähernd normalen Körperproportionen und offenen Epiphysenfugen, Fehlen des Bartes und der Körperbehaarung.
Hypophysäre Kachexie, Simmondsche Krankheit.	Ausfall oder hochgradige Verminderung der Vorderlappenfunktion (vorwiegend bei Frauen).	Narbige Verödung des Vorderlappens (meist nach embolischer Nekrose), seltener Schädigung der Hypophyse durch Tumoren, Granulome, Hämorrhagie usw. — Atrophie der Keimdrüsen, allgemeine Atrophie mit Splanchnomikrie. Verlust der Achsel- und Schamhaare, Runzelung der Gesichtshaut, bei Männern Verlust des Bartes.

Name	Ursache	Pathologisch-anatomischer Befund
Dystrophia adiposogenitalis (BARTELS) Typus Fröhlich, hypophysäre Fettsucht, hypophysäre Dystrophie, (Hypopituitarismus).	Störung in der Zusammenarbeit von Hypophyse (wahrscheinlich Vorderlappen) und Zwischenhirn.	Tumoren, Granulome, Hydrozephalus und verschiedene andere die Hypophyse oder das Zwischenhirn oder beide Teile schwer schädigende Veränderungen, als da sind (Hämorrhagie, Trauma, Druckatrophie usw.), ferner Fettsucht vom Typus der bei Eunuchen, Verlust des Bartes und der Körperbehaarung, Atrophie der Keimdrüsen und der Geschlechtsteile. In alten Fällen gelegentlich Zeichen von Kachexie. Bei Erkrankung in der Jugend Zwergwuchs vom Typus des hypophysären mit Hypoplasie der Keimdrüsen und Geschlechtsteile.
Diabetes insipidus.	Störungen in der Funktion des nervösen Anteils des Hypophysen-Zwischenhirnsystems (Hinterlappen, Hypophysenstiel, Boden des 3. Ventrikels) augenscheinlich bei intakter Vorderlappenfunktion. (Nicht selten Teilerscheinung einer Dystrophia adiposogenitalis.)	Häufig Zerstörung des Hinterlappens durch Karzinometastasen, seltener durch primäre Tumoren, Granulome, Abszeß, Blutung, Trauma usw. oder Tumoren, Granulome, Erweichung, Blutung usw. im Zwischenhirn oder Läsion sowohl der Hypophyse als auch des Zwischenhirns durch eine der genannten Veränderungen.

Literatur.

- ABRAMOW: Über die Veränderungen der Hypophysis bei experimenteller Diphtherie. Charkow. med. Journ. 1913, 16, Nr. 7 u. Virchows Arch. Bd. 214, S. 408. 1913. — ABRIKOSOFF: Anatomische Befunde in einem Fall von Myxödem. Virchows Arch. Bd. 177, S. 426. 1904. — ALLARIA: Iperevolutismo parziale congenito in un bambino di madre acromegalia. Riv. di clin. pediatr. Vol. 11, p. 561. 1913. — ALQUIER: Sur les modifications de l'hypophyse après l'exstirpation de la thyroïde ou des surrénales chez le chien. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 9, p. 492. 1907. — AMSLER: Zur Lehre der Splanchnomegalie bei Akromegalie. Berlin. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 34, S. 1600. — ANDERS: Literatur über Riesenwuchs und Zwergwuchs. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 34, S. 577. 1923—1924. — AOYAGI: Studien über die Veränderungen des sympathischen Nervensystems, insbesondere der Neurofibrillen bei Morbus Basedowi. Dtsch. Zeitschr. f. Neurol. Bd. 42, 1911. — ARAI: Der Inhalt des Canalis craniopharyngeus. Anat. Hefte. Bd. 33, 1. Abt. — ARNOLD, J. (1): Akromegalie, Pachyakkrie oder Ostitis? Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 10, S. 1. 1891. — ARNOLD, J. (2): Beitrag zur Akromegaliefrage. Virchows Arch. Bd. 135, S. 1. 1894. — ARNOLD: Ein Beitrag zu den Tumoren der Hypophysengegend. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 73, S. 459. 1924. — ASCHNER (1): Demonstration von Hunden nach Exstirpation der Hypophyse. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 51, S. 2668. — ASCHNER (2): Über das Stoffwechsel- und Eingeweidezentrum im Zwischenhirn, seine Beziehung zur inneren Sekretion (Hypophyse, Zirbeldrüse) und zum Diabetes insipidus. Berlin. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 28, S. 772. — ASCHNER (3): Blutdrüsenkrankungen des Weibes. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1918. — ASCHNER, B. (4): Zur Physiologie des Zwischenhirns. Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 27, S. 1042. — ASCHNER, B. (5): Hypophyse und Diabetes insipidus. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 3, S. 81. — ASCHNER, B. (6): Über die Beziehungen zwischen Hypophysis und Genitale. Arch. f. Gynäkol. Bd. 97, S. 200. 1912. — ASCHOFF (1): Über einen Fall von angeborenen Schilddrüsenmangel. Dtsch. med. Wochenschr. 1899. Vereinsbeilage 33, S. 203. — ASCHOFF (2): Morphologische Veränderungen während des Alterns in der Hypophyse. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 782. — ASCHOFF (3): Pathologische Anatomie. Bd. 2. Jena 1921, S. 982. — ASCOLI e

LEGNANI: L'ipofisi ed organo indispensabile alla vita? Arch. ital. di biol. Vol. 59, p. 235. 1913. — ASKANAZY (1): Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowi, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 61. 1898. — ASKANAZY (2): Über schwere Neurofibromatosen. Arb. a. d. Geb. d. pathol. Anat. u. Bakteriolog. a. d. pathol. Inst. Tübingen. Bd. 9, S. 147. — AUSCH: Akromegalie mit intensivem Diabetes und Wechsel der Haarfarbe. Med. Klinik. 1918. Nr. 6, S. 131. — BAART DE LA FAILLE: zit. nach BECK: Zeitschr. f. Heilk. Bd. 4, S. 393. 1883. — BALÓ: Über Nekrosen des Hypophysenvorderlappens und ihre Folgen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72, H. 2, S. 599. — BAILEY and DAVIDOFF: Concerning the microscopic structure of the hypophysis cerebri in acromegaly. Americ. journ. of pathol. Vol. 1, Nr. 2, p. 185. 1925. — BARBACCI: Gumma der Hypophysis cerebri. Zit. nach Zentralblatt f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 3, S. 301. 1892. — BARLOW: Apituitarismus und das anenzephalische Syndrom. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 32. 1923. — BARNABO: Ulteriori ricerche sperimentali sulla secrezione interna testicolare. Policlinico Vol. 20, p. 165. 1913. — BARTELS: Über Plattenepithelgeschwülste der Hypophysengegend. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 16, S. 407. 1906. — BASILE: Histologische und funktionelle Veränderungen der zentralen Hypophyse des Menschen in einem Fall von Lymphosarkom des Nasenrachenraums. Zeitschr. f. Laryngol., Rhinol. u. ihre Grenzgeb. Bd. 7, H. 6, S. 659. 1915. — BAUER und WASSING: Zur Frage der Adipositas hypophysaria. Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 30. S. 1236. — BAYERTHAL: Zur Diagnose der Thalamus- und Stirnhirntumoren. Neurol. Zentralbl. Bd. 22. 1903. — BAYON: Hypophysis, Epiphysis und periphere Nerven bei einem Fall von Kretinismus. Neurol. Zentralbl. 1905. Nr. 4, S. 146. — BECK, N. (1): Über ein Teratom der Hypophysis cerebri. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 4, S. 393. 1883. — BECK, N. (2): Tuberkulöse Entartung des Hirnanhanges. Ammons Zeitschr. f. Ophthal. 1835. — Zit. nach HEDKAMP: Virchows Arch. Bd. 210, S. 445. 1912. — BENDA (1): Über den normalen Bau und einige pathologische Veränderungen der menschlichen Hypophysis. Verhandl. d. physik. Ges. zu Berlin. 1899 bis 1900. Nr. 5—7. 18. Februar 1900. — BENDA (2): Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Hypophysis cerebri. Berlin. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 52, S. 1205. 37. Jg. — BENDA (3): Über 4 Fälle von Akromegalie. Dtsch. med. Wochenschr. 1901. S. 513. — BENDA (4): Klinisch-anatomische Beiträge zur Lehre von der Akromegalie. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 32, S. 536. 1901. — BENDA (5): Über die normale und pathologische Histologie der Hypophyse. Sitzungsber. d. Berlin. Ges. f. Psych. u. Nervenheilk. Neurol. Zentralbl. 1901. — BENDA (6): Die Akromegalie. Dtsch. Klinik. Bd. 3. 1903. — BENDA (7): Pathologische Anatomie der Hypophyse. Handb. d. pathol. Anat. d. Nervensystems. II. Flatau. Berlin 1904. — BENDA (8): Diskussion zu den Vorträgen. XV—XXIV. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 17. Tag. München 1914. S. 223. — BERBLINGER (1): Diabetes insipidus und Tumor der Hypophyse. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 16. Tag. Marburg 1913. S. 272. — BERBLINGER (2): Experimentell hervorgerufene Hypophysenveränderungen. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 17. Tag. München 1914. S. 184. — BERBLINGER (3): Über Riesen- und Zwergwuchs. Med. Klinik. 1919. Nr. 42, S. 1029. — BERBLINGER (4): Zur Basophilenvermehrung im menschlichen Hirnanhang. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 30, S. 617. 1919—1920. — BERBLINGER (5): Die genitale Dystrophie in ihrer Beziehung zu Störungen der Hypophysenfunktion. Virchows Arch. Bd. 228, S. 151. 1920. — BERBLINGER (6): Hypophyse bei Hypothyreose nebst Bemerkungen über die Schwangerschaftshypophyse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 33, H. 1—2, S. 92. 1921. — BERBLINGER (7): Hypophyse und Zwischenhirn. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 19. Tag. in Göttingen. 1923, S. 259. — BERBLINGER (8): Klimakterische Gesichtsbehaarung und endokrine Drüsen. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 10, S. 412. 1924. — BERBLINGER (9): Zur Frage der Hypophysenfunktion. Med. Ges. Jena 1924. Med. Klinik. 1924. Nr. 36, S. 1267. — BERBLINGER (10): Hypophysentumor. Med. Ges. Jena. Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 1183, Nr. 34. — BERBLINGER und MUTH: Das histologische Bild der Adenohypophyse bei Krebs- und Sarkomleidenden im Vergleich zur Schwangerschaftshypophyse. Zentralbl. f. Gynäkol. Jg. 47, Nr. 45. 1923. — BERRELLI: Diabetes insipidus with Tuberculosis of the pituitary gland. Brit. med. journ. 1913. Nr. 2750. — BERGER: Ein Fall von Tumor der Hypophysengegend mit Obduktionsbefund. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54, S. 448. 1904. — BERGHAEN: Zur Kenntnis der Hypophysenstruktur bei Akromegalie. Inaug.-Diss. Marburg 1914. — BEVAQUA: Sulla presenza di vere formazioni glandolari nel lobo posteriore dell'ipofisi cerebrale di un bambino. Anat. Anz. Bd. 38, H. 16—17, S. 445. 1911. — BIANCHI: Contributo alle studio della sifilide dell'ipofisi. Rev. medica scienze med. Vol. 59. 1913. — BIEDL (1): Innere Sekretion. Berlin u. Wien: Urban u. Schwarzenberg 1916. — BIEDL (2): Physiologie und Pathologie der Hypophyse. München und Wiesbaden 1922. — BIRCH-HIRSCHFELD: Lehrbuch der pathol. Anat. Leipzig 1887. — BIRCHER: Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Jg. 15, 1, S. 82. 1911. — BLEIBTREU: Ein Fall von Akromegalie (Zerstörung der Hypo-

physis durch Blutung). Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 43, S. 2079. — BOCK: Beitrag zur Pathologie der Hypophyse. Virchows Arch. Bd. 252, H. 1, S. 98. 1924. — BONIN, G. v.: Classification of tumors of the pituitary body. Brit. med. journ. 1913. Nr. 2731, p. 934. — BOGGS and WINTERNITZ: Acute suppurative hypophysitis as a complication of purulent sphenoidal sinusitis. Johns Hopkins hosp. reports (Baltimore) Vol. 18, p. 56. 1919. — BORBERG: Histologische Untersuchungen der endokrinen Drüsen bei Psychosen. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 63. 1921. — BOYCE and BEADLES (1): Enlargement of the hypophysis in myxoedema. Journ. of pathol. a. phys. 1892. — BOYCE and BEADLES (2): A further contribution to the study of the pathology of the hypophysis cerebri. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 1. 1893. — BREGMANN und STEINHAUS: Zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophyse und der Hypophysengegend. Virchows Arch. Bd. 188, S. 360. 1907. — BREITNER: Zur Kasuistik der Hypophysentumoren. Virchows Arch. Bd. 93. 1883. — BRESLAU und RINDFLEISCH: Geburtsgeschichte und Untersuchung eines Falles von Foetus in foetu. Virchows Arch. Bd. 30, S. 406. 1864. — BRAUCHLI: Beitrag zur Pathologie der Hypophyse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. (in Druck) zit. nach WEGELIN. Virchows Arch. Bd. 254. 1925. — BRIND: Ein Fall von Riesenwuchs mit Atrophie der Geschlechtsorgane. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 103. 1913. — BRISSAUD et MEIGE: Gigantisme et acromégalie. Journ. de méd. et chirurg. prat. 25. Janv. 1895. — BROWNE: The anencephalic syndrome in its relation to acromegaly. Edinburgh med. journ. Vol. 1920. Nr. 5. — BRYANT: Sensory elements in the human cerebral hypophysis. Anat. record. Vol. 11, p. 25. Aug. 1916 bis Januar 1917. — BÜCHLER: Hypophyse und Zwischenhirn. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 80, S. 331. 1922. — BUDAY und JANSKO: Ein Fall von pathologischem Riesenwuchs. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 60. 1898. — BUDDÉ: Zur Kenntnis der bösartigen Hypophysengeschwülste und hypophysären Kachexie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 25, H. 1, S. 16. 1921. — BURR: A case of adiposidolosa with necropsy. Journ. of nerv. a. ment. dis. 1900. — CAGNETTO (1): Zur Frage der anatomischen Beziehungen zwischen Akromegalie und Hypophysentumor. Virchows Arch. Bd. 176, S. 115. 1904. — CAGNETTO (2): Osservazioni anatomo-patol. sull'atrofia dell'ipofisi. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 17, S. 552. 1906. — CAGNETTO (3): Neuer Beitrag zum Studium der Akromegalie mit besonderer Berücksichtigung der Frage nach dem Zusammenhang der Akromegalie mit Hypophysengeschwülsten. Virchows Arch. Bd. 187, S. 197. 1907. — CAGNETTO (4): Alterazioni del midollo spinale in un caso di acromegalia. Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. Vol. 30, Fasc. 2, p. 3. 1904. — CALDERARA: Mixedema da atrofia delle tiroide con ipertrofia della ipofisi. Giorn. accad. med. Torino 3. 1908. — CAMUS et ROUSSY: Polyurie expérimentale par lésions de la base du cerveau. La polyurie dite hypophysaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 75, p. 628. 1913. — CARNOT, RATHERY et DUMONT: Acromégalie, diabète, tumeur hypophysaire. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1913. Nr. 15. — CASPAR: Eine Hypophysidgeschwulst. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 73, S. 172. 1924. — CASTELLI: Contribution à l'étude des substances grasses de l'hypophyse humaine. Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. Tome 26. 1914. — CASTRÉN: Zur Kenntnis der Pseudotabes pituitaria, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der sog. Corpora amyloidea. Arb. a. d. pathol. Inst. d. Univ. Helsingfors. Herausgeg. von HOMEN und WALLGREN. Bd. 3, H. 3 bis 4, S. 482. 1924. — CHIARI (1): Jahresbericht des Rudolfsplatzes in Wien. 1880, S. 467. Zit. nach BECK: Zeitschr. f. Heilk. Bd. 4, S. 395. 1883. — CHIARI (2): Gumma der Hypophysis. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 34, S. 1662. — CHRISTELLER: Die Rachen-dachhypophyse des Menschen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Virchows Arch. Bd. 218, H. 2, S. 185. 1914. — CIMORONI: Sur l'hypertrophie de l'hypophyse cérébrale chez les animaux thyroïdectomisés. Arch. di scienze biol. Vol. 48, p. 387. 1907. — CITELLI: Sul significato sulla evoluzione della ipofisi faringea nell'uomo. Anat. Anz. Bd. 41, S. 321. 1912. — CIVALLERI: L'ipofisi faringea. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Phys. 1909. H. 1—3. — CLAUDE et GOUGEROT: Sur l'insuffisance simultanée de plusieurs glandes à sécrétion interne. Cpt. rend. des séances de la soc. biol. Tome 63, p. 785. 1907. — CLAUS: Zur pathologischen Physiologie innersekretorischer Organe. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Jg. 20. I. S. 436. 1922. — CLERC: Un cas de gigantisme eunuchoïde. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tome 29. 1913. — CLUNET et JONESCU: Le pigment du lobe postérieur de l'hypophyse chez l'homme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 69, S. 626. — COENEN: Hypophysentumoren. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 3, S. 121. — COHEN: Ein Fall von Hypophysentumor. Fol. oto-lar. Bd. 12, S. 427. 1924. — COHN, E.: Gummien der Hypophyse. Virchows Arch. Bd. 240, H. 3, S. 452. 1923. — COMTE: Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et des relations avec le corps thyroïde. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 23, S. 90. 1898. — COX and SLOAN: Primäres Melanom des Jejunum mit klinischen Symptomen, die durch Metastase in der Hypophyse bedingt waren. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 82, Nr. 25. 1924. Zit. nach Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 35, Nr. 1—2, S. 15. 1924. — CREUTZFELDT (1): Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der Hypophyse. Jahrb. d. Hamburger Staats-

krankenanstalt. Bd. 13. 1908. — CREUTZFELDT (2): Drei Fälle von Tumor hypophyseos ohne Akromegalie. Mitt. a. d. Hamburg. Staatskrankenanst. Bd. 9, Nr. 13. 1909. — CREUTZFELDT (3): Ein Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie der Hypophysis cerebri des Menschen. Mitt. a. d. Hamburg. Staatskrankenanst. Bd. 9, S. 273. 1909. — CREUTZFELDT, BOENKE und KOCH: Über Veränderungen in der Hypophysis cerebri bei Diphtherie. Virchows Arch. Bd. 213, S. 123. 1913. — CROWE, CUSHING and HOMANS: Experimental hypophysectomy. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 21. Mai 1910. — CUSHING (1): The functions of the pituitary body. Americ. journ. of the med. sciences. 1910. p. 473. — CUSHING (2): The pituitary body and its disorders. Philadelphia and London 1912. — DALLEMAGNE: Trois cas d'acromégalie. Arch. de méd. exper. Tome 7, p. 589. 1895. — DANDY, WALTER and GOETSCH: The blood supply of the pituitary body. Americ. journ. of anat. Vol. 11, p. 137. — DASTRE: Zit. nach ASCHNER: Die Blutdrüsenkrankungen des Weibes. Wiesbaden 1918. — DAWYDOWSKIE: Die pathologische Anatomie und Pathologie des Fleckfiebers. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Jg. 20, Abt. 2, Teil 2, S. 571. 1924. — DE COULON: Über Thyreoida und Hypophysis der Kretins. Virchows Arch. Bd. 147, S. 53. 1897. — DEMOLE: Adenome basophile du lobe antérieur de l'hypophyse avec adiposité. III. Reunion neurol. internat. ann. Paris 1922. Presse méd. 1922. Nr. 30, p. 605. — DERGUM and ELLIS: An examination of the ductless glands in eight cases of dementia praecox. Journ. of nerv. a. ment. dis. Vol. 40. 1913. — DERCUM and Mc CARTHY: Autopsy of a case of adipositas dolorosa. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 124, p. 994. 1902. — DIECKMANN: Über die Drüsenelemente in der Neurohypophyse des Menschen. Virchows Arch. 252, Nr. 1, S. 113. 1924. — DIETERLE: Die Athyreosis. Virchows Arch. Bd. 184, S. 56. 1906. — DOLEGA: Ein Fall von Kretinismus, beruhend auf einer primären Hemmung des Knochenwachstums. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 9, S. 488. 1891. — DOMAGK: Hypophysentumor und Diabetes insipidus. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 2, S. 124. — DOMANIG: Beitrag zur Pathologie der Hypophysentumoren. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 27, S. 762. — DOSTOJEWSKI: Über den Bau des Vorderlappens des Hirnanhangs. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 26, S. 592. 1886. — DUNIN KARWICKA: Über das physikalische Verhalten und das physiologische Vorkommen der doppelbrechenden Lipoide. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 50, S. 437. 1911. — DZIEMBOWSKI: Über den ursächlichen Zusammenhang zwischen Hypophysis cerebri und Diabetes insipidus. Inaug.-Diss. Breslau 1914. — EDINGER (1): Wissenschaftliche Vereinigung am städt. Krankenhaus zu Frankfurt a. M. Sitzungsber. vom 7. Februar 1911. — EDINGER (2): Über die Hypophysis. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 14, S. 761. — EDINGER (3): Die Ausführungswege der Hypophyse. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 78. 1911. — EICHHORST: Über Veränderungen in der Hypophysis cerebri bei Kretinismus und Myxödem. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1918. Nr. 124, S. 207. — EICHLER: Kasuistischer Beitrag zur Dystrophia adiposogenitalis. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 39, S. 1082. — EISENLOHR: Zur Kenntnis der Tumoren der Hypophysis. Virchows Arch. Bd. 68. 1876. — ELTESTER und SCHRÖDER: Über einen Fall von Akromegalie und Splanchnomegalie. Med. Klinik 1914. Nr. 31, S. 1311. — ENGEL: Über den Hirnanhang und den Trichter. Inaug.-Diss. Wien 1839. — ERDHEIM (1): Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoida, parathyreoida und Hypophysis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 33, S. 158. 1903. — ERDHEIM (2): Über Hypophysengangsgeschwülste und Hirncholesteatome. Aus d. Sitzungsber. d. Akad. Wien, mathem.-naturw. Kl. III, II b, I. Dez. 1904. — ERDHEIM (3): Über Schilddrüsenaplasie, Geschwülste des Ductus thyreoglossus. Über einige menschliche Kiemenderivate. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 35, S. 366. 1904. — ERDHEIM (4): Über einen neuen Fall von Hypophysengangsgeschwulst. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 17, S. 209. 1906. — ERDHEIM (5): Über einen Hypophysentumor von ungewöhnlichem Sitz. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 46, S. 233. 1909. — ERDHEIM (6): Über das eosinophile und basophile Hypophysenadenom. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 4, S. 70. 1910. — ERDHEIM (7): Nanosomia pituitaria. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 62, S. 302. 1916. — ERDHEIM (8): Über Hypophysentumoren. Wien. med. Wochenschr. 1924. Nr. 4, S. 185. — ERDHEIM und STUMME (9): Über die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 46, S. 1. 1909. — FAHR (1): Beitrag zur Pathologie der Hypophyse. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 8, S. 206. — FAHR (2): Über akute Hypophysitis. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33, Nr. 18, S. 481. — FALTA: Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin: Julius Springer 1913. — FAUSER und HEDDÄUS: Histologische Untersuchungen der innersekretorischen Drüsen bei psychischen Erkrankungen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 74, S. 616. 1922. — FICHERA: Sulla ipertrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione. Policlinico, sez. chirurg., giugno-luglio 1905. — FISCHER, B. (1): Die Beziehung des Hypophysentumors zur Akromegalie und Fettsucht. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 5, S. 587. 1910. — FISCHER, B. (2): Hypophyse und Akromegalie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 11, S. 130. 1912. — FISCHER, B. (3): Hypophysis und Adipositas hypogenitalis. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 11, S. 145.

1912. — FISCHER, B. (4): Zur Hypophysenfrage. Virchows Arch. Bd. 210, S. 455. 1912. — FISCHER, B. (5): Hypophyse, Akromegalie und Fettsucht. Wiesbaden 1910. — FLECKSEDER: Über die Bedeutung der hypophysären Polyurie beim Menschen. Wien. med. Wochenschr. 1916. Nr. 26, S. 1007. — FORMANEK: Zur Kasuistik der Hypophysengangsgeschwülste. Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 603. — FRANK (1): Über Beziehungen der Hypophyse zum Diabetes insipidus. Berlin. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 9, S. 393. — FRANK (2): Diabetes insipidus und Infundibularregion. Ref.: Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 19—20, S. 847. — FRANK, M. (3): Veränderungen an den endokrinen Drüsen bei Dementia praecox. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 5, S. 23. 1919. — FRANKENTHAL: Über Verschüttungen. Virchows Arch. Bd. 222, S. 332. 1916. — FRÄNKEL, E.: Präparate von hypophysärer Kachexie. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 44, S. 1369. — FREUND, W. A.: Über Akromegalie. Volkmanns Samml. klin. Vortr. Nr. 329, 30. 1889. — FRIEDMANN und MAASS: Über Exstirpation der Hypophysis cerebri. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 52, S. 1213. 1900. — FRISCH: Über familiäre Hämochromatose. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 4, S. 149. 1922. — FROBOESE: Über die tuberkulöse Erkrankung der Hypophyse, insbesondere über die primäre Form. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 29, S. 145. 1918. — FRÖHLICH: Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. Wien. klin. Rundschau. 1901. Nr. 47 u. 48. — FROMME: Teratom der Schädelhöhle. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 27, S. 1304. — GARFUNKEL: Zum Krankheitsbild des Eunuchoidismus auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72, H. 2, S. 475. — GAUTIER (1): Un cas d'acromégalie. Progr. méd. 1890, p. 1109 u. 1892, p. 4. — GAUTIER, R. (2): Zur Kenntnis der Mischgeschwülste der Hypophysengegend. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 19, S. 247. 1916. — GIERKE, v. (1): Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 37, S. 502. 1905. — GIERKE, v. (2): Physiologische und pathologische Glykogenablagerungen. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 11, 2, S. 871. 1907. — GIERKE, v. (3): Hypophysis und Epiphysis bei Diabetes insipidus. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 17. Tag. München 1914. S. 200. — GIERKE, v. (4): Drüsen mit innerer Sekretion. Pathol. Anat. L. ASCHOFF. Bd. 2, 4. Aufl. S. 1056. 1919. — GLÄSER: Mitteilungen von der 1. Abteilung der medizinischen Station des Hamburger allgemeinen Krankenhauses. Tumores cerebri 5 Fälle. Berlin. klin. Wochenschrift 1883. S. 809. — GLEY: Effets de la thyroïdectomie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 44, p. 979. 1892. Zit. nach TRAUTMANN: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 18. 1916. — GLINSKI (1): Über die Hypophyse im allgemeinen und ihre Veränderungen während der Schwangerschaft. Klin.-therapeut. Wochenschr. Bd. 20, S. 710, 742, 769. 1913. — GLINSKI (2): Anatomische Veränderungen der Hypophyse. Ref.: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. S. 473. — GOETSCH, CUSHING and JACOBSON: Carbohydrate tolerance and the posterior lobe of the hypophysis cerebri. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 22, Nr. 243. Juni 1911. — GOLDSTEIN (1): Adenokarzinom der Hypophyse und progressive Paralyse. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 54, H. 1. 1914. — GOLDSTEIN (2): Ein Fall von Dystrophia adiposogenitalis bei einem Mann nach Schädeltrauma. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 40, S. 958. — GOLDZIEHER: Über Sektionsbefunde bei Diabetes insipidus. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 16. Tag. in Marburg 1913. S. 281. — GOTTLIEB, K. (1): Die Pathologie der Dystrophia adiposogenitalis. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 19, II. S. 575. 1921. — GOTTLIEB, K. (2): Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 7, S. 60. 1921. — GÖTZL und ERDHEIM: Zur Kasuistik der tropischen Störungen bei Hirntumoren. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 26, S. 372. 1905. Abt. f. int. Med. — GRAUBNER, W.: „Die hypophysäre Kachexie“ (Simmondsche Krankheit). Aus dem Pathol. Institut d. städt. Krankenhauses Wiesbaden. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100, 3—4, S. 249—277. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 36, S. 515. 1925. — GRINKER: Tumor of the hypophysis in a case of acromegaly. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 61, p. 235. 1913. — GRÓN: Myxödem, Hypertrophie der Hypophysis. Zit. nach EICHHORST: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 124, S. 207. 1918. — GRUBER: Über das Becken eines hochgewachsenen eunuchoiden Akromegalen. Wien. klin. Wochenschrift 1925. Nr. 4. — GRSCHWIND: Systematische Untersuchungen über die Veränderungen der Hypophyse in und nach der Gravidität. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 1, S. 517. 1914. — GUERRINI: Über die Funktion der Hypophyse. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 16, S. 177. 1905. — GUILLAIN et ALQUIER: Etude anatomique et pathologique d'un cas de maladie de Dercum. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. Tome 18, p. 680. 1906. — GUT: Kasuistik der Hypophysentumoren. Inaug.-Diss. Zürich 1899. — HABERFELD (1): Rachendachhypophyse, andere Hypophysengangsreste und deren Bedeutung für die Pathologie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 46, S. 133. 1909. — HABERFELD (2): Zur Histologie des Hinterlappens der Hypophyse. Anat. Anz. Bd. 35, S. 98. 1910. — HABERFELD (3): Zur Pathologie des Canalis craniopharyngeus. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 4. 1910. — HAGENBACH: Physiologie

und Pathologie der Hypophyse. Volkmanns Samml. klin. Vortr. Bd. 11. 1910. — HAMMAR und HOLLMAN: Ein Fall von Thyreoaplasie (dystopischer Thyreohypoplasie) unter Berücksichtigung gewisser der innersekretorischen und lymphoiden Organe. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 5, S. 218. 1920. — HAMMAR: A quelle époque de la vie foetale de l'homme apparaissent les premiers signes d'une activité endocrine? Separat ur Upsala läkareförenings förhandl. Upsala 1925. — HANN, v.: Über die Bedeutung der Hypophysenveränderungen bei Diabetes insipidus. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 21, H. 3, S. 337. 1918. — HANSEMANN: Über Akromegalie. Berlin. klin. Wochenschr. 1897. S. 417. — HARMS: Über Hypophysengangsgeschwülste. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 51, H. 3—6. 1914. — HART: Neue Arbeiten über Physiologie und Pathologie der Hypophysis cerebri. Sammelref.: Med. Klinik. 1921. Nr. 18, S. 553. — HARUJURO, H.: Der Inhalt des Canalis craniopharyngeus. Anat. Heft 3 (Abt. 1). Bd. 33. 1907. — HASTINGS GILFORD: The disorders of postnatal growth and development. London: Adlard and Son 1911. — HEIDKAMP: Beitrag zur Tuberkulose der Hypophyse. Virchows Arch. Bd. 210, H. 3, S. 445. 1912. — HENDRY: Case of Fröhlichs syndrom following injury to the sella turcica. Zit. nach Endocrinology. Vol. 8, p. 271. 1924. — HEUSER: Angiom der Hypophyse bei Adipositas hypogenitalis. Inaug.-Diss. Frankfurt 1917. — HEUSSER: Lymphosarkom der Hypophyse. Virchows Arch. Bd. 110. S. 9. 1887. — HEYN: Ein Beitrag zur Lehre vom Myxödem. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenheilk. Bd. 41. 1906. — HERRING: Changes in the pituitary body after removal of the thyroid. Brit. med. journ. Vol. 2, p. 583. 1908. — HIPPEL: Beitrag zur Kasuistik der Hirntumoren. Virchows Arch. Bd. 126, S. 124. 1891. — HIRSCH und BERBERICH: Beitrag zur Frage der multiplen Blutdrüsen-sklerose (pluriglanduläre Insuffizienz). Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 12, S. 483. — HOCHSTETTER: Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns. 2. Teil. 2. Liefer. Die Entwicklung des Gehirnanhangs. Wien und Leipzig: Deuticke 1924. — HILARIO: Tumor of the pituitary gland. Report of a case of pituitary glioma. Philippine journ. of science sect. Vol. 8, p. 97. 1913. Zit. nach BIEDL: Innere Sekretion. 1916. — HOFMEISTER: Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Beitr. z. klin. Chirurg. 1894, S. 441. — HOENIG: Untersuchungen zur Histologie der Hypophyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 79, H. 1—3. 1922. — HÖPPLI: Über das Strukturbild der menschlichen Hypophyse bei Nierenerkrankungen. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 26, H. 1, S. 22. 1922. — HÖSSLINGER und STRICKER: Ein Plattenepithelzystopapillom des Processus lingualis des Hypophysenvorderlappens bei einem Falle von hypophysärer Kachexie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 29, S. 492. 1923. — HORNOWSKI: Veränderungen der Drüsen mit innerer Sekretion bei psychisch Kranken. Zit. nach Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 44, S. 1362. — HORSLEY: Zit. nach ASCHNER: Die Blutdrüsenkrankungen des Weibes. Wiesbaden 1918. — HUCHARD et LAUNOIS: Gigantisme acromégalique. Soc. méd. des hôp. 1903, S. 1444. — HUECK: Pigmentstudien. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 54, S. 68. 1912. — HUETER (1): Hypophysistuberkulose bei einer Zwergin. Virchows Arch. Bd. 182, S. 219. 1905. — HUETER (2): Dystrophia adiposogenitalis (Adipositas hypophysaria). Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1563. — HUNT: Pathological study of a case of myxoedema associated with tuberculosis of the adrenals, with remarks of the nervous system. Americ. journ. of the med. sciences. 1905. — HUNTER, W. (1): Gumma of pituitary body. Path. soc. Transact. Vol. 49, p. 249. 1898. — HUNTER, W. (2): A case of acromegaly. Pathol. soc. Transact. Vol. 49, p. 246. 1898. — HUSTEN: Zwei Beobachtungen von Hypophysengangstumoren. Virchows Arch. Bd. 242, S. 822. 1923. — INGERMANN: Zur Kasuistik der Hypophysentumoren. Inaug.-Diss. Bern 1889. — ISRAEL: Der Akromegale Kauerauf. Virchows Arch. Bd. 164, S. 344. 1901. — JAFFÉ: Luetische Erkrankungen der Hypophyse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 27, S. 324. 1922. — JAFFÉ und LÖWENFELD: Versuch einer Anwendung der Unna-Pappenheimschen Färbung an drüsigen Organen. Virchows Arch. Bd. 210, S. 419. 1912. — JAKOB: Zwei Fälle von Simmondscher Krankheit (hypophysäre Kachexie). Virchows Arch. Bd. 246, S. 151. 1923. — JEDLIČKA: Tumory hypofysy jejich anatomický charakter, vliv na apparát inkréční a jejich obraz klinický. Lékařský sborník. Jg. 25, Nr. 3—5. — JOHNSON: A pathological investigation of four cases of pituitary tumor. Lancet. Vol. 187, p. 24. 1914. — JONESCO: Recherches sur l'origine du pigment du lobe postérieur de l'hypophyse humaine. Arch. de méd. exp. et d'anat. path. Tome 25, Nr. 1. — JOSEFSON: Studien of der Acromegalie och Hypophysistumor. Ref. Neurol. Zentralbl. 1904, S. 426. — JOSEPHY (1): Über einige klinisch und anatomisch interessante Hirntumoren. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 74, S. 234. — JOSEPHY (2): Über einen seltenen Fall von Lues des Zentralnervensystems kombiniert mit einer Erkrankung der Hypophyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 58, S. 56. 1920. — JOSEPHY (3): Hirnlues mit Hypophysenveränderung. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, 47, S. 1323. — JOSEPHY (4): Eine Hypophysengangszyste mit ungewöhnlichem Verlauf einer Dystrophia adiposogenitalis. Virchows Arch. Bd. 254, H. 2, S. 439. 1925. — JUNG-MANN: Hypophysenerkrankung. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 48, S. 1628. — KANAVAL: Cysts of the hypophysis. Surg. gynecol. a. obstetr. (Chicago) Vol. 26, p. 61.

1918. — KANKELEIT: Zur Symptomatologie, pathologischen Anatomie und Pathogenese von Tumoren der Hypophysengegend. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 58, S. 789. 1917. — KARLEFORS: Über Hypophyse und Thyreoidea bei Krebskranken. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 17, H. 2. S. 195. — KARPLUS und KREIDL: Operationen am überhangenden Gehirn. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 9, S. 307. — KARY: Pathologisch-anatomische und experimentelle Untersuchungen zur Frage des Diabetes insipidus und der Beziehungen zwischen Tubercin und Hypophyse. Virchows Arch. Bd. 252, S. 734. 1924. — KATZENSTEIN: Über einige experimentelle Beobachtungen an der Schilddrüse. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 25, 1899. S. 796. — KAUFMANN: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Bd. 2. Berlin u. Leipzig 1922. S. 1507. — KAWAKITA: Über einen Fall von Verknöcherung der Hypophysis, die Diabetes insipidus verursachte. Verhandl. d. japan. Ges. 1919. — KEILMANN: Über eine große Hypophysenzyste mit hypophysärer Kachexie. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33, Nr. 5, S. 113. 1922. — KILLIAN: Über die Bursa und Tonsilla pharyngea. Morph. Jahrb. 1888. II, 14. — KIYONO (1): Über das Vorkommen von Plattenepithelherden in der Hypophyse (zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Hypophysengegendtumoren). Virchows Arch. Bd. 252, Nr. 1, S. 118. 1924. — KIYONO (2): Pathologische Anatomie der endokrinen Organe bei Aneuzephalie. Virchows Arch. Bd. 257, S. 441. 1925. — KIYONO (3): Zwischenhirnveränderungen bei Diabetes insipidus. Virchows Arch. Bd. 257, S. 477. 1925. — KIYONO (4): Histopathologie der Hypophyse. Virchows Arch. 1926 (im Druck). — KLEBS: Akromegalie. Allg. Pathol. Bd. 2, S. 561. 1889. — KLESTADT: Über Glykogenablagerung. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Jg. 15, Bd. 2, S. 349. 1912. — KLINKOSCH: Zit. nach A. KOHN: Aneuzephalie und Nebenniere. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 102. S. 113. 1924. — KNIPPING: Hypophyse und Fettsucht. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. H. 1, S. 12. — KOHN, A. (1): Über das Pigment in der Neurohypophyse des Menschen. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 75. 1909. — KOHN, A. (2): Über die Hypophyse. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 28, S. 1485. — KOHN, A. (3): Aneuzephalie und Nebenniere. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 102, S. 113. 1924. — KOLDE: Untersuchung von Hypophysen bei Schwangerschaft und nach Kastration. Arch. f. Gynäkol. Bd. 98, S. 505. 1912. — KOLLARITS: Hypophysentumoren ohne Akromegalie. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 28, S. 88. — KON: Hypophysenstudien. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 44, S. 223. 1908. — KONJETZNY: Eine Struma calculosa der Hypophyse. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 22, Nr. 8, S. 338. 1911. — KRAUS, E. J. (1): Zur elektiven Darstellung der eosinophilen Zellen der Hypophyse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 10, H. 2, S. 161. 1912. — KRAUS, E. J. (2): Die Lipoidsubstanzen der menschlichen Hypophyse und ihre Beziehung zur Sekretion. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 54, S. 520. 1912. — KRAUS, E. J. (3): Über die Entstehung der chromophilen Zellen in der menschlichen Hypophyse. Verhandl. d. Ges. dtsh. Naturf. u. Ärzte. Bd. 85, S. 186. 1913. — KRAUS, E. J. (4): Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 58, S. 159. 1914. — KRAUS, E. J. (5): Das Kolloid der Schilddrüse und Hypophyse des Menschen. Virchows Arch. Bd. 218, S. 107. 1914. — KRAUS, E. J. (6): Zur Kenntnis der Übergangszellen des menschlichen Hirnanhangs mit besonderer Berücksichtigung der Befunde bei der progressiven Paralyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 62, S. 285. 1916. — KRAUS, E. J. (7): Zur Kenntnis der Nanosomie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 65, S. 535. 1918. — KRAUS, E. J. (8): Zur Kenntnis der Splenomegalie Gaucher insbesondere der Histogenese der großzelligen Wucherung. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 7, S. 186. 1920. — KRAUS, E. J. (9): Hypophyse und Diabetes mellitus. Virchows Arch. Bd. 228, S. 67. 1920. — KRAUS, E. J. (10): Pankreas und Hypophyse. (Eine tierexperimentelle Studie.) Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 68, S. 258. 1921. — KRAUS, E. J. (11): Zur Pathogenese des Diabetes mellitus. Virchows Arch. Bd. 247, H. 1, S. 1. 1923. — KRAUS, E. J. (12): Akromegalie. Demonstration im Verein deutscher Ärzte, Prag. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 33, S. 932. — KRAUS, E. J. (13): Die morphologischen Veränderungen der endokrinen Organe beim Diabetes mellitus. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Tag. in Göttingen. April 1923. S. 230. — KRAUS, E. J. (14): Zur Frage der Hypophysenveränderung beim Diabetes mellitus. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 34, Nr. 5, S. 113. 1923. — KRAUS, E. J. (15): Zur Pathologie der basophilen Zellen der Hypophyse. Zugleich ein Beitrag zur Pathologie des Morbus Basedowi und Addisoni. Virchows Arch. Bd. 247, H. 2, S. 421. 1923. — KRAUS, E. J. (16): Zur Frage der pluriglandulären Genese des Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 45 u. 46, S. 1559 u. 1600. — KRAUS, E. J. (17): Zur Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis. Med. Klinik 1924, Nr. 37—38, S. 1292 bzw. 1330. Schlußwort in Med. Klinik 1925, Nr. 3, S. 93. — KRAUS, E. J. (18): Zur Entstehung der Nekrose im menschlichen Hirnanhang. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. 1926 (dz. im Druck). — KRAUS, E. J. und H. HOLZER (19): Über Beziehungen zwischen

Gehirn, Schilddrüse und Körperwachstum. Virchows Arch. Bd. 251, S. 253. 1924. — KRAUS, E. J. und A. REISINGER (20): Zur Frage des hypophysären Diabetes. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 30, S. 68. 1924. — KRIEGER: Über die Atrophie der menschlichen Organe bei Inanition. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. 7, S. 87. 1920. — KRÜCKMANN und MEYER: Adipositas universalis bei zwei Geschwistern, einem Jungen von 15 Jahren und einem Mädchen von 9 Jahren. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 13, S. 574. — KÜHN: Untersuchungen über die Einwirkung der Kastration bei Pferden. Inaug.-Diss. Bern 1910. — KÜMMEL: Zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophyse. Münch. med. Wochenschr. Nr. 24, S. 1293. 1911. — KUFFS: Über einen Fall von basaler Zystikerkusmeningitis mit Zystikerkus der Hypophysis. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 30, 1915. — KUNDRATITZ: Ein Beitrag zur Akromegalie und zum infantilen Riesenzwuchs im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 98, S. 292. 1922. — KURZAK: Über Tuberkulose des Keilbeins mit Beziehungen zur Hypophyse. Inaug.-Diss. Köln 1919–1920. — KUSS: Beiträge zur Syphilis des Gehirns und der Hypophyse. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 39. — LANG: Plattenepithelzystopapillom (Erdheimscher Hypophysengangstumor) des Infundibularbereiches mit hypophysärer Kachexie. Wien. klin. Wochenschr. 1924, Nr. 39, S. 977. — LANGER, C. (1): Wachstum des menschlichen Skelettes mit Bezug auf Riesen. Denkschr. d. Akad. d. Wissensch. Wien. 31. 1872. — LANGER (2): Über zystische Tumoren im Bereich des Infundibulum cerebri. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 13, S. 57. 1892. — LANGHANS: Anatomische Beiträge zur Kenntnis der Kretinen. Virchows Arch. Bd. 149, S. 155. 1897. — LAUNOIS (1): Sur une sécrétion graisseuse de l'hypophyse chez les mammifères et en particulier chez l'homme. Cpt. rend. de l'assoc. des anatomistes. Toulouse 6. 1904. — LAUNOIS (2): Recherches sur la glande hypophysaire de l'homme. Thèse de Paris 1904. — LAUNOIS et ROY: Etudes biologiques sur les géants. Paris 1904. Masson. Zit. nach ROTH. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 67, S. 309. 1920. — LAUTER und HILLER: Diabetes mellitus und Diabetes insipidus im Anschluß an Schwangerschaft. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 146, H. 5–6. 1925. — LEEGAARD: Retropharyngealtumor of hypophyseal structure. Norsk magaz. f. laegevidenskaben. Christiania. Bd. 78, S. 829. 1917. — LEONHARDT: Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse für das Wachstum im Organismus. Virchows Arch. Bd. 149, S. 341. 1897. — LESCHKE (1): Beiträge zur klinischen Pathologie des Zwischenhirns. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87, H. 3–4. 1918. — LESCHKE (2): Zur klinischen Pathologie des Zwischenhirns. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, H. 35, S. 959. — LEWIS: Hyperplasia of the chromophile cells of the hypophysis as the cause of acromegalie. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 16. 1905. — LHERMITTE: Le syndrome infundibulaire dans un cas de tumeur du troisième ventricule. Presse méd. (Paris) 1917, Nr. 25, S. 417. — LHERMITTE et ROEDER: Diabète glycosurique chez un vieillard. Foyer sousthalamique et alterations unilatérales du tubercineurum. Malformation de l'hypophyse. III. Réunion neurol. intern. ann. Paris 1922. Presse méd. 1922, Nr. 30, S. 615. — LENDBLOM: Severe case of diabetes mellitus with multiple endocrine disturbances. Hygiea Vol. 78, p. 721. 1916. Stockholm. — LINDEMANN: Über die multiple sog. Blutdrüsenklerose. Virchows Arch. Bd. 240, H. 1–2, S. 11. — LINSMAYER: Ein Fall von Akromegalie. Wien. klin. Wochenschr. 1894, S. 294. — LIVET: L'obésité consécutive à l'encéphalite léthargique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tome 41, p. 656. 1921. — LIVON: Adiposité hypophysaire expérimentale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 71, p. 47. 1911. — LIVON et PEYRON: Sur les phénomènes de stase de la substance colloïde dans la région interlobaire de l'hypophyse. Cpt. rend. de la soc. de biol. Tome 74, p. 61. 1913. — LOCKWOOD: Cholesteatomatous cystic tumor of the pituitary gland. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 76, Nr. 18. 1921. — LOEB: Hypophysis cerebri und Diabetes mellitus. Zentralbl. f. inn. Med. 1898. — LOEB und ARNOLD: Adenom der Glandula pituitaria. Virchows Arch. Bd. 57, S. 172. 1873. — LÖWENSTEIN (1): Pathologisch-anatomische Untersuchungen über 2 Fälle von Akromegalie. Inaug.-Diss. Bonn 1906. — LÖWENSTEIN (2): Die Entwicklung der Hypophysenadenome. Virchows Arch. Bd. 188, S. 44. 1907. — LOTHINGER: Untersuchungen an der Hypophyse einiger Säuger und des Menschen. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 28, S. 257. 1886. — LUBARSCH: Zur Kenntnis der im Gehirnanhang vorkommenden Farbstoffablagerungen. Berlin. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 3, S. 65. — LUCIEN: Les cellules cyanophiles du lobe postérieur de l'hypophyse humaine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 67, p. 743. 1909. — LUCIEN et PARISOT (1): Tuberculose de l'hypophyse et diabète sucré. Rev. neurol. 1909, Nr. 16, p. 970. — LUCIEN et PARISOT (2): Absence de l'hypophyse et des surrénales chez deux foetus monstrueux. Cpt. rend. de la séances de la soc. de biol. Tome 77, p. 474. 1914. — LUCIEN et PARISOT (3): Sur la présence de concrétions calcaires et de formations osseuses dans l'hypophyse. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 77, p. 473. 1914. — LUNGHETTI: Ricerche sulla struttura normale e patologica della ipofisi faringea. Pathologica (Genova). Vol. 13, p. 58. 1922. — LUSCHKA: Der Hirnanhang und die Steißdrüse. Berlin 1860. — LUZZATO: Diabète insipide da emorragia nelle neuroipofisi e nel peduncolo ipofisario. Sperimentale (Firenze). Vol. 71, p. 405. 1918. — Mc CALLUM (1): The pathological

anatomy of exophthalmic goitre. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 16. 1905. — **Mc CALLUM** (2): The pathology of exophthalmic goitre. Journ. of the Americ. med. assoc. Oct. 1907. — **Mc CALLUM** and **FABYAN**: On the anatomy of a myxoidematous idiot. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 18, p. 193, Sept. 1907. — **Mc CARTHY** and **CARSNER**: Adenocarcinoma of the thyroidea with metastasis to the cervicoglands and pituitary. Americ. Journ. of the med. sciences. Vol. 144, p. 834, Dec. 1912. — **MADELUNG**: Über Verletzungen der Hypophyse. Arch. f. klin. Chir. Bd. 73, S. 1066. 1904. — **MARANNON** et **PINTOS**: Lésions traumatiques pure de l'hypophyse. Syndrome adiposogénital et diabète insipide. Neuv. incon. de la salpêtr. (Paris.) 1916. 28, p. 185. — **MAREK**: Über Schwangerschaftsakromegalie. Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 38, S. 265. 1914. — **MARESCH**: Zur Kenntnis der polyglandulären Erkrankungen. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 17. Tag. München 1914. S. 212. — **MARIE PIERRE** (1): La reviviscence du thymus dans les maladies qui amènent une lésion destructive des glandes vasculaires sanguines, particulièrement du corps thyroïde. Gaz. des hôp. civ. et milit. Tome 66, p. 202. Année 1893. — **MARIE PIERRE** (2): Sur deux cas d'acromégalie hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. Rev. de méd. 1886, p. 298. — **MARIE** et **MARINESCO**: Sur l'anatomie pathologique de l'acromégalie. Arch. de méd. exper. et d'anat. pathol. 1891. — **MARINESCO**: De la destruction de la glande pituitaire chez le chat. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 44, p. 509. 1892. — **MARINESCO** et **GOLDSTEIN**: Deux cas d'hydrocéphalie avec adipos. généralisée. Iconogr. de la Salpêtrière. Tome 22. 1909. — **MARRASSINI** et **LUCIANI**: Sui reperti ottenuti nell'ipofisi ed in altri organi glandolari degli animali castrati. Riv. di fisica, matematica e scienze naturali. Ann. 12. Nr. 139, 140, 141. Pisa 1911. — **MARSH**: Hemosiderosis: A case of „Bronze diabetes“ with endocrine disturbances (sexual regression). Endocrinology Vol. 8, Nr. 6, p. 795. 1924. — **MARTINOTTI**: Su alcune particolarità di struttura della fibra muscolare striata in rapporto con la diagnosi di acromegalia. Ann. di freniatria (Torino). Vol. 12. 1902. Zit. nach **MORPURGO**: Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Jg. 12, S. 317. 1908. — **MARTIUS**: Hypophysentumor ohne Akromegalie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 11, S. 192. 1912. — **MASSALONGO**: Hyperfunktion der Hypophyse, Riesenwuchs und Akromegalie. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiatrie. 18. Jg. S. 281. 1895. — **MATSUI**: Über die Pathologie und die Pathogenese der Sklerodermia universalis. Mitt. a. d. med. Fak. d. Univ. Tokio. Bd. 31, H. 1. 1924. — **MAUKSCH**: Das Verhalten der Hypophyse und des Canalis craniopharyngeus in 9 Fällen von Kranioschisis untersucht. Anat. Anz. Bd. 54, S. 248. 1921. — **MAURER** und **LEVIS**: Pars intermedia-Zellen der Hypophyse des Hausschweines. Journ. of exp. med. Vol. 36, Nr. 1, p. 141. 1922. Ref. im Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33, S. 288. 1923. — **MERKEL** (1): Zur Pathologie der Hypophyse. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 17. Tagg. München 1914, S. 193—199. — **MERKEL** (2): Zur Pathologie der Hypophyse. (Fast totale Nekrose durch Embolie.) Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 25, H. 9, S. 401. — **MEYENBURG**: Diabetes insipidus und Hypophyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 61, H. 3, S. 550. 1916. — **MEYER, H.**: Ein Fall von Akromegalie mit Hypophysenzyste. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 37, H. 4. 1915. — **MEYER, M.**: Über Knochenbildung in einer Hypophysengangsgeschwulst. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 73, H. 3, S. 518. 1925. — **MEYER, O.**: Demonstration einiger seltener Präparate von Hirntumoren und Erkrankungen der Hypophysengegend. Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie u. psych.-gerichtl. Med. Bd. 74, S. 521. 1918. — **MILLER, v.**: Dystrophia adiposogenitalis bei Gehirnzyste. Virchows Arch. Bd. 236, S. 207. 1922. — **MOGILNITZKY**: Pathologische Veränderungen des vegetativen Nervensystems. Virchows Arch. Bd. 257. S. 765. 1925. — **MORANDI**: Untersuchungen über die normale und pathologische Histologie der Hypophyse. Giorn. R. accad. med. di Torino. Ref.: im Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 16, S. 703. 1905. — **MORGENSTERN**: Dystrophia adiposogenitalis. Virchows Arch. Bd. 239, S. 557. 1922. — **MOSKALEVIK**: Zur Kasuistik der Hypophysentumoren ohne Akromegalie. Virchows Arch. Bd. 201, S. 289, 1910. — **MORSE**: The pathological anatomy of the ductless glands in a series of dementia praecox. Journ. of neurol. a. psychopathol. Vol. 4. 1923. — **MOTT** and **Mc DOUGALL ROBERTSON**: Histological examination of the pituitary gland in 110 asylum and hospital cases. Journ. of mental science. July 1923. — **MÜNZER**: Sammelreferat über die Hypophyse. Berlin. klin. Wochenschrift 1910. Nr. 8, S. 341. — **MÜNZER** und **POLLAK**: Über Veränderungen endokriner Organe und des Gehirns bei Schizophrenie (Dementia praecox). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 95, H. 3—4. S. 376. 1925. — **NAEGELI**: Über die neueren Forschungen auf dem Gebiete der Physiologie und Pathologie der Hypophysis cerebri auf Grund eigener Beobachtungen. Inaug.-Diss. Freiburg i. Breisgau 1914. — **NAGOYA**: Hypophysentumor ohne Akromegalie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 15, S. 239. 1914. — **NAZARI**: Contributo allo studio anatomo-patologico delle cisti dell'ipofisi cerebrale e dell'infantilismo. II. policlinico, S. med. Vol. 13. 1906. — **NEUBERT**: Über Glykogenbefunde in der Hypophyse und im Zentralnervensystem. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 45, S. 38. 1909. — **NEUBÜRGER**: Diabetes insipidus bei Zerstörung des Hypophysenhinterlappens. Berlin.

klin. Wochenschr. Jg. 57, Nr. 1, S. 10. 1920. — NEWMARK: A case of infundibular tumor in a child, causing diabetes insipidus with tolerance of alcohol. Arch. of internal med. (Chicago). 1917. p. 550. — NONNE (1): Symptomatik von Hypophysiserkrankungen unter Ausschluß der Akromegalie. Ärztlicher Verein in Hamburg 1916. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 43. S. 1338 u. 1371. — NONNE (2): Nachtrag weiter erwachsener Kasuistik seit 1914. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 55, S. 29. 1916. — NONNE (3): Hypophysärer Zwergwuchs. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 55, 1916. — NONNE (4): Über die hypophysäre Form der Hirnlues besonders der kongenitalen Hirnlues. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 74, S. 168. 1922. — NORONHA: Contribution à l'étude histologique de l'hypophyse. Arquiv d. Inst. bact. Cam. Pest. Tome 4, f. 1. — NOTHDURFT: Ein Fall von basophillem Adenom in der Neurohypophyse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 10, S. 91. 1912. — OBERNDORFER (1): Hypophysen- u. Hypophysengendtumoren. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 32, S. 946. — OBERNDORFER (2): Die pathologischen Pigmente. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Jg. 19, II, S. 47. 1921. — OESTREICHER: Über den Nachweis des Harnstoffs in den Geweben mittels Xanthydrol. Virchows Arch. Bd. 257, S. 614. 1925. — OKINTSCHITZ: Über die gegenseitigen Beziehungen einiger Drüsen mit innerer Sekretion. Arch. f. Gynäkol. Bd. 102, S. 333. 1914. — OLIVET (1): Über angeborenen Mangel beider Eierstöcke. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 29, S. 477. 1923. — OLIVET (2): Die sekundäre weibliche Behaarung ein Hypophysenmerkmal. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 10, H. 3, S. 268. 1924. — OPPENHEIM: Nothnagels Spez. Pathol. u. Therapie. Bd. 9. — PALTAUF, A.: Zwergwuchs in gerichtlicher und anatomischer Beziehung. Wien 1891. — PAPPENHEIMER: Zit. nach WIESEL: Spezielle pathologische Morphologie und physiologische Pathologie des Thymus. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Jg. 15, Bd. 2, S. 416. 1912. — PARHON und GOLDSTEIN: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Feber 1903. Zit. nach BIEDL. (Innere Sekretion.) — PAULESCO: Recherches sur la physiologie de l'hypophyse du cerveau. L'hypophysectomie et ses effets. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 9, p. 441. 1907. — PECHKRANZ: Zur Kasuistik der Hypophysentumoren. Neurol. Zentralbl. Bd. 18, Nr. 5—6, S. 203. 1899. — PENDE (1): Die Hypophysis pharyngea, ihre Struktur und ihre pathologische Bedeutung. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 49, S. 437. 1910. — PENDE (2): Studio di morfologia e di fisiopatologia dell'aparato ipofisario con speciali riguardo alla neuroipofisi ed alla patogenesi dell'acromegalia. Tommasi. Vol. 6. 1911. — PENDE (3): Gli organi endocrini nella patologia della tubercolosi. II. Morgagni pt. (Archivio) 44—45. 1912. — PEREMESCHKO: Über den Bau des Hirnanhangs. Virchows Arch. Bd. 38, S. 329. 1867. — PÉTÉNYI und JANKOVICH: Über das Vorkommen von Akromegalie im Kindesalter. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 21, H. 1, S. 14. 1921. — PETRÉN: Über das gleichzeitige Vorkommen der Akromegalie und Syringomyelie. Virchows Arch. Bd. 190, S. 1. 1907. — PÉTRI: Extramedulläre Blutbildung (Knochenmarksheterotopie) bei Polycythaemia vera (VAQUEZ). Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 35, Nr. 17, S. 520. 1925. — PETTAVAL (1): Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowi. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 116, S. 488. 1912. — PETTAVAL (2): Weiterer Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowi. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 27, S. 694. 1914. — PFEIFFER: Dystrophia adiposogenitalis. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 46. S. 1302. — PICK, L.: Über Dystrophia adiposogenitalis bei Neubildungen im Hypophysengebiet. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 42—45, S. 1930. — PINCY and COATS: Metastatic carcinoma of the pituitary gland and diabetes insipidus. Journ. of patol. a. bacteriol. Vol. 27, p. 211. 1924. — PISENTI und VIOLA: Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der Hypophyse. Zentralbl. f. med. Wiss. Nr. 25 u. 26. 1890. — PLAUT (1): Die Stellung der Pars intermedia im Hypophysenapparat des Menschen. Klin. Wochenschrift 1922, Nr. 31, S. 1557. — PLAUT (2): Hypophysenbefunde bei akuten Infektionskrankheiten. Virchows Arch. Bd. 237, H. 1—2, S. 165. 1922. — POINDECKER: Ein Beitrag zur Kasuistik der Hypophysenveränderungen bei Akromegalie. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 19, S. 745. — PONFICK (1): Myxödem und Hypophyse. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38, 1899. — PONFICK (2): Zur Lehre vom Myxödem. Verhandl. d. pathol. Ges. 1889. 1. Tagg. in Düsseldorf. S. 21—48. — PRIESEL (1): Ein Beitrag zur Kenntnis des hypophysären Zwergwuchses. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 67, H. 2, S. 220. 1920. — PRIESEL (2): Gewebsmißbildungen in der Hypophyse und im Infundibulum. Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 35, S. 285. — PRIESEL (3): Über Gewebsmißbildungen in der Neurohypophyse und am Infundibulum des Menschen. Virchows Arch. Bd. 238, S. 423. 1922. — PRIESEL (4): Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der Dystopie der Neurohypophyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 70, H. 1, S. 209. — RAAB (1): Klinische und röntgenologische Beiträge zur hypophysären und zerebralen Fettsucht und Genitalatrophie. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 7, S. 443. 1924. — RAAB (2): Zur Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis. Med. Klinik 1925, Nr. 3, S. 93. — RANDEATH: Über einen Fall von angeborenem Mangel beider Eierstöcke. Virchows Arch. Bd. 254, S. 798. 1925. — RASMUSSEN: A quantitative study of the human hypophysis

cerebri or pituitary body. *Endocrinology* Vol. 8, p. 509. 1924. — RATH: Beiträge zur Symptomenlehre der Geschwülste der Hypophysis cerebri. v. Graefes Arch. f. Ophth. Bd. 34, S. 81. 1888. — RATHKE: Über die Entstehung der Glandula pituitaria. Müllers Arch. 1838. — RAUSCHBERG: Zwei Fälle von hypophysärer Dystrophia adiposogenitalis und ihre Behandlung mit Röntgenstrahlen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921. Nr. 43, S. 1291. — RAUTMANN: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Basedowsche Krankheit. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 28, H. 3, S. 489. 1915. — REICHMANN: Über ein ungewöhnliches Krankheitsbild bei Hypophysenadenom. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 130. 1919. — REINHARDT (1): Zwei Fälle von Tumor der Hypophyse mit Akromegalie. *Münch. med. Wochenschr.* 1912. Nr. 22. — REINHARDT (2): Zur Pathologie der Hypophyse. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 33, S. 242. 1922—1923. — REINHARDT und CREUTZFELDT: Beitrag zur Lehre von der Akromegalie. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 56, S. 465. 1913. — REVERCHON, DELATER et WORMS: *Rev. neurol.* Vol. 30, p. 217. 1923. *Zit. nach Endocrinology.* Vol. 8, Nr. 2, p. 272. (Traumatic lesions of the hypophysis). — REVERCHON, WORMS et ROUQUIER: Lésions traumatiques de l'hypophyse et paralysies multiples des nerfs craniens. *Presse méd. (Paris).* Tome 29, p. 742. 1921. — RIBBERT: Ein Tumor der Hypophysis. *Virchows Arch.* Bd. 90, S. 539. 1882. — RINALDO RINALDI: Beitrag zur Kasuistik der Hypophysentumoren. *Virchows Arch.* Bd. 248, H. 1 bis 2, S. 163. 1924. — ROCAZ und CRUCHET: *Neurol. Zentralbl.* 1903, Nr. 27, S. 321. — RÖSSLE (1): Über Hypertrophie und Organkorrelation. *Münch. med. Wochenschr.* Nr. 8, Jg. 55, S. 377. 1908. — RÖSSLE (2): Das Verhalten der menschlichen Hypophyse nach Kastration. *Virchows Arch.* Bd. 216, S. 248. 1914. — RÖSSLE (3): Über Myxödem bei totaler Thyreoaplasie. *Korresp.-Blätter d. allg. ärztl. Ver. v. Thüringen* 1920. Nr. 1 u. 2. — RÖSSLE (4): Wachstum und Altern. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Jg. 20, Abt. 2. — RÖSSLE (5): Vorweisungen aus dem Gebiete der Pathologie des Nervensystems. *Münch. med. Wochenschrift* 1916, Nr. 37, S. 1330. — ROGOWITSCH: Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 4, S. 455. 1889. — ROKITANSKY: *Handbuch d. spez. pathol. Anat.* I. Wien 1844. S. 842. — ROMEIS: Über Veränderungen der Hypophysis bei Erkrankungen der Schilddrüse. (Nach Untersuchungen bei Struma adenomatosa des Hundes.) *Virchows Arch.* Bd. 251, S. 237. 1924. — ROSENBLATT: Sur les causes de la mort des animaux thyroïdectomisés. *Arch. des sciences biol. de St. Petersburg.* Tome 3, p. 53. 1895. *Zit. nach TRAUTMANN: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* Bd. 18. 1916. — ROTH: Beitrag zur Kenntnis der Hypophysentumoren. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 67, H. 2, S. 309. 1920. — ROTHFELD, J.: Über Dystrophia adiposogenitalis bei Hydrocephalus chronicus und bei Epilepsie. *Jahrb. d. Psychiatrie u. Neurol.* Bd. 34, S. 137. 1913. — ROUSSY: Die anatomische Klassifizierung der Tumoren der Hypophysis und der Beziehungen derselben zur Akromegalie. *Berichte üb. d. I. Internat. Pathologenkongreß.* Turin, Oktober 1911. — ROZABAL FARNÈS: *Zit. nach RAAB: Wien. Arch. f. inn. Med.* Bd. 7. — SAENGER (1): Zwei Fälle von abnormer Laktation. *Ref. Münch. med. Wochenschr.* 1912. S. 2139. — SAENGER (2): Demonstration im ärztlichen Verein in Hamburg 1916. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1916. Nr. 44, S. 1370. — SAINTON et RATHERY: Myxoedème et tumeur de l'hypophyse. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* 1908. — SALLE: Über einen Fall von angeborener abnormer Größe der Extremitäten mit einem an Akromegalie erinnernden Symptomenkomplex. *Jahrb. f. Kinderheilk.* Bd. 75, H. 5, S. 540. 1912. — SALMON: L'hypophyse et la pathogénie de la maladie de Basedow. *Rev. de méd.* Tome 25, S. 220. 1905. — SCAFFIDI: Über den feineren Bau und die Funktion der Hypophyse des Menschen. *Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch.* Bd. 64. 1904. — SCHAEFFER: Beitrag zur Lehre von den Entzündungen spezifischer und nichtspezifischer Natur in der Hypophyse. *Zit. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 30, S. 520. 1920. — SCHEPELMANN: Hypophysentumoren. *Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg.* Bd. 133, H. 4. — SCHILDER (1): Einige wenige bekannte Lokalisationen der amyloiden Degeneration. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 46, S. 602. 1909. — SCHILDER (2): Über Mißbildungen der Schilddrüse. *Virchows Arch.* Bd. 203, S. 271. 1911. — SCHLAGENHAUFER (1): Ein Canalis craniopharyngeus persistens in einem Menschenschädel und sein Vorkommen bei den Anthropoiden. *Anat. Anz.* Bd. 30. — SCHLAGENHAUFER (2): Zur Kachexie hypophysären Ursprunges. *Virchows Arch.* Bd. 222, S. 249. 1916. — SCHMIDT, M. B. (1): Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Knochen. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Jg. 5, S. 895. 1900. — SCHMIDT, M. B. (2): Nekrose der Hypophyse bei kongenitaler Lues. *Diskussionsbemerkung.* *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* 6. Tagg. in Kassel 1903. S. 207. — SCHMIDTMANN: Über anatomische Veränderungen des Hirnanhanges bei Tuberkulose. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 30, S. 3. 1919. — SCHMINCKE: Sekundäres Ovarialkarzinom-Schwangerschaftshypertrophie der Hypophyse. *Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* Bd. 39. 1915. — SCHMINCKE (2): Zur Frage der angeborenen Akromegalie. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* 17. Tagg. München 1914. S. 224. — SCHMITT: Hypophysenuntersuchungen bei kongenitaler Lues. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 34, Nr. 17, S. 466. 1924. — SCHMORL:

Diskussion zu den Vorträgen XV—XXIV. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 17. Tagg. in München. 1914. S. 231. — SCHNITZLER: Zur Symptomatologie der Hypophysentumoren. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 41, 1911. — SCHÖNBERG und SAKAGUCHI: Der Einfluß der Kastration auf die Hypophyse des Rindes. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 20, S. 331. 1917. — SCHÖNEMANN: Hypophyse und Thyreoida. Virchows Arch. Bd. 129, S. 310. 1892. — SCHOLTZ: Gumma der Hypophysis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 147, H. 3, S. 509. 1924. — SCHÜLLER: Ein Hypophysenadenom mit Dystrophia adiposogenitalis. Inaug.-Diss. Bonn 1915. — SCHÜNEMANN: Ein Fall von traumatischer hypophysärer Fettsucht. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 7, S. 198. — SCHULTZ (1): Hydrozephalus mit Dystrophia adiposogenitalis. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, Nr. 32, S. 1072. 1923. — SCHULTZ (2): Veränderungen im Hypophysengebiet bei Hydrozephalus und ihre Folgeerscheinungen. Virchows Arch. Bd. 248, H. 1—2, S. 180. 1924. — SCHULTZE, W. H.: Tödliche Menorrhagie in einem Fall von Thyreoaplasie mit Hauptzellenadenom der Hypophyse. Virchows Arch. Bd. 216, S. 443. 1914. — SCHULTZE und FISCHER: Zur Lehre von der Akromegalie und Osteoarthropathie hypertrophianthe. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 24, S. 607. 1912. — SCHUSTER: Hypophysengangszyste. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 25, S. 682. — SCHWAB: Über das Struktur-bild der menschlichen Hypophyse beim Diabetes mellitus. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33, Nr. 18, S. 482. — SCHWARTZ, TH.: Beitrag zur Dystrophia adiposogenitalis (Typus FRÖHLICH) verursacht durch Meningitis serosa. St. Petersburger med. Zeitschr. Bd. 38, S. 310. 1913. — SCHWARZ: Alcune consid. proposito delle conseguenze della completa thyroidectomia. Lo Sperimentale. 1891. Zit. nach TRAUTMANN: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 18. 1916. — SEDLETZKY: Über die Veränderungen in der Hypophyse bei chronischem Hungern. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 10, Nr. 4, S. 356. 1924. — SEKIGUCHI: Hypophysial disorder in mammary cancer and its relation to diabetes insipidus. Ann. of surg. 1916. 63, p. 297. — SIEGMUND: Plattenepithelgeschwülste des Infundibulum, ihr Bau und ihre Stellung im onkologischen System. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 28, S. 827. — SIEGRIST: Atrophie der Sehnerven durch Gefäßdruck bei Hypophysentumor. Arch. f. vergl. Ophth. Bd. 105, S. 1069. 1921. — SIGNORELLI: Arch. patol. e clin. med. Bologna. Vol. 2, p. 89. 1923. — SILFVAST: Zwei Fälle von Geschwülsten der Hirnbasis (Gegend der Hypophyse) mit Sektion. Arb. a. d. pathol. Inst. Helsingfors. Herausgeg. von HOMÉN und WALLGREN. Bd. I, H. 1—2. 1913. — SIMMONDS (1): Hypophysitis und Diabetes insipidus. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 3. S. 127. — SIMMONDS (2): Über Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. 7, S. 322. — SIMMONDS (3): Diskussion zu den Vorträgen XV—XXIV. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 17. Tagg. München 1914. S. 238. — SIMMONDS (4): Über sekundäre Geschwülste des Gehirnanhangs und ihre Beziehung zum Diabetes insipidus. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 4, S. 180. — SIMMONDS (5): Über Tuberkulose der Hypophysis. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 25, Nr. 5, S. 194. — SIMMONDS (6): Zur Pathologie der Hypophyse. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 17. Tagg. München 1914. S. 208—212. — SIMMONDS (7): Über embolische Prozesse in der Hypophyse. Virchows Arch. Bd. 217, H. 2, S. 226. 1914. — SIMMONDS (8): Über syphilitische Erkrankungen der Hypophyse insbesondere bei Lues congenita. Dermatol. Wochenschr. Bd. 58, S. 104. 1914. — SIMMONDS (9): Über das Vorkommen von Riesenzellen in der Hypophyse. Virchows Arch. Bd. 223, H. 3, S. 281. 1917. — SIMMONDS (10): Atrophie des Hypophysenvorderlappens und hypophysäre Kachexie. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 31, S. 852. — SIMMONDS (11): Zwergwuchs bei Atrophie des Hypophysenvorderlappens. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 18, S. 487. — SIMMONDS: Studies on the pathology of the hypophysis. Abscess of the hypophysis. Endocrinology Vol. 9, Nr. 2, p. 115. 1925. — SIMMONDS and BRANDES (1): The pathology of the hypophysis. Americ. journ. of pathol. Vol. 1, Nr. 3. p. 273. May 1925. — SIMMONDS and BRANDES (2): Pathology of the hypophysis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 84, Nr. 19. 1925. Zit. nach Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 36, S. 466. 1925. — SIMMONDS and BRANDES (3): The pathology of the hypophysis. Americ. journ. of pathol. Vol. 1, Nr. 2, p. 209. March 1925. — SIMPSON and HUNTER: The possible vicarious relationship between the pituitary and the thyroid glands. Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 3, p. 121. 1910 u. Vol. 4, p. 254. 1911. — SKUBISZEWSKI: Die Mikrophysiologie der Hypophysis cerebri und ihr Einfluß auf die übermäßige Harnsekretion bei der genuinen Schrupfniere. Virchows Arch. Bd. 256, S. 402. 1925. — SOMMER: Zur Tuberkulose der Hypophyse. Zeitschr. f. Laryngol., Rhinol. u. ihre Grenzgeb. Bd. 2, S. 355. 1910. — SOKOLOFF: Ein Fall von Gumma der Hypophysis cerebri. Virchows Arch. Bd. 143, S. 333. 1896. — SOKOLOW: Der Canalis craniopharyngeus. Arch. f. Anat. u. Phys. (anat. Abt.) 1904. S. 71. — SOYER: Cpt. rend. de l'assoc. des anat. 11. Nancy 1909. — SPATZ: Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidalmotorischen Systems. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 77. S. 261. — STÄMMLER: Über Struma congenita und ihre Beziehungen zu

Störungen der inneren Sekretion. Virchows Arch. Bd. 219, H. 2, S. 226. 1915. — STARK: Beiträge zur Pathologie der Hypophysentumoren. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Ref.: Bd. 1, S. 702. — STEFFANOFF: Crétinisme. Thèse de Genève 1910. — STEIGER: 5 Fälle von Akromegalie und ihre Beziehung zur Hypophyse und zu anderen endokrinen Drüsen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 84, H. 3—4. 1916. — STENDELL: Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere. 8. Teil. Die Hypophysis cerebri. Jena 1914. — STERNBERG, C. (1): Über echten Zwergwuchs. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 67, H. 2, p. 275. 1920. — STERNBERG, C. (2): Ein Choristom der Hypophyse bei ausgebreiteten Ödemen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 31, Nr. 22, S. 585. — STERNBERG, M. (1): Ein bisher noch nicht beschriebener Kanal im Keilbein des Menschen und mancher Säuger. Arch. f. Anat. u. Phys. (anat. Abt.) 1890. — STERNBERG, M. (2): Die Akromegalie. Nothnagels Spez. Pathol. u. Therapie. Bd. 7. Wien 1903. — STIEDA: Über das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 7, S. 535. 1890. — STIEFLER: Über hypophysäre Fettsucht als Restzustand eines Falles von Encephalitis lethargica. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 50, S. 123. 1921. — STOCKER: Bull. et mém. soc. neurol., psych. et psychol. d'Jassy. 1921. 2. p. 70. — STRADA: Beiträge zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophyse und der Hypophysengegend. Virchows Arch. Bd. 203, S. 1. 1911. — STROEBE (1): Verhandl. d. pathol.-anat. Sektion a. d. 67. Versamml. d. Ges. deutsch. Naturf. u. Ärzte zu Lübeck 1895. — STROEBE (2): Über ein Gumma der Hypophysis nebst Bemerkungen über Riesenzellen und Tuberkelstrukturen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 37, S. 455. 1905. — STRÜMPFEL: Ein Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Akromegalie. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 11, S. 51. 1897. — STUMME: Akromegalie und Hypophyse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 87, S. 437. 1908. — STUMPF (1): Zur Histologie der Neurohypophyse. Virchows Arch. Bd. 206, S. 70. 1911. — STUMPF (2): Untersuchungen über das Verhalten des Gehirnanhangs bei chronischem Hydrozephalus und über den Ursprung der Pigmentgranulationen in der Neurohypophyse. Virchows Arch. Bd. 209, S. 339. 1912. — SUCHANNEK: Ein Fall von Persistenz des Hypophysenganges. Anat. Anz. Bd. 2. 1887. — SURMONT: Acromégalie à début précoce. Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière. Tome 3, p. 147. 1890. — TAMBURINI: Beitrag zur Pathogenese der Akromegalie. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiatrie. 1894. S. 625. — TANDLER und GROSS: Untersuchungen an Skopzen. Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 9, S. 277. — THAON: L'hypophyse à l'état normale et dans les maladies. Thèse 8. Paris 1907. — THOM: Untersuchungen über die normale und pathologische Hypophysis cerebri des Menschen. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 57. 1901. — THOMAS: A case of acromegaly. Brit. med. journ. Vol. 1, p. 1198. 1895. — TEUTSCHLÄNDER: Zwei seltene tumorartige Bildungen der Gehirnbasis. Virchows Arch. Bd. 218, S. 224. 1914. — TIZZONI et CENTANNI: Arch. per le scienze med. Vol. 14 u. 15, p. 315. 1890 u. Arch. ital. di biol. Vol. 17. 1891. — TÖLKEN: Zur Pathologie der Hypophyse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 24, S. 633. 1912. — TOURNEUX: Pédicule hypophysaire et hypophyse pharyngée chez l'homme et chez le chien. Journ. de l'anat. et de la physiol. Tome 48, p. 233. 1912. — TRAINA: Ricerche sperimentali sul sistema nervoso degli animali tireoprivi. Policlinico, sez. med. Vol. 5, p. 441. 1898. Zit. nach TRAUTMANN: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 18. 1916. — TRAUTMANN (1): Anatomie und Histologie der Hypophysis einiger Säuger. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 74. 1904. — TRAUTMANN (2): Hypophyse und Thyreoidektomie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 18, S. 173. 1916. — UHTHOFF (1): Ein Beitrag zu den Sehstörungen bei Zwergwuchs und Riesenzellen resp. Akromegalie. Berlin. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 21, S. 461. — UHTHOFF (2): Zit. nach TRAUTMANN: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 18, S. 173. 1916. — UTHY: Akromegalie verursachendes Hypophysengumma. Budapesti Orvosi Ujsag. Vol. 2, p. 14. 1912. — VALKENBURG, v.: Atrophia adiposogenitalis. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. (Haarlem) Bd. 64, S. 997. 1920. — VAN LEMANN and WART: A case of infantilisme with absence of thyreoidae and tumor of pituitary gland. Arch. of internal med. May 5. 1911. (Zit. nach FALTA: Erkrankungen der Blutdrüsen.) — VARIOT et BOUQUIER: Gaz. des hôp. civ. et milit. Tome 27, IV. 1920. — VARIOT et PIRONNEAU: Le nanisme type sénile (Progeria de GILFORD) origine surrénale probable. Bull. de la soc. de paed. Juni 1910. — VASSALE: L'ipofisi nel mixedema a nell acromegalia. Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. Vol. 28, p. 25. 1902. — VERT: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Hypophyse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 28, H. 1, S. 1. 1922. — VERRON: Über die Bedeutung der Hypophyse in der Pathogenese des Diabetes mellitus. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 31, Nr. 20, S. 521. 1921. — VIRCHOW (1) Gesammelte Abhandlungen. S. 979 u. 989. — VIRCHOW (2): Untersuchungen über die Entwicklung des Schädelgrundes. Berlin 1857. — VOGEL: Das Pigment des Hinterlappens der menschlichen Hypophyse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 11, S. 166. 1912. — WEBER and SCHMIDT: A case of diabetes insipidus with a peculiar necropsy finding in the posterior lobe of the pituitary body. Americ. journ. of the med. sciences. Dez. 1916. —

WEGELIN (1): Bericht über die Tätigkeit der St. Gallischen naturwissenschaftlichen Gesellschaft. 1860—1861. — WEGELIN (2): Über Ossifikationsstörungen beim endemischen Kretinismus und Kropf. Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte. 1916. Nr. 20. — WEGELIN (3): Zur Kenntnis der Cachexia thyreopriva. Virchows Arch. Bd. 254, S. 689. 1925. — WEICHSELBAUM (1): Zu den Neubildungen der Hypophysis. Virchows Arch. Bd. 75, S. 444. 1879. — WEICHSELBAUM (2): Über die Veränderungen des Pankreas beim Diabetes mellitus. Sitzungsbericht d. Akad. Wien, Mathem.-naturw. Kl. III, IIb, I Bd. 119. 1910 und Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 5, S. 153. — WEIGERT: Zur Lehre zu den Tumoren des Gehirnanhanges. Virchows Arch. Bd. 65, S. 212. 1875. — WESTPHAL: Zwei Fälle von Syphilis des Gehirns. Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie u. psych.-gerichtl. Med. Bd. 20. 1863. — WESTERHOF: Die Plattenepithelgeschwülste des Hypophysenganges. Inaug.-Diss. Gießen 1915. — WEYGANDT (1): Drei verschiedene Formen von Hypophysisstörung. Dtsch. med. Wochenschrift 1912. Nr. 42, S. 2002. — WEYGANDT (2): Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 44, S. 1370. — WIDAL, ROY et FROIN: Un cas d'acromégalie sans hypertrophie du pituitaire. Rev. de méd. Tome 26, Nr. 4. 1906. — WIETHOLD: Hypophysenuntersuchungen bei experimenteller Meerschweinchendiphtherie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 27, S. 251. 1922. — WIJN: De Hypophysis cerebri by diffuse sclerodermy. Nederlandsch. tijdschr. v. geneesk. Vol. 56. 1912. — WOLF (1): Zur pathologischen Anatomie der Hypophyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 13, S. 629. 1893. — WOLF (2): Zur Histologie der Hypophyse des normalen und paralytischen Gehirns. Inaug.-Diss. Würzburg. 1897. — WOLPERT: Ein Fall von Hypophysengangszyste. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 50, H. 6, S. 313. — WOODS-HUTCHINSON: The pituitary gland as a factor in acromegaly and gigantisme. Zit. nach Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 9. 1898. — WÜRMBRANDT: Histologische Untersuchungen an drei operierten Fällen von Akromegalie mit Hypophysentumor. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 47, S. 187. 1910. — YAMADA: Zur Kenntnis der Akromegalie ohne Hypophysentumor und die Pathogenese derselben. Mitt. d. med. Fak. d. Univ. Tokio. Bd. 18, S. 411. 1917. — ZACK: Über Hypophysistumoren. Wien. klin. Rundschau. 1904. S. 165. — ZENKER: Enorme Zystenbildung vom Hirnanhang ausgehend. Virchows Arch. Bd. 12, S. 454. 1857. — ZENONI: Granuloma tuberculare solitario dell' ipofisi. Sperimentale 67. Suppl.-Bd., p. 249. 1913. — ZÖLLNER: Tumor der Schädelbasis ausgehend von der Hypophyse. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 44. 1908. — ZONDEK (1): Über pluriglanduläre Insuffizienz. Dtsch. med. Wochenschrift 1923. Nr. 11, S. 339. — ZONDEK (2): Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin: Julius Springer 1923. — ZUCKERMANN: Über einen Hypophysenbefund bei Schilddrüsenaplasie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 14, S. 143. 1913.

E. Die Nebenniere und das chromaffine System. (Paraganglien. Karotisdrüse. Steißdrüse.)

Von

A. Dietrich-Köln und H. Siegmund-Köln.

Mit 46 Abbildungen.

I. Entwicklungsgeschichte und normale Anatomie.

a) Phylogenetische und ontogenetische Entwicklung der Nebennieren.

Stammesgeschichtlich ist die Nebenniere zweifellos eine der jüngsten Erwerbungen des Wirbeltierkörpers. Nur die Amnioten besitzen ein einheitliches, in sich abgeschlossenes Nebennierenorgan, das aus zwei scharf trennbaren Gewebsarten besteht, deren Zellen sich in innigster Berührung mit dünnwandigen Blutgefäßen zu ein oder mehrzelligen Balken zusammenlegen. Bei Anamnioten dagegen bezeichnet der Ausdruck Nebenniere die Gesamtheit oft sehr vieler, kleiner Körperchen, die lediglich noch bei den Amphibien eine Ähnlichkeit mit den Nebennieren der Amnioten im histologischen Aufbau durch das Vorkommen und die Struktur der beiden Grundgewebe besitzen, während bei den Fischen und Zyklotomen sich zweierlei Gruppen von Körperchen finden, von denen jedes aus einer einzigen Zellart aufgebaut ist. Beim Amphioxus sind auch solche Körperchen nicht nachgewiesen.

Aber auch bei den einzelnen Amnioten sind die Nebennieren keineswegs gleichartig gebaut, sondern unterscheiden sich ganz abgesehen von Form, Lage und Größe wesentlich durch die verschiedenartige Anordnung der Grundgewebe. Bei den Säugetieren, und lediglich bei diesen, umschließt eine „Rindensubstanz“ mehr oder minder vollständig das „Markgewebe“. Die Rindensubstanz der Säugetiernebennieren ist in drei Zonen gegliedert: in eine äußere, unmittelbar unter der lockeren bindegewebigen Kapsel gelegene Zona glomerulosa mit schlingen- oder bogenförmig angeordneten Zellreihen, in eine mittlere Zona fasciculata mit parallel zueinander und auf die Mitte des Organs gerichteten Zellsträngen und in eine innere Zona reticularis an der Markrindengrenze, in der sich die Zellzüge netzartig durchflechten. Charakteristisch für die Rindenzelle ist ihr schon im Embryonalleben in Erscheinung tretender Gehalt an lipiden Protoplasmaeinschlüssen. Die Marksubstanz besteht aus breiten Zellreihen oder rundlichen Zellbalken, die weite venöse Bluträume zwischen sich fassen. Die einzelnen Zellen sind oft undeutlich voneinander abgegrenzt, reduzieren Chlor-Goldlösung, färben sich durch Eisensalze blau oder grün

und nehmen bei Behandlung durch chromsaure Salze eine hellgelbe bis dunkelbraune Farbe an (HENLE 1856). KOHN hat sie deswegen als chromaffine Zellen bezeichnet. POLL spricht von phäochromen, chrombraunen Elementen. Zu ihnen gesellen sich bei den einzelnen Arten sympathische Ganglienzellen in wechselnder Menge. Von POLL ist besonders darauf aufmerksam gemacht, daß diese eigenartige Lage der Grundgewebe lediglich auf die Mammalier beschränkt ist und daß nur für sie die Ausdrücke „Mark“ und „Rinde“ einen topographischen Sinn haben, während sie bei den übrigen Wirbeltieren eine vergleichend histologische Bedeutung als Bezeichnung bestimmter Gewebarten gewonnen haben.

So tritt bereits — verfolgt man die Tierreihe nach abwärts — bei den Vögeln an Stelle der Umschließung des Marks durch die Rinde eine innige Durchflechtung zweier Zellstrangnetze, eines Systems der Hauptstränge, die sich aus lipoidhaltigem Rindengewebe, und eines der Intermediärstränge, die sich aus Markgewebe aufbauen. Unter den Reptilien, bei denen zuerst in der Wirbeltierreihe ein auffallendes Überwiegen des Rindenanteils gegenüber der Marksubstanz deutlich wird, zeigen Krokodil und Schildkröte eine der Vogelnebenniere sehr ähnliche Anordnung von Mark und Rinde, während bei Eidechsen und Schlangen der weit-aus größte Teil der Marksubstanz von dorsalwärts her der Rindensubstanz aufgelagert ist, so daß nur spärliche Markballen in sie hineinragen. Im Amphibienstamme löst der Typ der sich aus vielen kleinen unzusammenhängenden Körperchen aufgebauten Nebennieren der Anamnier der Typ des einheitlichen in sich geschlossenen Organ der Amnioten in einer durch alle Übergangsstufen verbundenen Reihe ab.

Liegen hier noch die phäochromen Elemente am Rande oder am Ende der Rindenzellstränge, einzeln oder in kleinen Gruppen, so sind bei den Fischen und Neunaugen Rinde und Mark vollkommen voneinander getrennt. Die lipoidhaltigen Rindenkörperchen sind hier zuerst von BALFOUR (1877) als Interrenalorgan (Zwischenniere), die Phäochromkörperchen als Suprarenalorgan bezeichnet worden. Auch diese Bezeichnungen haben aber, wie die Ausdrücke Rinde und Mark durch die Übertragung auf andere Wirbeltierklassen ebenfalls ihren topographischen Sinn verloren und eine erweiterte vergleichend anatomische Bedeutung gewonnen. (Nach POLL.)

Ursprünglich besitzen also die Wirbeltiere zwei völlig getrennte, im ganzen Rumpf verteilte Systeme von Körperchen. Das eine bildet das System der Zwischenniere (Interrenalorgan), charakterisiert durch die lipoiden Einschlüsse in den Zellen, das andere das System der Suprarenal- oder Phäochromkörperchen. Beide halten sich eng an den Verlauf von Gefäßen kapillaren oder venösen Charakters. Interrenalorgan und Rindensubstanz, Suprarenalorgan und Marksubstanz sind aber keineswegs übereinstimmende Begriffe. Interrenal- und Suprarenalkörperchensysteme umfassen die Gesamtheit aller, von den Kiemen bis zum Schwanz vorhandenen, aus den charakteristischen Zellen und in charakteristischer Anordnung aufgebaute Gebilde; Rinde und Marksubstanz bedeuten nur die, je nach der Tierklasse sehr verschieden großen Teile dieser Systeme, die sich in der Nebenniere vereinigt findet. Rinde und Mark sind daher vergleichend histologische, Interrenal- und Suprarenalkörperchen vergleichend anatomische Begriffe (POLL).

Am deutlichsten wird dieser Unterschied der Begriffsumgrenzung bei dem Phäochrom-Suprarenal-System. Die Auffassung aller aus chromaffinen Elementen gebauten Gebilde (Karotisdrüse, Paraganglien) als Teile der Nebennieren ist nicht durchführbar. In ähnlicher Weise, wie nur ein Teil des Suprarenalsystems zur Nebennierenbildung verwandt wird, während ein anderer seine Selbständigkeit als chromaffines Organ bewahrt, kann auch ein Teil des Interrenal-Systems seine ursprüngliche Selbständigkeit (als Beizwischennieren, akzessorische Rindenknötchen) beibehalten.

Bei den Tieren, die ein einheitliches Nebennierenorgan besitzen, entsteht es durch ontogenetische nachträgliche Verschmelzung bestimmter Teile der sich zunächst selbstständig entwickelnden Interrenal- und Suprarenalsysteme. Seine Entstehung stellt also gewissermaßen nur einen Ausschnitt aus der späteren Geschichte beider Systeme dar. Es verlaufen jedenfalls zunächst zwei Entwicklungsvorgänge unabhängig nebeneinander. Der eine umfaßt die Entstehung des Zwischennierensystems, das ein direkter Mesodermabkömmling ist, der

andere die Entstehung des phäochromen Systems aus dem Ektoderm, wo es in der Anlage der sympathischen Ganglien entsteht und sich erst nachträglich aus deren Gefüge aussondert. Die Verschmelzung beträchtlicher Teile beider Systeme zu einer höheren Einheit, der Nebenniere, stellt bei Amphibien und Amnioten gewissermaßen den vorläufigen Schlußakt in der Entwicklung dar.

Die feineren Vorgänge der Entwicklung der einzelnen Systeme seien im folgenden in Anlehnung an die Darstellung POLLS nur soweit besprochen, als sie für die Menschen Geltung haben.

I. Die Zwischenniere entstammt unmittelbar dem Mesoderm, und zwar einem engumschriebenen Abschnitt des ventralen Seitenplattenzöloms, von dem sich eine Reihe von Zwischennierenknospen in die Leibeshöhle vorstülpt, die sich später aus dem Gefüge des Zölomepithels loslösen. Ihre ersten Spuren hat SOULIÉ bei einem 23 Tage alten Embryo gefunden, während bei 4,5 mm langen Früchten noch keine Andeutung des Entwicklungsbeginnes zu sehen ist (POLL). Bei 9 mm langen Embryonen sah WIESEL die Anlage bereits frei im Stützgewebe liegen. Sie entwickelt sich jederseits der Gekrösewurzel, etwas kaudalwärts vom Kopfende der Urnieren in dem Raum ventral und lateral von der Aorta, medial von der Vena cardinalis posterior in der Form kugliger oder eiförmiger Zellhaufen, die der glatten Fläche des Zölomepithels anhaften und als Sprossen in das Stützgewebe hineinragen. Über die Fortbildung der zunächst getrennten Zellmassen zu einer einheitlichen Anlage ist nur wenig bekannt. Nach POLL spielt sie sich wahrscheinlich in der Weise ab, daß die bereits abgelösten Knospen miteinander verschmelzen. Die abgelösten Zwischennierenhaufen liegen eine Zeitlang aufs innigste der sich entwickelnden Keimdrüse an (GOTTSCHAU). Doch ist diese, für die Entwicklung und Lage der Beizwischenniere wichtige Verbindung immer eine sekundäre, da sich die Keimfalte erst zu einer Zeit erhebt, wenn die Zellknospen schon längst gebildet sind.

II. Die Organogenese des phäochromen Systems ist nichts anderes als die Histogenese eines bestimmten Sympathikusabschnittes. Diese Erkenntnis von BALFOUR besteht heute noch durchaus zu Recht. Der Werdegang des phäochromen Körpers durchläuft zwei wohlgekennzeichnete Entwicklungsstufen. Die erste umfaßt die Anlage des phäochromen Systems, bzw. seine Aussonderung aus dem Gefüge des Sympathikus, die zweite die gewebliche Ausgestaltung, insbesondere die Ausbildung der spezifischen Phäochromreaktion. Die Aussonderung aus dem Sympathikus vollzieht sich derart, daß die bis dahin gleichgestalteten sympathischen Bildungszellen (Sympathogonien) einen verschiedenen Entwicklungsgang einschlagen. Einmal in Richtung der sympathischen Nervenzellen, andererseits in Richtung der phäochromen Gebilde. Dabei wandeln sie sich nicht unmittelbar in die Zellen der beiden Tochtergewebe um, sondern es treten Zwischenformen auf, einmal die Sympathoblasten als Vorformen der sympathischen Nervenzellen, zum anderen die Phäochromoblasten, aus denen die Phäochromozyten entstehen. Auf alle Einzelheiten wird in einem besonderen Abschnitt über die Entwicklung des chromaffinen Systems noch näher einzugehen sein. Die Anfänge der Zellaussonderung in der Sympathikusanlage fallen mit dem Anfang der Zwischennierenbildung zeitlich ziemlich eng zusammen, wogegen die zweite Phase in der Entwicklung, die Umwandlung der Phäochromoblasten in die Phäochromzelle einer der letzten Wandlungsvorgänge im Tierkörper ist, der zuweilen erst in einen postfötalen Lebensabschnitt fällt.

III. Die Vorgänge der endgültigen Differenzierung sowohl im Zwischennierensystem wie im phäochromen fallen zeitlich mit der Vereinigung bestimmter Teile beider Gewebe zu einer neuen Einheit „der Nebenniere“ zusammen. Über sie sind wir durch die Arbeiten von WIESEL, KOHN, SOULIÉ und POLL gut unterrichtet. Zunächst wird die Abgrenzung der Zwischenniere gegen die Umgebung

schärfer, indem sich das Stützgewebe konzentrisch um das Interrenalorgan herumlegt, so daß bereits beim 12,5 mm langen Embryo eine schmale Kapselanlage gebildet ist (WIESEL). Gleichzeitig ändert sich der Charakter und die Lage der zwischen Gefäßen und spärlichem Bindegewebe dicht nebeneinanderliegenden Zellen: sie ordnen sich zu Zellreihen, die geradlinig von der Peripherie nach der Mitte zusammenlaufen. Im Laufe der 5. Woche sind auch die ersten sympathischen Elemente in die unmittelbare Nähe der Zwischenniere gelangt, wenn der zellreiche Faserstrang dicht medialwärts an der Kapsel vorbei dem Becken zuzieht. In gewissem Sinne entspricht dieses Stadium beim Menschen (Embryo von 15,5 mm [WIESEL]) den Lageverhältnissen bei erwachsenen Lepidosauriern. Die unmittelbar medial vor der Zwischenniere liegenden Elemente des Sympathikus sind es, die dann in der 6. Woche zuerst als Jugendformen der

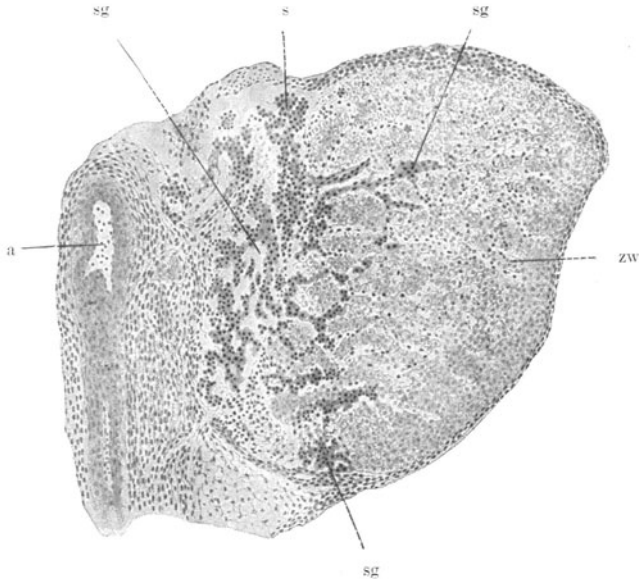


Abb. 1. Schnitt durch die Nebennierenanlage eines 17 mm langen menschlichen Embryos. sg Sympathogonien. s Sympathikus. zw Zwischenniere. a Aorta. (Nach WIESEL 1902.)

späteren Markzellen ausscheiden. Einzelne Ballen von 4–6 Sympathogonien und Nervenfasern durchbrechen die Kapsel des kranialen und mittleren Abschnittes der Zwischenniere an ihrem medialen Umfang und wandern zwischen die Stränge der Interrenalzellen ein. Sie bleiben zum Teil mit der äußeren Zellmasse und miteinander in Verbindung, zum Teil geben sie ihren ursprünglichen Zusammenhang auf. Von diesem Augenblick an kann nicht mehr von einer reinen Zwischenniere, sondern nur von einer werdenden Nebenniere gesprochen werden. Nunmehr wandern auch vom kaudalen Pol und der lateralen Seite Sympathogonien in das Organ ein, ohne aber zunächst das Zentrum zu erreichen, wo inzwischen eine der Venen sich zur Vena centralis umbildet und in Beziehung zum Gefäßverlauf die hier radiäre Anordnung der Zellen einer mehr netzförmigen Platz macht. Zu diesen ersten Andeutungen der Faszikulata- und Retikularisformation gesellen sich bald auch die ersten Glomerulosastrukturen, indem unmittelbar unter der Kapsel kleinere Zellelemente auftreten, aus denen später die Zona glomerulosa aufgebaut wird. Zwischen ihr und der Kapsel sollen stets einige Sympathogonien liegen bleiben, während deren Hauptmasse durch den Zuzug

neuer Bestandteile von außen verstärkt immer weiter in das Organ einwandert. Wichtig ist die Feststellung WIESELS, daß die einwandernden Zellen stets Sympathogonien, nie Phäochromoblasten sind. Wenn ihr späteres Schicksal auch beim Durchwandern der Kapsel bereits entschieden ist, irgendwelche morphologischen Unterschiede zwischen den späteren Sympathoblasten und Phäochromoblasten sind zu dieser Zeit jedenfalls noch nicht feststellbar. Ihre Fortentwicklung vollzieht sich in der Zwischenniere im übrigen erst einige Zeit (14 Tage) später als im Bauchgeflecht, sonst aber in gleicher Weise (ZUCKERKANDL). Es treten inmitten der Sympathogonienhaufen Zellen auf, die ein helles, kaum färbbares Protoplasma und einen großen, bläschenförmigen Kern besitzen. Sie heben sich dadurch von den dunkleren Sympathogonienhaufen deutlicher ab, unterscheiden sich aber jetzt schwerer von den Zwischennierenzellen, wenn man von den, nunmehr immer deutlicher und reichlicher auftretenden Lipoidtröpfchen absieht, die die Zellen des Interrenalorgans anfüllen und sie gegen alle übrigen Elemente des Nebennierengewebes eindeutig auszeichnen. Bei einem Embryo von 60 mm (WIESEL) ist der Zustrom der eindringenden Sympathogonien schon deutlich schwächer. Das ganze Organ ist nunmehr von Sympathikuszellen durchsetzt und gleicht im großen und ganzen dem Bilde einer Vogelnebnieren. Die am frühesten eingewanderten Sympathikuszellballen erreichen zuerst die zentralen Teile der Nebenniere, werden dort zunächst noch durch große, interrenale Abschnitte voneinander geschieden, die aber nach und nach immer mehr aus dem Zentrum verdrängt werden. Damit ist im topographischen Sinne die Markbildung eingeleitet. Hand in Hand geht damit aber auch die weitere histologische Differenzierung, indem die Phäochromoblastenbildung auch auf die zentralen Teile übergreift. Am Anfang des 4. Monats beginnt schließlich die Braunfärbung durch Chromsalze aufzutreten, die Phäochromoblasten werden zu Phäochromozyten. So findet man von nun an in den späteren Fötalmonaten Sympathogonien, Phäochromoblasten und Chromozyten unmittelbar nebeneinander in der Marksubstanz, ohne daß aber die Einwanderung neuer Sympathogonien in die Rinde zum Stillstand gekommen ist.

In großen Zügen beruht also die Entwicklung des Nebennierenorgans auf einer Einwanderung sympathischer Bildungszellen in das Innere des Zwischennierenanteils mit Weiterentwicklung dieser Sympathogonien in chromaffine Markzellen. Dabei ergeben sich sehr in die Augen fallende Parallelen zwischen Ontogenese und Phylogenese, indem die ontogenetischen Phasen die vergleichend anatomisch festgelegten Typen getreulich durchlaufen: erst vollständige Trennung beider Systeme — Fischstadium, — hierauf Aneinanderlagerung beider Gewebe —, Amphibien-Lepidosaurierstadium, — dann Durchwachsung beider Bestandteile — Vogelstadium —, schließlich Umschließung des Sympathikusanteils durch den Zwischennierenanteil zu einem abgeschlossenen Ganzen.

b) Postfötale Entwicklung der Nebennieren.

Auch beim Neugeborenen dauert die Einwanderung von Sympathogonien noch fort. Ganz ausnahmsweise erhält sich sogar die Spur der erfolgten Einwanderungen bis ins späte Leben in Form eines einheitlichen oder in mehrere Stücke zerfallenen Ausläufers des Markes, der gegen die Oberfläche ziehend, entweder an ihr endigt oder in einen benachbarten chromaffinen Körper übergeht (ZUCKERKANDL).

Die Entwicklung der menschlichen Nebennieren ist in den späteren Fötalmonaten gegenüber allen anderen Säugern schließlich noch durch einen weiteren Umbildungsprozeß ausgezeichnet, der auch ganz naheverwandte Arten, so den Affen, fehlt. Er besteht in besonderen Faltenbildungen und

Furchungsprozessen, wobei die Oberfläche des Organs durch die austretende Zentralvene eine Einkerbung erleidet, die um so tiefer ist, je mehr man an die Austrittsstelle des Gefäßes herankommt und die im Zusammenhang steht mit der Ausbildung der zentralen, perivenösen Rinde. In der zweiten Hälfte des Embryonallebens beginnt (nach LANDAU) an der Stelle des Venenaustritts die Bildung einer deutlichen, tiefen Furche, in die sich die primäre Glomerulosa ein kleines Stück weit in das Organzentrum hinein verfolgen läßt. Damit tritt jene, für den menschlichen Föt so charakteristische Änderung in der Wachstumsrichtung der Nebenniere ein, indem sich das Organ nun nicht mehr gleichmäßig konzentrisch vergrößert, sondern entlang der Vene sich

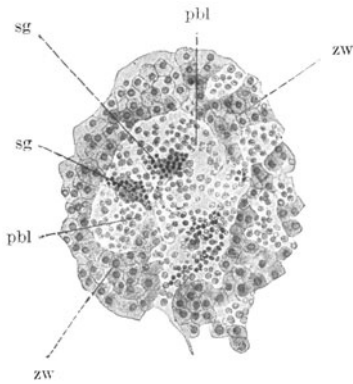


Abb. 2. Schnitt durch die Nebenniere eines 95 mm langen menschlichen Embryos. Ein Markballen in der Umwandlung der Sympathogonien (sg) in Phäochromoblasten (pbl) begriffen. zw Zwischenniere oder Rindengewebe.
(Nach WIESEL, 1902.)

nach innen umstülpt. So wird ein Teil der ursprünglich in der Peripherie gelegenen Rinde in das Zentrum des Organs als zentrale Rinde verlagert, die der peripheren Rinde vollständig gleichwertig sich an all ihren weiteren Veränderungen gleichsinnig beteiligt. Das interrenale Gewebe umgibt also das chromaffine nicht konzentrisch, sondern stülpt sich von außen nach innen um. Dadurch entsteht eine weit größere Berührungsfläche zwischen Mark und Rinde, als wie es bei der einfachen konzentrischen Umschließung, wie sie bei allen anderen Mammalien sonst vorhanden, überhaupt möglich ist. Im Sinne einer noch beträchtlicheren Oberflächenvergrößerung der miteinander in Kontakt tretenden Mark- und Rindenteile wirkt sich schließlich auch jener eigenartige Degenerationsprozeß aus, der gesetzmäßig beim Menschen die inneren Rindenschichten bald nach der Geburt befällt, und damit die postfötale Weiterentwicklung der Nebenniere einleitet.

Auch dieser, von THOMAS zuerst beschriebene, von KERN, ELLIOT und DEWITZKI, PAPPENHEIM und LEVIS bestätigte Umbauprozess der Säuglingsnebenniere ist lediglich dem Menschen eigen und findet sich sonst bei keinem der anderen Säugetiere (LANDAU, BLOCH [Meerschweinchen]). Er beginnt beim ausgetragenen Föt bald nach der Geburt, spielt sich jedenfalls — abgesehen von der Anenzephalie — immer erst im postfötalen Leben ab. Man kann mit KERN-LANDAU in den einzelnen Fällen zwar verschieden deutlich, vier ineinander unscharf übergehende Stadien dieses Umbauprozesses unterscheiden. Das charakteristische Merkmal des ersten ist die hochgradige kapillare Hyperämie der innersten Rindenschichten, die bald nach der Geburt bei jedem Neugeborenen zu beobachten ist. Zu dieser Zeit ist eine scharfe Trennung der drei Rindenschichten noch nicht deutlich, wenn auch die Zona glomerulosa durch ihre dunkle Färbung infolge dichter Kernlagerung und geringen Protoplasmagehaltes der Zellen sich von der übrigen Rinde etwas abhebt. Es ist durchaus zutreffend, sie etwa mit der neogenen Zone in der Niere Neugeborener zu vergleichen, nicht nur wegen ihres Zellreichtums und der dunkleren Färbung, sondern auch hinsichtlich ihrer Bedeutung als Wachstumszone für den späteren Neuaufbau der Rinde. Auch die innerste Rindenzone (primäre Retikularis) hebt sich durch die starke Füllung der weiten Kapillaren gegen die übrigen Rindenschichten, wenn auch unscharf, ab. Von

den Markzellen gleichen zu dieser Zeit die meisten noch Sympathogonien mit spärlichem Protoplasma. Sie sind von den Zellen der innersten zentralen Rindenschicht um die Zentralvene herum nur schwer zu trennen. Mit der Zunahme und der Dauer der Hyperämie in den ersten Tagen nach der Geburt tritt eine immer deutlicher werdende Auflockerung der in Balken angeordneten innersten Rindenschichten ein. Die Zellbalken erscheinen bald komprimiert und gegeneinander verschoben, weisen später auch Zeichen stärkeren Kernzerfalles auf und zeigen Einlagerungen „kolloider“ Tropfen in ihrem Protoplasma, das sonst, wie das der übrigen Rindenschichten, reichliche Lipoideinlagerungen enthält. Etwa vom Ende des ersten Monats an tritt die zunehmende Degeneration

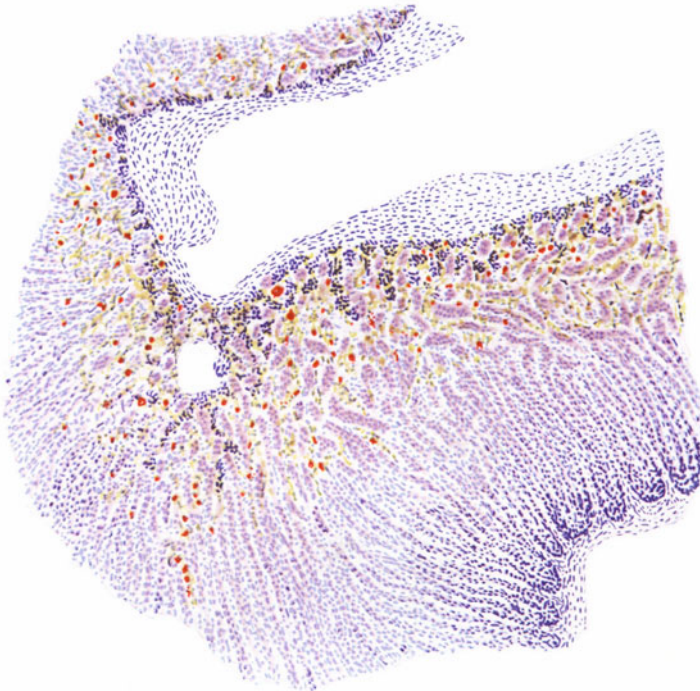


Abb. 3. Nebenniere bei Kind von 2 Tagen. Hyperämie und beginnende Degeneration der inneren Rindenschichten.

der innersten Rindenschichten mit aller Deutlichkeit voll in Erscheinung, während sich in den äußeren Schichten die Gliederung von Glomerulosa und Faszikularis langsam anbahnt. Die inneren Rindenkapillaren sind nunmehr auf das höchste erweitert und prall gefüllt, während die dazwischen gelegenen Rindenzellen Zeichen weitgehender Degeneration bis zum vollständigen Zerfall zeigen. Sie sind teils stark von Vakuolen, teils von doppelt und einfach brechenden, großen Fetttropfen durchsetzt, oft grobkörnig pigmentiert, mitunter in eine streifige oder körnige Masse umgewandelt. Sehr bezeichnend ist auch ihre Lagerung: sie erscheinen in der Längsrichtung der früheren Zellbalken förmlich zusammengepreßt als fast spindelige Elemente, so daß es oft schwer ist, sie von den geschwellten, vielfach rote Blutkörperchen oder Hämosiderin, gelegentlich auch Fetttropfchen enthaltenden Kapillarwandzellen zu unterscheiden. Auf die starke Beteiligung der Kapillarendothelien an der Resorption des

zugrundegehenden Zellmaterials sei hier besonders hingewiesen, besonders auch, weil unseres Erachtens damit die Verdickung des Retikulums und die Ausbildung der späteren Markkapsel in Verbindung steht, von der KERN den Eindruck hat, als wenn degenerierende Rindenzellen (?) an der Bildung faseriger Zwischensubstanz direkt beteiligt wären. Die dritte „Periode der Markkapselbildung“ wird im Durchschnitt mit dem Ende des ersten Lebensjahres erreicht. Sie ist gekennzeichnet durch den zunehmenden Schwund der degenerierten Rindenzellen, durch das Nachlassen der Hyperämie und die damit Hand in Hand gehende Verdickung und Vermehrung des Fasergerüsts, welches allmählich die ganze Degenerationszone einnimmt, als breiter, im Giesonpräparat rot erscheinender Streifen die Marksubstanz wie eine Kapsel umgibt und sie scharf von der Rinde scheidet. In den Maschen der in der Längsrichtung angeordneten

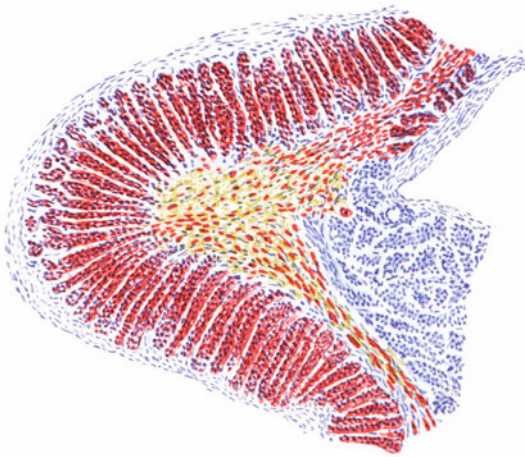


Abb. 4. Umbau der Nebenniere. Degeneration der inneren Rindenschicht, Einwachsen des Markes. (Kind, 3 Monate.)

Faserzüge liegen oft noch die Reste ganz schmaler, verfetteter, stark pigmentierter und vakuolendurchsetzter nekrotischer Rindenzellen, deren sichere Unterscheidung von speichernden mesenchymalen Elementen in der Tat oft unmöglich ist. Zona glomerulosa und fasciculata sind jetzt deutlich ausgebildet. Das bei der Geburt ursprünglich große und massige Organ ist durch diesen Umbauvorgang inzwischen zu einem schmalen und dünnen, streifigen, gelblichen Gebilde zusammengeschrumpft. Im weiteren Verlauf der Entwicklung verschmälert sich die Degenerationszone durch den vollständigen Schwund aller Rindenzellen und die fast narbige Schrumpfung der faserigen Zwischensubstanz immer mehr. Aber lange Zeit noch tritt sie als deutlicher, scharfer Bindegewebsstreifen an der Markrindengrenze hervor. Allmählich verschwindet aber auch diese „Markkapsel“, wohl unter dem Einfluß des nun stark einsetzenden Markwachstums, wobei sie von den sich ausbreitenden Markzellen entfaltet und zur Stromabildung benutzt wird. Nur an Stellen, wo äußere Rinde und zentrale Rinde sich berühren, kann sie lange, wohl bis ins höchste Alter erhalten bleiben, während an der Markrindengrenze nur feine kollagene Fasermassen ihre frühere Stelle anzeigen. Der Wiederaufbau der zugrunde gegangenen Organschichten vollzieht sich in der angedeuteten Weise ganz allmählich vom Ende des ersten Lebensjahres an bis zum Beginn der Geschlechtsreife.

Dieser eigenartige Umbau der Nebenniere ist eine lediglich den Menschen eigentümliche Erscheinung, deren Bedeutung noch wenig geklärt ist. Zweifellos trägt der ganze Vorgang wesentlich mit zur Ausbildung des für die menschliche Nebenniere so bezeichnenden Windungsreliefs bei und damit zur Schaffung einer möglichst großen Berührungsfläche zwischen Rinde und Marksubstanz (THOMAS. LANDAU), die um so größer ist, als bei dem gegenseitigen Aufeinanderzuwachsen von Mark und Rindensubstanz ganze Inseln von Rindengewebe in die Marksubstanz verlagert werden. Der Versuch LANDAUS, die Einschmelzung des lipoidhaltigen Rindengewebes mit der nach der Geburt einsetzenden Markreifung des Hirns im Sinne einer Nutzbarmachung der freigewordenen Fettsubstanzen für die Markscheidenbildung in Beziehung zu bringen, ist freilich bisher durch nichts gestützt. Immerhin ist es sehr lehrreich, diesen physiologischen Umbauprozess der Nebennierenrinde

mit dem Auftreten ähnlicher Kreislauf- und Lipidstoffwechsel-Störungen zu vergleichen, die im Hirn fast eines jeden Neugeborenen (in engster Beziehung zum Geburtsakt) vorkommen und sogar auch hier zur Annahme eines physiologischen Abbauprozesses (WOHLWILL) geführt haben. Über Abweichungen dieses Umbauprozesses bei Anecephalie vom normalen Verhalten s. S. 966.

Einige Zeit vor dem Beginn des Reifealters setzt nach ASCHOFF ein neuer, starker Wachstumsabschnitt ein, in dessen Verlauf das Organ doppelt so schwer wird wie der Hoden, während im Mannesalter der Hoden zwei- bis dreimal so schwer ist als die Nebenniere. Diese Periode ist besonders gekennzeichnet durch die deutliche Ausbildung der Rindenschichten und die nunmehr charakteristische Verteilung der Lipoidsubstanzen.

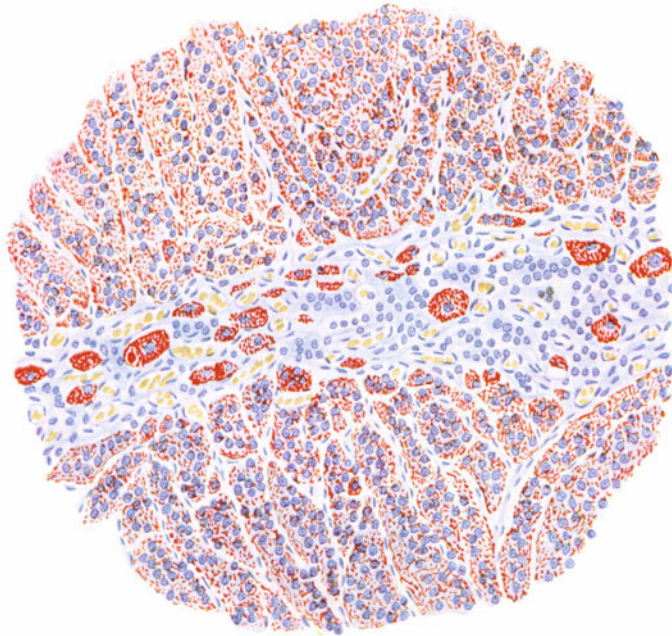


Abb. 5. Umbauschicht der Nebenniere mit Fettresorptionszellen. (9 Monate altes Kind.)

Hier ist auch der Ort, einiges über den Bau der normalen Nebennieren des Erwachsenen zu sagen und über physiologische Strukturveränderungen, wie sie in engster Beziehung zur Verrichtung des Organs während des Lebens bei Mann und Frau auftreten.

Die Unterscheidung in die drei Rindenschichten, der Zona glomerulosa (Keimschicht), fascicularis und reticularis (Pigmentschicht) ist gewöhnlich in der Nebenniere des Mannes deutlicher ausgeprägt als bei der Frau. Das hängt in allererster Linie mit der Bedeutung der Zona glomerulosa als Keimschicht zusammen, und mit ihrer Beteiligung an den Schwankungen des Lipidstoffwechsels während der Menstruation und der Gravidität. Ihre gewundenen, dichten Zellstränge enthalten bei gesunden Personen nur wenig Lipoide in Form feinverteilter Tröpfchen. Meist ist jedenfalls unter normalen Verhältnissen ihr Lipoidreichtum erheblich geringer als der der Fascicularis (LANDAU). Während beim Mann im mittleren Lebensalter nur geringe Schwankungen in ihrer Breite vorkommen, insbesondere auch deutliche Beziehungen zum Ernährungszustande nicht bestehen, tritt bei der Frau bei jeder Menstruation und besonders deutlich

in der Schwangerschaft eine beträchtliche Verbreiterung der Glomerulosa ein (Graviditätshypertrophie [LANDAU-ASCHOFF]), die gleichzeitig mit einer oft beträchtlichen Anreicherung der Lipoiden einhergeht, so daß ihre Trennung von der Faszikularis sehr erschwert ist. Zum Teil hängt das auch damit zusammen, daß nunmehr ein beträchtlicher Zellnachschieb nach der Faszikularis hin stattfindet. Die puerperale Rückbildung der Nebenniere, die nach Abschluß der Gravidität und der Stillperiode eintritt, führt zwar wieder zu einer Verkleinerung des Organs, jedoch nie zu einer vollständigen Rückbildung der neuen Rindenteile. Damit hängt es zusammen, daß die Gesamtrinde, insbesondere aber die Glomerulosa bei der erwachsenen Frau durchschnittlich breiter und lipoidreicher ist als beim Mann und daß auch ihr Gewicht höher liegt. Im Gegensatz zur

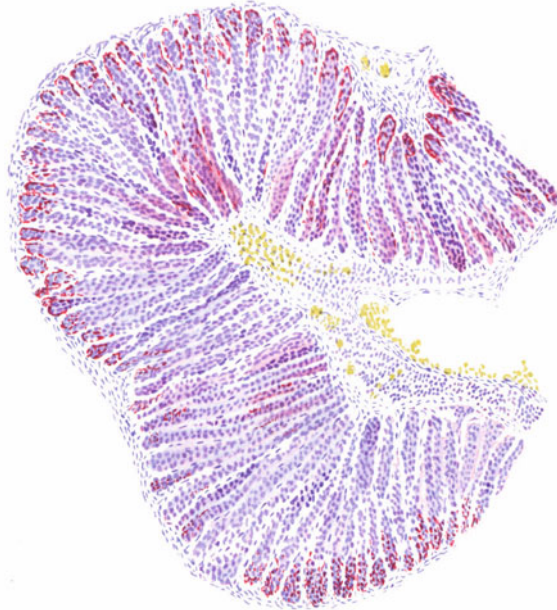


Abb. 6. Umbau der Nebenniere. Fast vollendeter Ausbau der Rinde. (Kind, 7 Monate alt.)

Glomerulosa ist der Fettgehalt der Faszikularis und Retikularis unter normalen Verhältnissen sehr groß. Vor allem das äußere Drittel der Faszikularis ist mit größeren und kleineren Fetttropfen vollgestopft. Quantitative und qualitative Änderungen des Lipoidgehaltes dieser Schicht stehen im Vordergrund aller pathologischen Veränderungen im Verlaufe von Infektionen, Intoxikationen und Stoffwechselerkrankungen (s. S. 1018). Der Fettgehalt der Retikularis ist gewöhnlich etwas geringer als in der Faszikularis, die Fetttropfen sind kleiner. Schon unter normalen Bedingungen zeigen auch die Kapillarendothelien der Retikularis meist eine feintropfige Fettspeicherung.

Vom 5. Jahrzehnt an tritt allmählich eine Altersrückbildung der Nebennierenrinde ein, die beim Mann ausgesprochener ist als bei der Frau. Sie betrifft in erster Linie die Glomerulosa, die wieder schmal und dicht wird, und deren Stützgerüst durch Verdickung der Fasern deutlicher hervortritt, oft so sehr, daß man von einer Alterssklerose sprechen kann. Im Gegensatz zur atrophierenden Glomerulosa scheint nach ASCHOFF die Fasciculata im vorgeschrittenen Alter infolge starker Fettspeicherung noch an Volumen zuzunehmen. Meist

sind jedoch solche hypertrophische Prozesse herdförmig und sehr unregelmäßig ausgebildet, indem fettreiche Inseln zwischen schmalen atrophischen Zellzügen liegen. Wieweit es sich dabei um herdförmige Atrophien auf atherosklerotischer Grundlage mit ausgleichender Hypertrophie handelt, ist schwer zu entscheiden.

Sehr charakteristisch ist auch das Verhalten der Retikularis mit zunehmendem Alter. Sie ist jetzt im ganzen atrophisch, ihr Gefüge ist aufgelockert, die Zellen sind stark pigmentiert, oft in einem solchen Ausmaß, daß die Braunfärbung der inneren Rindenzone schon mit bloßem Auge erkennbar ist und zur Abgrenzung einer Zona pigmentosa Veranlassung geben kann. Die Natur dieses Pigmentes ist heute weitgehend geklärt. Hat man es früher dem Melanin der Epidermis völlig gleich gestellt, so wissen wir heute durch HUECK, TUCZEK, SCHIEF und KUTSCHERA, daß es zu den sog. Abnutzungspigmenten gehört und damit eine gleiche Bedeutung hat, wie das braune Pigment der Leber oder des Herzmuskels. Sein Auftreten ist bereits im zweiten Jahrzehnt zu beobachten, seine Menge nimmt mit fortschreitendem Alter zu, so daß es schließlich zur Ausbildung einer, schon mit bloßem Auge erkennbaren Zona pigmentosa kommt. Wie weit derartige, mit HUECK als Lipofuszin bezeichnete Abnutzungspigmente im Sinne von LUBARSCH-SCHMIDTMANN und KUTSCHERA lediglich ein gelegentlich von Lipoidhüllen umkleidetes Melanin (Lipomelanin) sind, steht dabei zunächst nicht zur Erörterung. Mit der Funktion der Rinde und der Adrenalinbildung des chromaffinen Markes hat jedenfalls die Alterspigmentation der Zona reticularis nichts zu tun, unbeschadet dem brenzkatechinartigen Kern und der blutdrucksteigernden Wirkung, die auch dem Lipofuszin zukommen soll. Es bestehen auch keinerlei Beziehungen zwischen dem Pigmentgehalt der Retikularis und dem Fettgehalt der übrigen Rindenschichten. Lediglich im zunehmenden Alter, bei kachektischen Zuständen und im Hunger ist auch, wie sonst in anderen Organen, seine Menge vermehrt. Der Umstand, daß es lediglich in der Retikularis zu finden ist, kann mit als Beweis dafür herangezogen werden, daß diese Schicht aus den ältesten, verbrauchten Rindenzellen besteht.

Überhaupt zeigt ja das ganze Verhalten der einzelnen Rindenschichten während der postfötalen Entwicklung deutlich den fortgesetzten allmählichen Verbrauch und Wiederaufbau der Nebennierenrinde. Für die Aktivität dieser Vorgänge gibt in gewissem Sinne das Verhalten der Glomerulosa als Keimschicht einen Maßstab. Bei allen Zuständen, die mit einer stärkeren Zellneubildung einhergehen, so im frühen Kindesalter, nach Abschluß des Degenerationsprozesses der inneren Rindenschichten und während der Generationsperiode der Frau: dann ist sie breit und kräftig entwickelt, während sie in Zeiten der Ruhe und beim Stillstand des Organwachstums im Alter schmal und atrophisch erscheint.

Genau so wie die periphere Rinde verhält sich entsprechend ihrer Entstehung durch einen Einstülpungsprozeß die zentrale perivenöse Rindensubstanz. Ihre primäre Anlage bleibt von den Umbauprozessen der ersten Lebensmonate ebenso verschont wie die primäre Glomerulosa. Ihre weitere Ausdifferenzierung in Glomerulosa, Fasikularis und Retikularis erfolgt in derselben Weise und zu gleicher Zeit nur in umgekehrter Richtung von innen nach außen, freilich auch hier markwärts. Die zentrale Rinde beteiligt sich an allen Schwankungen des Lipoidgehaltes unter den verschiedensten Umständen in gleicher Weise wie die periphere Rinde. Ihre Retikularis zeigt im Alter die gleichartigen Pigmentablagerungen. Dasselbe gilt übrigens für alle selbständigen akzessorischen Rindenknotten.

Die Marksubstanz der Nebennieren zeigt während des postfötalen Lebens keine nennenswerten Wachstums- und Alterserscheinungen. Mit dem Ende des zweiten Lebensjahres hat sie nach dem Einsturz der inneren Rindenschichten den Anschluß an das Rindenorgan wieder erreicht, während gleichzeitig

die Reifung der Phäochromoblasten zu Chromozyten fast vollständig vollzogen ist. Hand in Hand mit der zunehmenden Reifung schwinden jene für das unreife Mark so charakteristischen Rundzellerherde, deren einwandfreie Deutung als Sympathoblastenhaufen oder Blutbildungsherde oft nicht möglich ist. Mit dem Einsetzen der Geschlechtsreife erreicht auch das Markwachstum seinen Abschluß. Ob späterhin noch ein nennenswerter Ersatz zugrunde gegangenen Markgewebes oder gar eine echte Hypertrophie vorkommt, ist mit Sicherheit nicht zu entscheiden (s. später S. 984). Der Aufbau der vollentwickelten Marksubstanz läßt eine besondere Gliederung nicht erkennen. Die großen polygonalen Zellen liegen vielmehr in unregelmäßigen Balken nebeneinander, eingebettet in ein wirres Netz feiner Bindegewebsfibrillen mit auffallend vielen, zarten, elastischen Fäserchen, die mit der Zentralvene und ihren großen Ästen zusammenhängen.

Gefäße der Nebennieren. Von besonderer Wichtigkeit für die Verrichtungen des Nebennierenorgans ist der Verlauf und das Verhalten der Blutgefäße. Jede Nebenniere wird von zwei Arterien versorgt, Ästen der Aorta, von denen eine mehr kaudal, die andere kranial in die Bindegewebskapsel eintritt. Hier teilen sie sich in eine größere Anzahl von Ästen und treten durch die Kapsel in das Organ ein. Nach GÜNTHER ziehen die Arterien des Markes ohne Anastomosensbildung durch die Rinde (*Arteriae perforantes* [ELLENBERGERS Handbuch]). Es gelingt von der kranialen Arteria aus, allein das Mark, von der kaudalen aus für sich die Rinde zu injizieren (TAMMANN). Erst bei Anwendung stärkeren Druckes lassen sich die Füllungsmassen aus einem arteriellen Gebiet in das andere hinüberpressen, so daß beim Abbinden der Zentralvene auch von der kranialen Arterie aus die Rindkapillaren zu füllen sind. Bei gleichzeitiger Füllung beider Arterien (mit verschieden gefärbter Gelatine und Anwendung möglichst gleichen Druckes) läßt sich das Anastomosengebiet der beiden Arteriensysteme in der innersten Schicht der *Zona reticularis* feststellen, wo ein feines, maschiges, zum Teil wandungsloses kapilläres Blutnetz besteht. Oft ist auf die besondere Weite dieser Nebennierenkapillaren hingewiesen worden (KOLMER). Ja, MINNERVINI spricht geradezu von Venenlakunen in der *Zona reticularis*. Jede einzelne Zelle scheint hier von einer Kapillare umspinnen zu sein, deren Endothelien schon unter normalen Stoffwechselverhältnissen aus dem Blute Stoffe speichern können und daher von ASCHOFF zum retikulo-endothelialen System im engeren Sinne gerechnet werden. Der Abfluß des Blutes erfolgt im wesentlichen durch die großen Venen der Marksubstanz, während in der Rinde und der Kapsel nur ein verhältnismäßig gering entwickeltes Venensystem besteht. Die wandungslosen Kapillaren in der inneren Rindenschicht ergießen sich zunächst in endothellose Spalträume (FELICINE), die gleichzeitig mit den Bindegewebscheiden der Nerven sich von der Zentralvene und den beiden Arterien aus füllen lassen. Aus diesem Blutschwamm wird der Blutstrom von den kleinen Markvenen aufgesaugt und durch die Zentralvenen abgeführt. In den Markspalten und den Venen ist unter normalen Verhältnissen Adrenalin histochemisch nachweisbar. Der Nachweis von Adrenalin in den Rindkapillaren (KUTSCHERA), die mit den Kapselvenen der Nebenniere anastomosieren (BIEDL, KUTSCHERA), läßt die bedeutsame Möglichkeit eines Rückflusses des Venenblutes auch nach dieser Richtung hin als gegeben erscheinen. Diese doppelte Venenversorgung ist übrigens bei niederen Wirbeltieren ausgeprägter und deutlicher als beim Menschen. Die Kapselvenen des Menschen entsprechen den *Venae suprarenales externae* der Vögel und Reptilien. Sie anastomosieren bei den Vögeln mit Hautvenen, Intervertebral- und Interkostalvenen, bei den Reptilien mit den Interkostospinalvenen. Bei einigen Wirbeltieren und auch beim Menschen sind Anastomosen zwischen den Kapselvenen und den letzten Interkostalvenen nachgewiesen (KUTSCHERA). Sie sammeln sich zu zahlreichen radiär austretenden Stämmen, die teils gegen das Zwerchfell, teils gegen die benachbarten Organe, Niere, Milz und Pankreas verlaufen und hier Anastomosen bilden, besonders deutlich nachweisbar auf der linken Seite im Bereich des Pankreasschwanzes mit dem Wurzelgebiet der Pfortader. Auf der rechten Seite sind bisher Kollateralen etwa mit den Pfortaderkapillaren der Glissonschen Kapsel nicht mit Sicherheit nachgewiesen.

Der Nachweis einer Art doppelten Kreislaufs und seine Verbindung mit dem Pfortadersystem ist nicht nur für die Funktion der Nebennieren von großer Wichtigkeit (s. S. 993), sondern macht auch das Zustandekommen eines besonderen Seitenbeckenkreislaufes bei Pfortaderstauung durch Vermittlung der Nebennierenvenen (besonders auf der linken Seite) verständlich (SAXER). Auffallend und für die Abflußrichtung des venösen Blutes vielleicht von ausschlaggebender Bedeutung ist in diesem Zusammenhang der außerordentlich reiche Gehalt der Markvenen an Längsmuskelwülsten (v. BONIN, FERGUSON, STÖHR u. a.). Von MARESCH ist durch Schnittreihen und Korrosionspräparate wahrscheinlich gemacht worden,

daß durch die Kontraktion dieser Muskeln die Mündungen der zahlreichen, feinvandigen Mark- und Rindengefäße, welche die mächtige muskulöse Venenwand durchbohren, verlegt werden können. Danach bildete dieser muskulöse Apparat also eine Art von Sperrvorrichtung für den Ablauf des Blutes und damit auch des Adrenalins in die Zentralvene, durch die das Abströmen des Blutes der Nebennieren gedrosselt und der Kreislauf umgekehrt würde (MATERNA), so daß das Blut gezwungen würde, durch die Rindenkapillaren und Kapselvenen abzufließen. Von anderen wird die Bedeutung der kräftigen Muskulatur nur in einer Unterstützung der Pump- und Saugarbeit des Kavasytems erblickt (PENDELAIRE). Auf jeden Fall kann die Vene als Regulator für den Abfluß dienen. Wie weit damit das Zustandekommen von Blutungen zusammenhängt, siehe später.

Die Nerven der Nebennieren. Die Nebenniere ist ein außerordentliches nervenreiches Organ. Sie enthält marklose Nervenfasern, die aus dem Ganglion semilunare, dem Plexus renalis und suprarenalis stammen. Aus dem Vagus, Phrenikus und Splanchnikus treten auch markhaltige Fasern in geringer Zahl in das Mark ein. Über die Nervenendigungen hat DOGIEL eine inhaltsreiche Untersuchung veröffentlicht. Nach seinen Untersuchungen findet sich in der Kapsel ein dichtes Nervennetz, von dem die Fasern mit den Gefäßen in die Rinde eindringen. Auch hier verteilen sie sich netzförmig, ohne daß jedoch Endfasern an die Zellen abgegeben werden. Die Hauptmasse aller Nerven findet sich im Mark, wo große Geflechte gebildet werden, von denen die einzelnen Zellen maschenförmig umgeben sind. An den Zellen, die der Gefäßwand unmittelbar anliegen, lassen sich die Fasern bis an die Wandzellen hin verfolgen. Außerdem finden sich Häufchen von multipolaren sympathischen Ganglienzellen, in den einzelnen Fällen verschieden reichlich im Mark, deren Fortsätze jedoch in keine Beziehungen zu den Markzellen treten. Die gefäßerweiternden Fasern verlaufen im Splanchnikus. Sie verlassen das Rückenmark in den vorderen Wurzeln des unteren Brustmarkes und gelangen durch den Brustgrenzstrang in den Sympathikus. Der Verlauf der Vasokonstriktoren ist nicht bekannt.

Lymphgefäße. Nach STILLING besteht ein oberflächlich gelegenes Lymphgefäßnetz und ein tieferes umfangreiches Geflecht in den peripheren Teilen der Rinde. KUMITA hat festgestellt, daß die Lymphgefäße der rechten Niere und Nebenniere gemeinsame Kapillarnetze bilden, welche einzelne Äste in das Peritoneum senden. Als regionale Lymphdrüse der rechten Seite kann ein Knoten am rechten Rande der Vena cava oberhalb der Einmündungsstelle der Vena renalis dextra angesprochen werden. Auf der linken Seite liegt eine entsprechende Drüse oberhalb der Vena renalis sinistra. Die tiefen, aus der linken Nebenniere herauskommenden Lymphstränge verlaufen zunächst mit der Vena suprarenalis und münden in Drüsen, die am linken Rande der Bauaorta gelegen sind.

Die Lage beider Nebennieren ist nicht ganz symmetrisch. Die rechte liegt gewöhnlich etwas tiefer als die linke und paßt sich in ihrer Form nicht so dem oberen Pol der Niere an, wie die linke, die außerdem mehr an die Innenseite der Niere gelagert ist. Die rechte Nebenniere ist schmaler und höher und läuft nach oben in eine Spitze aus. Beim Embryo haben im frühen Entwicklungsstadium beide Nebennieren die gleiche rundliche Form. Das spricht dafür, daß ihre Gestalt im ausgewachsenen Zustande durch die Druckwirkung der Nachbarorgane weitgehend mitbestimmt wird. Nach ORTH ist bei Erwachsenen unter normalen Verhältnissen jede Nebenniere 20—35 mm hoch, 40—55 mm lang und 2—8 mm dick.

Die Farbe der Rinde wird durch den Lipoidgehalt bestimmt. Lipoidreiche Nebennieren besitzen eine hellgelbe bis ockergelbe Rinde. Lipoidarme sind schmutzig grau-rötlich. Durch örtliche Verschiedenheiten der Lipoidmengen kommen oft graugelbe Fleckungen zustande. Die kindliche Nebennierenrinde ist bei geringem Lipoidgehalt im ersten Lebenshalbjahr gleichmäßig graubräunlich. Die Marksubstanz der reifen Nebenniere hebt sich von der Rinde durch ihre hellgraue Farbe meist sehr deutlich ab. Im Alter findet sich zwischen Mark- und Rindensubstanz eine bräunliche Zwischenzone, die durch die Pigmentanreicherung in der Retikularis bedingt ist.

Gewicht der Nebennieren. Es ist aus den erörterten Vorgängen bei der fötalen und postfötalen Nebennierenentwicklung ohne weiteres verständlich, daß in der Fötalzeit das Nebennierengewicht bis zur Geburt ständig zunimmt, bald nach der Geburt aber einen Absturz erfährt, der im 1. Monat am stärksten ist, aber bis zum 6. Monat, wenn auch in geringem Maße anhält. In der zweiten Hälfte des 1. Lebensjahres beginnt das Gewicht wieder langsam zu steigen. Vom 8. Jahre an setzt ein rascheres Wachstum ein, währenddessen im 12.—13. Lebensjahre das Geburtsgewicht wieder erreicht wird. Um das 20. Jahr ist das Wachstum der Nebennieren in der Hauptsache beendet und das Gewicht bleibt von da an bis ins hohe Alter im ganzen ständig. Eine nennenswerte Gewichtsabnahme tritt auch im hohen Alter nicht ein (SCHILF).

Das Geburtsgewicht beider Nebennieren zusammen liegt auch nach unseren Wägungen um 7 g herum. Die niedrigsten Zahlen im 1. Halbjahre bewegen sich etwas unter 3 g. Das Durchschnittsgewicht beider Nn. ist für männliche Erwachsene (Friedensmaterial) von SCHILF auf 11,7 g angegeben worden, für Frauen auf 11,1 g. In guter Übereinstimmung damit stehen die Zahlen von GIERKE, der 11,6 g als Durchschnittsgewicht berechnet, von SCHELL mit 11,2 g, WIDEROE mit 12,1 g; JAFFÉE und STERNBERG errechnen für ihr Soldatenmaterial einen Durchschnitt von 13,5, DIETRICH nennt Zahlen zwischen 10—16 g. Wie PRYM zu einem Durchschnittsgewicht von 18 g kommt, ist nicht recht ersichtlich. (Unter seinem Material finden sich freilich viel Ödemkranke.) Diesen Zahlen stehen die Befunde MATERNAS ziemlich schroff gegenüber, der für plötzlich zu Tode gekommene junge Männer regelmäßig Gewichte unter 10 g fand, mitunter sogar nur Zahlen zwischen 5,1—6,9 g, bei kräftigen Individuen und, was er besonders hervorhebt, ohne Status lymphaticus. Nach seinen Untersuchungen wäre das Durchschnittsgewicht der Nebenniere bei Gesunden erheblich niedriger anzusetzen als allgemein angenommen wird, eine Feststellung, die von Bedeutung ist für die Beurteilung von Nebennieren-„hypoplasien“ beim Status lymphaticus und anderen plötzlichen Todesfällen (Hitzschlag [BENEKE]). Auch die Angabe LEUPOLDS, daß bei ganz akuten Krankheiten niedrige Gewichte doppelt so häufig gefunden werden als bei chronischen, würde damit eine ganz andere Deutung erfahren. Bestehen die Angaben MATERNAS zu Recht, so ist bei allen Erkrankungen, die sich über einige Zeit hin erstrecken mit einer Gewichtszunahme der Nebenniere zu rechnen, die eben in den Zahlen derjenigen Untersucher ihren Ausdruck findet, welche sich wie die meisten pathologischen Anatomen, auf pathologisches Material stützen. In diesem Sinne sprechen auch die Untersuchungen von KIYOKAWA über das Verhalten des Nebennierengewichtes Tuberkulöser. Im ganzen wird man RÖSSLE und SCHILF zwar zustimmen, daß bei den verschiedenen Krankheiten das Nebennierengewicht gar nicht oder nur unbedeutend beeinflußt wird; ebenso wie es auch unabhängig vom Ernährungszustande ist, wogegen es in Beziehungen zur Körpergröße steht. Worauf aber die gleichmäßige Gewichtszunahme bei allen chronischen Erkrankungen zu beziehen ist, ist für jeden Fall gesondert zu untersuchen. Fettreiche Nebennieren sind nach KIYOKAWA gewöhnlich leichter als fettarme und fettlose. Das hängt im wesentlichen, abgesehen von der wechselnden Blutfüllung und dem Wassergehalt, vor allem mit den Stromaverhältnissen zusammen. Insbesondere eine Bindegewebshyperplasie, die meist mit einer Lipoidverarmung der Rinde einhergeht, trägt wesentlich zur Gewichtsvermehrung bei. Auch an eine postmortale Wasseraufnahme und Gewebsquellung, ähnlich wie sie für das Hirn von PANOFSKY und STAEMMLER erwiesen ist, ist in Fällen verspäteter Sektion durchaus zu denken. KIYOKAWA gibt folgende Zahlen:

Nebennieren ohne abnormen mikroskopischen Befund	10,1 g
Nebennieren mit Hyperämie	11,4 g
Sklerotische Nebennieren	12,9 g
Sklerotische und hyperämische Nebennieren	13,0 g
Amyloidentartete Nebennieren	13,2 g
Hypoplastische Nebennieren	8,4 g

Den Untersuchungen SCHILFS seien noch folgende Angaben entnommen: Das absolute Gewicht der Nebennieren ist für beide Geschlechter verschieden. Bis zur Geschlechtsreife ist es beim weiblichen Geschlecht stets etwas niedriger als beim männlichen. Zwischen dem 16. und 20. Jahre erhebt es sich beim Weibe über das des Mannes. Das reife Gewicht ist also beim Weibe früher erreicht als beim Mann. Vom 30. Jahre an überwiegt aber wieder das Gewicht der männlichen Nebenniere. Zum Körpergewicht sind keine Beziehungen nachweisbar. Dagegen deutliche zur Körpergröße. Dem entspricht, daß Herz, Leber, Nieren, Pankreas-

und Nebennieren in den physiologischen Grenzen ihrer Organgewichte gegeneinander abgestimmt sind, während Hoden und Thymus einerseits und die Nebennieren andererseits in den Organgewichten derart zueinander stehen, daß jede Gewichtsänderung am Hoden oder Thymus, mit einer entsprechenden, gleichgerichteten Gewichtsveränderung der Nebenniere beantwortet wird. Die Schilddrüse läßt keine Gewichtsbeziehung zur Nebenniere erkennen. Auch die atherosklerotischen Gefäßveränderungen beeinflussen das Nebennierengewicht nicht.

Das spezifische Gewicht der Nebenniere beträgt für den Erwachsenen 1038; bei den Frühgeburten ist es hoch, bei reifer Geburt niedriger. Es nimmt im ersten Halbjahr rasch, später langsamer zu. Vom 5. Jahre an zeigt es nur geringe Schwankungen. Im Alter tritt eine geringe Verminderung ein (SCHILF).

Exakte Angaben über die Mengen und Gewichtsverhältnisse der einzelnen Gewebsteile (Mark, Rinde, Stroma, Lipoid), die allein ein Urteil über ihre Beteiligung an atrophierenden und hypertrophierenden Veränderungen gestatten könnten, sind bei den verwickelten anatomischen Verhältnissen, insbesondere bei dem mannigfachen Ineinandergreifen von Mark und Rinde, bei dem Wechsel des Lipoidgehaltes nur schwer zu machen. Zuverlässige Zahlen ermittelt nur eine von HAMMAR ausgearbeitete, auf Plattenrekonstruktion und Wägung der Modellteile beruhende Methode, deren verwickelte Handhabung bisher aber noch nicht einmal zur Aufstellung von Richtzahlen geführt hat, und die für pathologische Verhältnisse noch gar nicht ausgewertet ist.

II. Entwicklungsstörungen.

Die Mehrzahl aller Entwicklungsstörungen der Nebennieren stellen sich als Abweichungen von der normalen Lage, Form oder Zahl dar. Ein Fehlen beider Nebennieren ist bei sonst gesunden Individuen in der älteren Literatur (MARTINI, FLETSCHER, KENT, SCHEL, SPENDER, nach MILOSLAWICH) zwar einige Male beschrieben, aber es ist, zumal entsprechende Beobachtungen aus neuerer Zeit ganz fehlen, sehr fraglich, wieweit diese Angaben zuverlässig sind. Die Möglichkeit, daß es sich hier um Verlagerungen an andere Stellen (Nierenkapsel, Gefäße), pathologische Schrumpfungsprozesse, Zerstörungen durch Blutungen oder gar um postmortale Erweichungen gehandelt hat, ist — schon KLEBS hat darauf hingewiesen, — nicht von der Hand zu weisen. Vor allem gilt das für die Fälle ohne gleichzeitige Störungen des Zentralnervensystems und ohne Erscheinungen von Nebennierenausfall zu Lebzeiten. Aber auch die von BIEDL erwähnten älteren Beobachtungen völliger Nebennierenaplasie, die im Leben das Bild der Addisonschen Krankheit boten, bleiben unklar. Wogegen der Befund von JONES, der bei einem an Verbrennung gestorbenen Knaben an Stelle der Nebennieren eine geringe Menge schlaffen schmutzig-rötlichen Bindegewebes fand, das außer Fettzellen eine große Menge feinkörniger Substanz und Fetttropfen enthielt, wohl mit Sicherheit auf autolytische Veränderungen zu beziehen ist.

Mit großer Vorsicht sind auch die Fälle von einseitigem Nebennierenmangel zu betrachten. Als einwandfreie Beobachtung aus neuer Zeit kann hier lediglich der Fall von MILOSLAWICH (1920) hingestellt werden, der eine 72jährige Frau mit zahlreichen Mißbildungen an den Extremitäten, Verlagerung des Dickdarms und des rechten Eierstocks betrifft. Hier war der Mangel der rechten Nebenniere mit einem Fehlen der rechten Niere samt Harnleiter und zugehörigen Gefäßen vergesellschaftet. Ein Befund, der deshalb besonders bemerkenswert ist, weil bei dem, sonst doch keineswegs seltenen Fehlen oder der Verlagerung einer Niere die zugehörige Nebenniere stets an normaler Stelle

liegt und bis auf geringe Abweichungen in der Form wohlgebildet ist. Auch die anderen, durch MILOSLAVICH zusammengestellten und einigermaßen gesicherten, hierhergehörigen Beobachtungen (WEICHELBAUM, SCHMALTZ, JAMES, LEGG, BRAMWELL, WINZLOW, HECHT) betreffen interessanterweise durchweg die rechte Nebenniere, zweimal im Verein mit einem Defekt der gleichzeitigen Niere. Nur im Falle von HECHT war die andere Nebenniere hypertrophisch (23 g), in allen anderen Beobachtungen dagegen schwer verändert, so bei SCHMALTZ vollständig verkäst, bei WEICHELBAUM und LEGG „fibrös umgewandelt“. In der Mehrzahl dieser Fälle bestand das klinische Bild der Addisonischen Krankheit. Eine leider histologisch nicht überprüfte völlige „Agenesie“ der linken Nebenniere (bei wohlhaltener Niere) mit kompensatorischer Hypertrophie der rechten und Addisonischem Symptomenkomplex infolge Zerstörung der Marksubstanz durch eine Blutung hat neuerdings B. VEIT beschrieben.

Häufiger ist eine oft hochgradige Unterentwicklung der Nebennieren, die wiederholt mit Sicherheit festgestellt worden ist; bemerkenswerterweise stets im Verein mit verschiedenartigen Mißbildungen des Zentralnervensystems, so bei den verschiedensten Formen der Anecephalie und Akranie und bei Hydrozephalus. Während eine Reihe von Autoren in der mangelhaften Anlage der Nebennieren die Ursache für die verschiedenartigen Hirnmißbildungen sah (ALEXANDER, ALESSANDRINI), haben andere umgekehrt die Mißbildung des Zentralnervensystems für die Unterentwicklung der Nebennieren verantwortlich gemacht (WEIGERT, KERN, R. MEYER, LANDAU, VEIT). In all diesen Fällen ist nur die Rindensubstanz — in wechselndem Maße — hypoplastisch, während der sympathogene Anteil, die Marksubstanz, normal gebildet ist, gelegentlich sogar als (wohl relativ) hyperplastisch bezeichnet wird (KERN, VEIT, zum Teil MEYER). Auch die übrigen Paraganglien sind bei der Anecephalie übrigens stets ganz normal entwickelt. Die Größenzunahme der anecephalen Nebenniere bleibt vor allem erst in der zweiten Hälfte der fötalen Entwicklung hinter der Norm zurück. Jedenfalls tritt die Nebennierenmißbildung bei jungen Früchten noch viel weniger (oder gar nicht) in Erscheinung (MEYER, LANDAU) als bei ausgewachsenen Anecephalen. Die Verkleinerung des Organs ist weniger in transversaler Richtung als in kraniokaudaler und sagittaler Richtung deutlich (ZANDER). Nach LANDAU entsprechen die histologischen Unterschiede zwischen der Nebenniere von Anecephalen und denen von normalen Neugeborenen vollkommen den Unterschieden, die zwischen der Nebenniere eines Säuglings und eines Neugeborenen bestehen; der postfötale Umbau ist bereits vollzogen, d. h. der ganze zentrale Teil der Rindenschicht, die primäre Faszikulo-retikularis ist zugrunde gegangen, um an ihrer Stelle (von einer breiten, meist hämorrhagischen Zone umschlossen) ein gut entwickeltes und gut chromierbares Mark zu enthalten. Von der Rinde sind nur die periphersten Teile erhalten, sie ist im Vergleich zur Rinde des Erwachsenen zwar sehr schmal, aber doch bereits bedeutend breiter als die des normalen Neugeborenen und besteht auch nicht mehr aus der primären Glomerulosa allein, sondern hat sich schon weiter entwickelt und zeigt bereits die beginnende bleibende Schichtung in Faszikulata und endgültige Glomerulosa, während, wie auch sonst im 1. Lebensjahr, die sekundäre Retikularis noch fehlt. Windungen und Furchen der Oberfläche sind sehr deutlich, die zentrale Rinde entlang der Venen ist weiter ausgebildet als bei normalen Neugeborenen. Das wesentliche Kennzeichen der Anecephalen-Nebenniere ist also darin zu sehen, daß die normalen Entwicklungsprozesse der zweiten Phase (Degeneration, Furchenbildung und Oberflächenentfaltung) auf Kosten der Größenzunahme verfrüht und mit besonderer Intensität eingesetzt habe. Mit dem verfrühten und starken Umbau im Zentrum der epithelialen Nebenniere steht auch die häufig vermerkte relative Hypertrophie des

Marks in engem Zusammenhang. Die Anenzephalen-Nebenniere stellt so nach LANDAU gewissermaßen das Miniaturbild einer Säuglingsnebenniere dar, indem sie zwar kleiner ist als beim normalen Neugeborenen, aber zugleich weiter entwickelt, als es beim Neugeborenen der Fall ist. Danach ist das Wesen der Nebennierenmißbildung bei Anenzephalie und verwandter Zustände als eine primäre Störung in der Entwicklung des Rindengewebes aufzufassen, während die Entwicklung der Marksubstanz sich in gewöhnlicher Weise vollzieht, nur verfrüht im Zusammenhang mit dem zu früh einsetzenden Umbauprozess. Nach den Untersuchungen von BÄR und JAFÉE gilt das auch in entsprechender Weise für den Lipoidgehalt, der sich bei Anenzephalen wesentlich anders verhält als bei gleichalterigen, normal entwickelten Kindern. Während bei diesen Cholesterinester erst vom 3. Lebensmonat an in den Rindenzellen nachweisbar sind, finden sie sich beim Anenzephalen schon bei der Geburt regelmäßig und in großer Menge. Auch hierin drückt sich also entsprechend den Vorstellungen LANDAUS bei Anenzephalie eine höhere, wenn auch fehlerhafte Entwicklungsstufe aus als beim normalen gleichalterigen Kinde.

In einigen wenigen Beobachtungen (LANDAU) wurde die Nebenniere bei Anenzephalie vollständig vermißt. Ob in diesen Fällen ihr Wachstum über ein nur mikroskopisch feststellbares Maß überhaupt nicht herausgegangen ist, oder eine Rückbildung des ganzen Organs infolge besonders hochgradiger Degeneration eingetreten ist, läßt sich zunächst nicht entscheiden. Mit der Stärke der Degenerationsvorgänge und Oberflächengestaltungsprozesse hängen aber wohl andere Abnormitäten zusammen, die gelegentlich bei Anenzephalen beobachtet sind. So die Einstülpung der peripheren Rinde nicht nur wie gewöhnlich in der Umgebung der Zentralvene, sondern auch an einem großen Nervenstrang. In anderen Fällen ragte die Marksubstanz an einer größeren Stelle frei nach außen.

Ein gesetzmäßiger Parallelismus zwischen dem Grad der Gehirn- und Nebennierenmißbildung bei Anenzephalie ist bisher nicht festgestellt worden, wie es ja überhaupt noch unklar ist, in welchen Beziehungen Hirn- und Nebennierenveränderungen stehen. Mit der Angabe LANDAUS, die Vergesellschaftung der Mißbildung beider Organe entspräche in allgemeinen Umrissen der Tatsache, daß beide auch phylogenetisch eine mehr oder minder gleichlaufende aufsteigende Entwicklung zeigen, ist nicht viel gewonnen. Überhaupt kann, wie schon WEIGERT erkannt hatte, nicht von einer Beziehung von Nebenniere und Gehirn schlechthin gesprochen werden, da stets nur Entwicklungsstörungen der vorderen Hirnabschnitte mit Nebennierenhypoplasie verknüpft sind, diese demnach als Folge einer mangelhaften Vorderhirnentwicklung aufzufassen wäre (ZANDER). Aber Beweise für diese Anschauungen haben sich bisher ebenso wenig erbringen lassen wie für die Ansicht ALEXANDERS, daß die Nebennieren durch spezifische Sekretionsprodukte (Lezithin) einen bestimmenden Einfluß auf die Hirnentwicklung ausüben, daß die Anenzephalie also sekundär infolge mangelnder Entwicklung und Tätigkeit der Nebenniere zustande komme. Gerade diese Ansicht ist durch neuere Untersuchungen aller Stützen beraubt worden, insbesondere durch die Feststellungen R. MEYERS, daß bei Anenzephalie vor dem 5. Entwicklungsmonat noch keine Veränderungen an den Nebennieren nachweisbar sind. In jüngster Zeit ist KOHN mit einer neuen bemerkenswerten, durch histologische Untersuchungen gut begründeten Ansicht über die Beziehungen von Hirn und Nebennierenmißbildung hervorgetreten. Danach wäre die Ursache für die Nebennierenhypoplasie bei Anenzephalie nicht in dem Hirndefekt an sich sondern in den damit verknüpften Störungen der intrakraniellen endokrinen Organe zu suchen, in erster Linie der Hypophyse. Nach seinen Untersuchungen stellt die Verkümmerng ihres zerebralen Anteiles eine typische und regelmäßige Schädigung bei Anenzephalie dar, die in den meisten Fällen auch von bestimmten Veränderungen des epithelialen Anteils begleitet wird. Im Hinblick auf auch sonst bekannte Beziehungen von Hypophyse und Nebennierenatrophie (bei

Zwergwuchs) gewinnt die Vermutung, daß der Weg von der Anezephalie zur Nebennierenhypoplasie über die Hypophyse führe, sehr an Wahrscheinlichkeit, vor allem, wenn man geneigt ist, auch für die regelmäßige übermäßige Fettentwicklung der Anezephalen hypophysäre Einflüsse anzuerkennen.

Wenn LEVY für den angeborenen Hydrozephalus eine Aplasie des Markes der Nebennieren als besonders charakteristisch beschreibt, so ist zu berücksichtigen, daß ihm für die richtige Beurteilung von Säuglingsnebennieren unsere heutigen Kenntnisse über den postfötalen Umbau der inneren Rindenschichten noch nicht zur Verfügung standen.

Andere entwicklungsgeschichtlich bedingte hypoplastische Zustände der ganzen Nebennieren oder ihrer einzelnen Anteile sind, wenigstens in dem ersten Lebensjahre nicht bekannt. Was bei Erwachsenen als Hypoplasie der Nebennieren bezeichnet wird, sind durchweg im Laufe des Lebens entstandene pathologische Veränderungen, die mit Entwicklungsstörungen nichts zu tun haben. LANDAU verlangt, wie uns scheint, durchaus mit Recht, zur Diagnose einer echten Nebennieren-Hypoplasie die Erfüllung von zwei Forderungen: 1. die Gewichtsbestimmung, die im Gegensatz zur Angabe der anderen Maße als allein zuverlässig angesehen werden darf; 2. den an sagittal angelegten Schnitten erbrachten Nachweis, daß eine gleichmäßige Verkleinerung des Nebennierenmarks und der Rinde ohne sklerotische Veränderungen vorliegt. Beobachtungen, die diesen Forderungen entsprechen, sind für den Erwachsenen bisher nicht bekannt geworden, wenn man von jenen geringfügigen Hypoplasien absieht, die gelegentlich bei Phthisikern oder beim Status lymphaticus gefunden werden, wo vielleicht konstitutionelle Einflüsse eine Rolle spielen mögen. Was sonst als Nebennierenhypoplasie beschrieben ist, entspricht dem Bilde der sog. Schrumpfnebenniere, wie sie als Folgezustand mannigfacher Degenerationen und entzündlicher Veränderungen auftreten kann.

Im Verein mit Entwicklungsstörungen des Hirns sind einige Male auch andere Mißbildungen als Rindenhypoplasien an der Nebenniere beobachtet worden; so von ANTON eine „zystische Umwandlung der Nebennieren bei Hirnhypertrophie“, von OTTO eine Verschmelzung und zystische Umwandlung beider Nebennieren bei Enzephalozele.

Verwachsungen beider Nebennieren zu einem schmetterlingsartigen Organ nach Art einer Hufeisenniere sind von LUCKSCH und LEMBERGER beschrieben.

Eine Verdoppelung beider Nebennieren bei der sonst jedes Organ nach Größe und Bau normal ist, wird, wie das Fehlen beider Nebennieren, nur im älteren Schrifttum erwähnt (MORGAGNI, BARTHOLINI). Nach KLEBS handelt es sich dabei übrigens nicht so sehr um eine Verdoppelung der Anlagen als um eine spätere Durchtrennung vom Hilus aus. Dem entspräche der vor allem bei Hunden nicht seltene Befund, daß die Vena suprarenalis in einem tiefen Einschnitt eingebettet liegt, so daß das Organ dadurch in einen oberen und unteren Lappen geteilt wird. Andeutungen eines gleichen Verhaltens sind auch an menschlichen Nebennieren gelegentlich zu beobachten.

Gesicherter ist durch Beobachtungen aus neuerer Zeit der Befund einer einseitigen Nebennierenverdoppelung. In diesen Fällen (GRAWITZ, MILOSLAVICH) liegt die dritte Nebenniere regelmäßig als dreieckiges Organ mit deutlicher Markrindentrennung unter der Nierenkapsel. Derartige Befunde leiten über zu den Lageanomalien der Nebenniere, wo beide Organe an der gewöhnlichen Stelle fehlen und als annähernd kreisrunde, dünne, platte Scheiben am oberen Nierenpol fest angewachsen sind (ULRICH, GERARD). Bemerkenswert ist es, daß in zwei hierher gehörigen Beobachtungen von MILOSLAVICH gleichzeitig Hirnveränderungen vorhanden waren (Hirnhypertrophie, Gliom). Auch jene Fälle, wo die rechte Nebenniere als eine kuchenartige Masse von unregelmäßiger Gestalt mit der Leberoberfläche verwachsen ist (WEILER, SCHMORL)

sind hier zu nennen. Leider fehlen in fast allen derartigen, im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen Angaben über das Verhalten der Marksubstanz. Nur in dem einen Fall von ULRICH wird ausdrücklich erwähnt, daß das Mark isoliert und getrennt von der Rindensubstanz am oberen Nierenrande gelagert war. Ob es sich, wie MILOSLAWICH meint, bei derartigen Anomalien wirklich um eine sichere Markhypoplasie oder gar Aplasie handelt, müssen erst neue Beobachtungen zeigen. Auch über das Verhalten der übrigen chromaffinen Körper bei derartigen Zuständen ist nichts bekannt. Das Zustandekommen derartigen Lageabweichungen steht in enger Beziehung zum Verhalten der Vena suprarenalis, die „gewissermaßen eine Achse bildet, um die herum sich die Nebenniere entwickelt und die je nach ihrer Einmündungsstelle, Verlaufsrichtung und Länge auch die Lage und Form der Nebenniere beeinflußt“. So kann sich gelegentlich die rechte Vena suprarenalis direkt in die Vena hepatica fortsetzen oder durch zwei gleich starke venöse Gefäße ersetzt sein. Zeitlich fallen derartige Verschmelzungsvorgänge in jene Fötalperiode, in der sich die Nebennierenkapsel zu bilden beginnt.

Daß auch den mechanischen Druckverhältnissen für die Form- und Lagegestaltung der Nebenniere ein wesentlicher Einfluß zukommt, beweisen die Gestaltsveränderungen der Nebennieren bei Aplasie und Dystrophie der Niere: In solchen Fällen erscheinen die Nebennieren oft als rundliche oder ovale Körper, wie während des embryonalen Lebens, ohne die normalerweise vorhandenen Faltungen und Furchen der Oberfläche.

Ein Teil der schon zuletzt erörterten Lageabweichungen der Nebennieren steht in engster Beziehung zu den akzessorischen Nebennieren (Beizwischennieren, Beinebennieren), die den Embryologen fast mehr angehen als den pathologischen Anatomen. Sie lassen sich nach topographischen Gesichtspunkten in drei Gruppen einteilen (POLL). Es können unterschieden werden: 1. die der Nebennieren- und Nierenregion, 2. die des retroperitonealen Raumes der intermediären Strecke, 3. die der Geschlechtsorgangegend.

Ihre Kenntnis reicht für den Menschen bis auf MORGAGNI (1740) zurück. Beim Hund sind sie noch früher bekannt geworden (HARTMANN [1699] siehe bei POLL). Zur ersten Gruppe gehören nach POLL die Rindenknötchen in der Mark- und Rindensubstanz der Nebenniere selbst, in der Kapsel und dem umliegenden Gewebe des Hauptorgans (Renes succenturiales accessorii); an und in der Niere, an den Gefäßwänden der Arteria und Vena suprarenalis, der Vena cava, im Plexus solaris, zwischen dem Colon transversum und der Milz (SCHMORL), im rechten Leberlappen (SCHMORL, OBERNDORFER), im Pankreas (RIBBERT, MARCHAND, MOHR). Zur zweiten Gruppe gehören die Rindenknötchen im retroperitonealen Gewebe unterhalb des unteren Nierenpols, längs der Vasa spermatica interna (u. a. BENEKE, SCHMORL, LUBARSCH) am Ileopsoas, in der Höhe des Beckenkammes (R. MEYER), an der Synchondrosis sacroiliaca. Der dritten Gruppe sind zuzurechnen beim männlichen Geschlecht die Rindenknötchen am Samenstrang in seinem ganzen Verlauf, zwischen Hoden und Nebenhoden, im Rete testis (ROTH, WIESEL) und der Paradidymis (ASCHOFF), beim weiblichen Geschlecht im Ligamentum latum (AICHELE, BIEDL) an der Tube (ROSSA, PICK) und vielleicht den Ovarien (?) (LODI, MARCHETTI).

Im Vordergrund der Erörterung über die akzessorischen Rindenkörperchen steht auch heute noch die Frage nach ihrer Entstehung. Zwei Möglichkeiten kommen in Betracht, entweder sind sie sekundär abgesprengte Abkömmlinge des Hauptorgans oder sie entstehen unabhängig vom Hauptorgan aus selbständiger Anlage.

Mit Sicherheit ist ihre sekundäre Entstehung durch Abspaltung vom Hauptorgan lediglich für die in und an der Nebenniere gelegenen Rindenknötchen der ersten Gruppe erwiesen. Ihre Bildung steht hier im engsten Zusammenhang mit dem Einwachsen der Markzellen und den dabei zu beobachtenden Aufsplitterungen und Abschürungen von Rindengewebsanteilen (WIESEL, KOHN, THOMAS). Auch die Seltenheit von akzessorischen Rindenknötchen lateral

vom Hauptorgan hängt nach WIESEL damit zusammen, daß der Anprall der Sympathikusmassen wesentlich die mediale Fläche der Zwischenniere trifft. Letzten Endes sind zu den akzessorischen Rindengebieten auch die Rindenteile zu rechnen, die innerhalb der Marksubstanz des Hauptorgans vorkommen. Dazu gehören zunächst als ein beim Menschen regelmäßiger und typischer Befund die „zentrale Rinde“ mit den der peripheren Rinde entsprechender Schichten um die Vena centralis, ferner aber auch fortsatzartige Ausläufer der zentralen Rinde mit meist weniger deutlichen Schichten (LANDAU) und schließlich Rindeninseln im Mark, teils vom Charakter der Faszikulata, teils von dem der Reticularis. Solche Rindeninseln finden sich zunächst nach Abschluß des Umbauprozesses nur sehr spärlich, nehmen aber mit dem Alter des Individuums an Größe und Zahl zu. Dieses Verhalten steht in Beziehung zu der Beobachtung, daß Mark und Rinde sich beim Kind außerordentlich scharf, fast geradlinig abgrenzen, während beim Erwachsenen und vor allem bei alten Individuen die Grenzlinie zwischen Mark und Rinde ganz unregelmäßig wird, so daß sich von manchen Rindenzellhaufen oft gar nicht feststellen läßt, ob es sich um Ausläufer der zentralen Rinde oder selbständige Rindeninseln handelt. Aller Wahrscheinlichkeit nach entstehen sie durch die Fortentwicklung einzelner Rindenzellen, die bei den verwickelten Umbauprozessen in früher Jugend aus dem Zusammenhang mit dem übrigen Rindengewebe losgelöst sind. Bei der Besprechung der Nebennierenadenome wird auf diese Gewebsversprengungen noch einmal zurückzukommen sein.

Ganz ähnlich liegen eigentlich die Verhältnisse für diejenigen Rindenknotchen, die sich so außerordentlich häufig in der Nebennierenkapsel finden. Sie sind schon bei Föten und Neugeborenen nachzuweisen und fehlen nach LANDAU in früher Jugend eigentlich nie. Bei ihnen handelt es sich mit aller Sicherheit um Absprengungen und Abschnürungen, die bei der Spaltung des Organs und bei der Einwanderung der Sympathikuszellen erfolgen. In Schnittserien lassen sich übrigens häufig stielartige Zusammenhänge solcher Knotchen mit dem Hauptorgan nachweisen. (Auch dieser Befund kann dahin gedeutet werden, daß Abschnürungsvorgänge für ihre Entstehung verantwortlich zu machen sind.) Freilich sind auch sekundäre Verbindungen durch neu entstandene Zellzüge zwischen dem Hauptorgan und dem akzessorischen Knoten möglich. Bemerkenswert ist gerade in Beziehung zu den lebhaften Umbauvorgängen während dieser Zeit der besondere Reichtum solcher akzessorischer Kapselknoten im ersten Lebensjahre. Nach Abschluß der Umbauprozesse werden auch die Kapselknoten wieder seltener, jedenfalls entstehen nun akzessorische Knoten nicht mehr und ein Teil der vorhandenen ist inzwischen in das Hauptorgan wieder aufgegangen. So sind sie in der Nebennierenkapsel von 2—10jährigen Kindern ein seltener Befund. Dagegen nimmt in späteren Lebensjahren ihre Zahl wieder zu, ohne daß sich zwischen ihrer Entstehung und dem Alter, dem Geschlecht, dem allgemeinen Körperzustand, der Krankheit und dem Lipoidreichtum irgendwelche Beziehungen nachweisen lassen. Jedenfalls entstehen sie nicht durch irgendwelche funktionellen Reize (LANDAU), sondern sind ebenso wie beim Säugling als Fehlbildungen aufzufassen. Doch muß es unentschieden bleiben, ob nicht eine präexistente Anlage solcher Knoten erst durch gewisse Reizzustände zum Wachstum angeregt werden kann. Es muß auch zugestanden werden, daß im hohen Alter und bei pathologischen Umbauprozessen (Zirrhose, Syphilis) Schrumpfungsprozesse an den oberflächlichsten Rindenschichten zur Bildung von freien und gestielten akzessorischen Knoten führen können. Derartige Knoten enthalten nie sympathogenes Mark, sondern bestehen ausschließlich aus Rindensubstanz, meist vom Bau der Zona fasciculata und reticularis. Sie unterliegen den gleichen physiologischen und pathologischen

Veränderungen, wie das Hauptorgan. Das gilt auch für die Rindenknötchen an der Oberfläche der Niere und der Leber, für die am Samenstrang und an den Geschlechtsorganen. Sie machen denselben Umbauprozess im Säuglingsalter durch, wie das Hauptorgan und zeigen von der Reifezeit an bis ins Greisenalter zunehmende braune Pigmentierung der Zwischenschicht.

Flächenhafte Überzüge großer Nierenabschnitte mit Nebennieren-substanz, die sich schließlich in Form kleinster Körnchen im Bindegewebe der Nierenkapsel verlieren, wie es BENECKE, MARCHAND, BIEDL u. a. beschrieben haben, sind seltene Befunde.

Um so häufiger sind kleine schwefelgelbe Fleckchen an der Nierenoberfläche, die nach RICKER in vielen Fällen keine einfachen Heterotopien, sondern eine verwickeltere Mißbildung darstellen. Jedenfalls kommen in ihnen verhältnismäßig häufig Einschlüsse von Nierengewebe vor, von denen LUBARSCH vier Urbilder (Typen) aufstellt. Er unterscheidet:

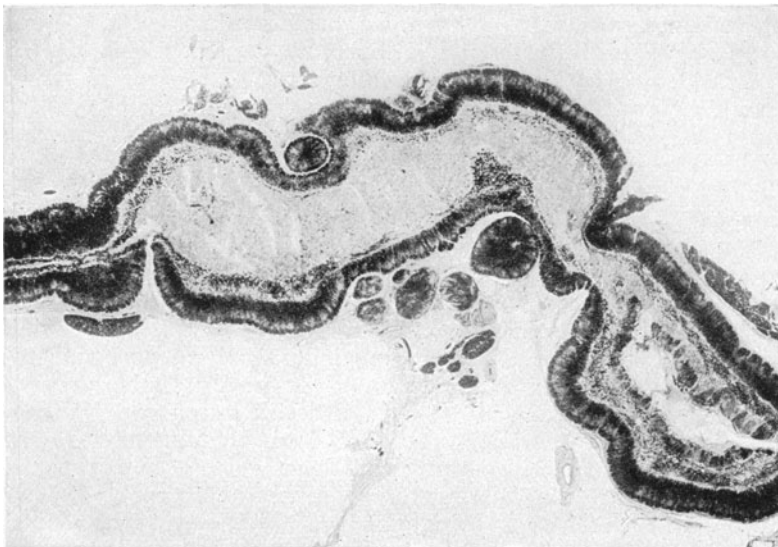


Abb. 7. Akzessorische Rindenknötchen in der Nebennierenkapsel beim Säugling.

1. Das Auftreten von vereinzelt Kanälchen vom Typ der geraden Harnkanälchen mitten in und an den Rändern der Nebennierenknötchen mit anschließenden kleinen Zystenbildungen im Nierengewebe.

2. Das Auftreten zahlreicher Harnkanälchen und großer Zysten, zum größten Teil an dem der intermediären Zone der Nebenniere entsprechenden Teile des Knötchens.

3. Das Auftreten kleiner, zystischer und papillärer fettarmer Nierenadenome dicht an der Grenze der Niere, aber noch durch kleine Stränge der pigmentierten intermediären Nebennierenzone von dieser getrennt.

4. (Als seltenen Befund.) Das Auftreten einiger Bündel glatter Muskulatur und von Fettgewebe in den Nebennierenknötchen, die vereinzelt auch Harnkanälchen enthalten.

Über die Beziehungen dieser versprengten Nebennierenkeime zu den sog. hypernephroiden Geschwülsten der Niere siehe bei LUBARSCH (dieses Handbuch Bd. 6,1).

Man wird POLL durchaus zustimmen, daß schon bei geringer Entfernung vom Hauptorgan eine sichere Entscheidung über primäre oder sekundäre Entstehung akzessorischer Rindenkörperchen nicht mehr getroffen werden kann. Bei der Mehrzahl der in unmittelbarer Nähe des Hauptorgans gelegenen Beizwischenmieren handelt es sich aber wohl um Abkömmlinge spätfötaler oder gar postfötaler Entstehungsweise, „die durch ihre Entwicklungszeit auf die nächste Nähe der Heimat beschränkt sind“.

Diese örtliche Beschränkung gilt aber nicht für die frühembryonal entstandenen Rindengewebssinseln, gleichgültig, ob man sich ihre Entstehung durch Loslösung vom Hauptorgan oder auf Grund einer selbständigen Anlage verwirklicht denkt. Die nahen räumlichen Beziehungen des werdenden Interrenalorgans zur Leber, zum Pankreas, den Nachnieren, den Keimdrüsen, den Venen und dem Stützgewebe dieser Organe machen ihren An- und Einschluß in sie ohne weiteres verständlich. Im übrigen verfügt die embryologische Literatur über verbürgte Beobachtungen solcher syntopischer Beziehungen isolierter Rindenknötchen in frühen Fötalmonaten, von denen am wichtigsten der Befund AICHELs eines isolierten Zwischennierenkörperchens in der Mitte des Wolffschen Körpers bei einem 10 Wochen alten weiblichen menschlichen Embryo ist. Im ganzen will es uns scheinen, als ob für die frühembryonal entstandenen Beizwischennieren der Streit über ihre Entstehung aus selbständigen Anlagen oder Abschnürungen des Hauptorgans ziemlich müßig ist, da ja überhaupt die Entscheidung, von wann an man das aus Einzelknospen sich aufbauende Hauptorgan als Einheit zu betrachten habe, recht willkürlich ist.

Mit dem Deszensus der Keimdrüsen können solche Beizwischennieren von ihrem ursprünglichen Sitz weit fort verschleppt werden. Bleiben sie irgendwo auf diesem Wege liegen, so entstehen die Beizwischennieren der intermediären Zone, vollenden sie den Weg, so gelangen sie in die Geschlechtsgegend, wo sie schon bei ganz jungen Früchten zu finden sind (AICHEL, MARCHAND); mitunter liegen sie auffallend symmetrisch (Rete testis, Lig. latum, Niere), ein Befund, der vielleicht zugunsten ihrer autonomen Entstehung gewertet werden könnte. Hierher gehören auch die von CHIARI genauer untersuchten akzessorischen Rindenkörperchen an der Vena spermatica, die bei beiden Geschlechtern gleich häufig sind, vor allem aber die Knötchen am Vas deferens, Plexus pampiniformis, am Hoden und Nebenhoden. Nach WIESEL findet sich bei neugeborenen Knaben in 76⁰/₁₀₀ der Fälle ein kleines Rindenknötchen an der Umbiegungsstelle des Ductus epididymis in das Vas deferens, das sich sehr oft zeitlebens erhält. Noch häufiger ist das Vorkommen von Beizwischennieren im Ligamentum latum, auf das zuerst von MARCHAND aufmerksam gemacht worden ist. AICHEL ist es, wie er selbst sagt, nicht gelungen, ein Ligamentum latum bei Neugeborenen aufzufinden, in dem eine versprengte Nebenniere nicht vorhanden gewesen wäre. Sie liegen hier als kleine kugelige Körper zwischen den Blättern und am freien Rande des breiten Mutterbandes und in unmittelbarer Nähe des Eierstocks, mitten in dem Venengeflecht, aus dem die Vena spermatica hervorgeht, den kleinen Gefäßstäbchen, „wie eine Beere am Stiel angelegt“; es braucht hier nicht weiter betont zu werden, daß es sich nicht so sehr um Beziehungen zum Gefäßsystem (MARCHAND) als zum Mesonephros und seinen Entwicklungsprodukten (AICHEL, ASCHOFF — Epoophoron) handelt.

Für die Nebennierenknötchen der Intermediär- und Genitalzone ist es, im Gegensatz zu denen der Nebennierengegend geradezu kennzeichnend, daß sie nur in den ersten Lebensjahren zu finden sind. So sah HANAU niemals mehr akzessorische Knötchen an den Vasa spermatica bei Kindern über 3 Jahre, WIESEL ausgebildete Beizwischennieren am Nebenhoden nicht mehr bei Kindern über 2 Jahren. Auch die Angaben von MARCHAND und AICHEL beziehen sich lediglich auf unreife Früchte und Neugeborene. Nach ROSSA und PICK gehen die jungen Knötchen zugrunde, sobald ihr Durchmesser 0,5 mm überschreitet. Nur unter ganz besonderen Umständen finden sie sich auch bei Erwachsenen, dann meist in Form größerer Geschwülste, meist als Ausdruck einer kompensatorischen Hypertrophie, bei Zerstörung der Rinde im Hauptorgan oder im Verein mit Genitalmißbildungen. Die von PICK beschriebenen sog. Jugendformen von Marchandschen Nebennieren im Ligamentum latum bei älteren Frauen bestehen nach R. MEYER

gar nicht aus Nebennierengewebe, sondern sind Wucherungen peritonealer Deckzellen, die im Verlaufe von entzündlichen Vorgängen verlagert sind.

Die ganz frühen Entwicklungsstadien aller akzessorischen Rindenknötchen sind durch das Fehlen jeder Schichtung gekennzeichnet. Bei älteren ist eine Zona glomerulosa meist nur angedeutet, die Faszikulata meist kräftig entwickelt, nur selten findet sich eine ausgesprochene Retikularis. Eine typische Dreiteilung der Rinde wie im Hauptorgan ist sehr selten. Frühzeitig stellen sich regressive Veränderungen ein, die wohl ein Äquivalent sind zu dem postfötalen Degenerationsprozeß des Hauptorgans, durch das Fehlen des Markanteils aber schließlich in einer etwas anderen Richtung verlaufen, so daß es meist zur Ausbildung fibröser, oft stark hämosiderinhaltiger, zentraler Narben oder kleiner Zysten kommt. Auch Lipofuszinpigmentierungen sind vor allem in den Rindenknoten des Nebennierenmarkes und der Nebennierenkapsel in späteren Jahren nachweisbar.

Die lediglich aus chromaffiner Marksubstanz bestehenden akzessorischen Nebennieren sind identisch mit dem gesondert abzuhandelnden Paraganglien. Wichtig ist hier nur die Beobachtung ASCHOFFS von engen, nachbarschaftlichen Beziehungen zwischen einem phäochromen und einem interrenalen Körperchen im Ligamentum latum und der Paradidymis.

Echte Beinebnieren aus lipoidhaltiger Rinden- und chromaffiner Marksubstanz sind außerordentlich selten. Sie sind im Plexus solaris (DE LA MARE) und im Plexus pampiniformis (AGUSTOLO) gesehen worden. Beobachtungen, denen nicht der Nachweis chromaffiner Marksubstanz mittels der Chromreaktion zugrunde liegt (und das trifft für die meisten Beinebnieren des älteren Schrifttums nicht zu), können nicht als zuverlässig angesehen werden. Meist sind wohl die fibrös entarteten oder pigmentierten zentral gelegenen Teile als Marksubstanz angesprochen worden.

III. Leichenveränderungen.

Wie kaum ein zweites Organ ist die Nebenniere postmortalen Veränderungen unterworfen. Selbst bei ganz frühzeitiger Sektion und schonendster Behandlung finden sich mitunter sehr ausgedehnte nekrosenähnliche, kernlose Bezirke von sehr verschiedener Größe und Lage in ihr, deren Natur bisher nicht einwandfrei geklärt ist. Wir können im wesentlichen KRAUS und SUSSIG zustimmen, wenn sie die Häufigkeit der Pseudonekrosen bei septischen und toxischen Erkrankungen hervorheben und betonen, daß sie insbesondere bei der diffusen eitrigen Peritonitis schon sehr frühzeitig nach dem Tode aufzufinden sind und auf den ersten Blick sich nur schwer von echten Nekrosen unterscheiden. Ihre Ausdehnung nimmt mit der seit dem Tode verflossenen Zeit zu. Unter Umständen wird es überhaupt unmöglich sein, nach dem Tode entstandene Gewebsveränderungen von den gerade bei infektiösen Prozessen so häufigen und ausgedehnten degenerativen Veränderungen der Rindenzellen, die während des Lebens eingetreten sind, zu unterscheiden (s. S. 1027). Auch nach unseren Beobachtungen sind kindliche Nebennieren gegen die kadaveröse Selbstverdauung auffallend widerstandsfähig. Irgendwelche Beziehungen zwischen dem Auftreten des postmortalen Kernschwundes und dem Blut-, Lipoid- und Pigmentgehalt der Rinde bzw. der Chromierbarkeit des Markes bestehen nicht. Eine Bevorzugung bestimmter Rindenschichten an den autolytischen Zerfallsprozessen ist nicht feststellbar. Man wird nicht fehlgehen, die Ursachen für das oft sehr frühzeitige Auftreten dieser postmortalen Veränderungen weniger in einer besonderen Empfindlichkeit des Rindenparenchyms gegenüber der postmortalen Autolyse zu erblicken,

als vielmehr in einer während des Lebens entstandenen toxischen Zellschädigung, auf deren Boden die bald einsetzende Selbstverdauung der Zellen nach dem Tode dann rasch fortschreitet. Dadurch wird ohne weiteres das häufige Auftreten derartiger Veränderungen gerade bei Infektionskrankheiten verständlich. Durch künstliche postmortale Autolyse gelingt es (KRAUS-SUSSIG), in ursprünglich unveränderten Nebennieren gleichartige Veränderungen zu erzeugen.

In den gleichen Nebennieren, in welchen ein postmortaler Zellverfall mikroskopisch zu beobachten ist, findet sich meistens noch eine andere gewöhnlich als kadaveröse Erweichung bezeichnende Veränderung, welche schon mit bloßem Auge zu erkennen ist und dabei als Spaltbildung in den inneren Rindenschichten in Erscheinung tritt. Keinesfalls handelt es sich bei dieser Spaltbildung um eine postmortale Erweichung der Marksubstanz, wie vielfach, so auch von POPPER, INGIER und SCHMORL angegeben ist. Vielmehr beruht diese Veränderung auf einer Loslösung innerhalb der innersten Schichten der Zona reticularis, die auch in den Randteilen der Nebennieren, dort wo kein Mark liegt, beobachtet werden kann. Mitunter hat man freilich den Eindruck, als ob die ganze Marksubstanz wie ein Sequester von der Rindensubstanz losgelöst wäre; doch zeigt die nähere Untersuchung, daß die Trennung stets inmitten der innersten Rindenschichten erfolgt. Es muß zugegeben werden, daß mit der nach dem Tode verflossenen Zeit Größe, Ausdehnung und Häufigkeit solcher Spaltbildungen zunimmt. Andererseits ist aber zu betonen, daß auch lange Zeit nach dem Tode manche Leichen derartige Veränderungen vollständig vermissen lassen, so insbesondere die Leichen von Kindern und jugendlichen Personen überhaupt. Schon daraus geht hervor, daß für das Zustandekommen der Veränderungen besondere Zustandsänderungen der Nebenniere verantwortlich zu machen sind, deren Entstehung bereits in das Leben zu verlegen ist. In diesem Sinne wird heute auch von den meisten Untersuchern das Zustandekommen der sog. postmortalen Spaltbildung aufgefaßt. Lediglich SCHMORL führt heute noch derartige Veränderungen auf mechanische Einwirkungen beim Herausnehmen und Schneiden der Organe zurück. Doch kann man sich leicht durch vorsichtige Untersuchung an unaufgeschnittenen fixierten Nebennieren davon überzeugen, daß mechanische Gewalteinwirkungen für das Zustandekommen der Veränderungen höchstens eine unterstützende Rolle spielen. Insbesondere MATERNA hat wiederholt mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß der Beginn der Spaltbildung zum mindesten eine agonale Erscheinung ist. Bereits früher hat HUSNERT die zentrale Höhlenbildung, die auch er vor allem bei Infektionskrankheiten beobachtete, auf die starke Hyperämie der Organe bezogen, und ROSENSTEIN (1901) betont, daß eine Gewebslockerung durch Blutreichtum und Ödem eine Vorbedingung für die Erweichung sei. LÖSCHKE hat behauptet, daß die zentrale Erweichung durch den Zerfall von nekrotischen Herden in der Grenzzone bedingt ist. MATERNA, der an einem großen Material die in Rede stehenden Veränderungen untersucht hat, kommt zu dem Schluß, daß in den Spalten und ihrer Umgebung stets intravitale Veränderungen, insbesondere Ausfüllung der Höhlen mit Blut, Blutungen in der Umgebung, Ödem, Kapillarthrombosen, Kokkenembolien, Nekrosen und andere degenerative Erscheinungen, aber auch entzündliche Rundzellanhäufungen und Gefäßveränderungen vorgefunden werden können, die vorwiegend in der Retikularis lokalisiert sind. Man findet derartige Veränderungen nicht nur in den, den Spalt unmittelbar anliegenden Bezirken, sondern auch in der weiteren Umgebung. Nach ihm stellen die Spaltbildungen lediglich eine Steigerung und postmortale Verstärkung intravitaler Veränderungen dar, die, wie das Ödem, Blutungen und Nekrosen vor allem bei Infektionskrankheiten so häufig beobachtet werden. Die Höhlenbildungen werden danach während des Lebens eingeleitet, der Zerfall der innersten

Rindenschichten erfolgt aber erst nach dem Tode. Freilich wird demgegenüber von KRAUS betont, daß er eine unmittelbare Beziehung insbesondere eine Weiterentwicklung, der von ihm so häufig gefundenen postmortalen Nekrosen zu Spaltbildungen nie festgestellt hat, und daß insbesondere auch außerhalb der Leiche eine Spaltbildung nie künstlich zu erzeugen sei. Auf der anderen Seite bestätigt er jedoch selbst, das Auftreten von Spalten und Nekrosen in ein und demselben Organ. Allgemein wird zugegeben, daß besonders bei älteren Personen vor allem auch beim Vorliegen einer Atherosklerose eine Spaltbildung in der Retikularis ungemein häufig ist.

Unsere eigene Auffassung nähert sich weitgehend den Anschauungen MATERNAS. Auch nach unseren Untersuchungen findet die Spaltbildung ausschließlich in der Zona reticularis statt, deren an und für sich schon



Abb. 8. Geburtsblutung in der [Nebenniere (Zangengeburt, Schultzesche Schwingungen.)

lockeres Gefüge bei allen Infektionskrankheiten und bei Stauungszuständen durch hochgradige Gefäßfüllung und oft durch ein starkes Ödem (Gewebsquellen) beträchtlich gelockert ist. Oft genug ist uns dabei eine Atrophie der stark pigmentierten Retikulariszellen besonders aufgefallen und wir werden wohl nicht fehlgehen, wenn wir in derartigen Kreislaufstörungen (Hyperämie und Ödem) im Verein mit dem lockeren Gefüge, der Rindenschicht und ihrer leichten Verletzlichkeit die Grundlage für das Auftreten aller Spaltbildungen sehen, die damit während des Lebens bedingt sind, aber erst nach dem Tode zur Entwicklung gelangen. Eine direkte Beziehung intravitaler und postmortaler Nekrosen zu den Spalten konnten wir aber ebensowenig wie KRAUS und SUSSIG feststellen. Es ist uns auch nie gelungen irgendwelche Reaktionen der Nachbarschaft in der Umgebung der Spalten im Sinne von Resorptions- und Organisationsprozessen zu finden, die den Beginn der Spaltbildung selbst noch zu Lebzeiten beweisen könnten. Spaltbildungen in akzessorischen Nebennieren haben wir nicht beobachtet.

Von besonderer Bedeutung ist die nach dem Tode verfllossene Zeit auch für die Chromierbarkeit der Marksubstanz. Schon wenige Stunden nach dem Tode nimmt die Chromfärbbarkeit der Zellen beträchtlich ab, so daß nur bei

rechtzeitiger Sektion die Chromfärbung einen Aufschluß über die Adrenalinverhältnisse im Mark geben kann (s. S. 992).

IV. Kreislaufsstörungen.

Im Vordergrund der Beachtung stehen hier Blutungen, die in mannigfacher Form und unter den verschiedensten Bedingungen zur Entwicklung kommen. Schon bei Neugeborenen spielen sie eine sehr große Rolle. Sie sind hier durch das Geburtstrauma bedingt und nach unseren Erfahrungen keineswegs selten. Wie bei den schweren Formen der geburts-traumatischen Hirnschädigungen (SCHWARTZ, SIEGMUND) sind es vor allem Frühgeburten, bei denen große Geburtsblutungen in den Nebennieren zu finden sind, auch dann, wenn der Geburtsakt keineswegs besonders schwierig oder langwierig erscheint. Bei

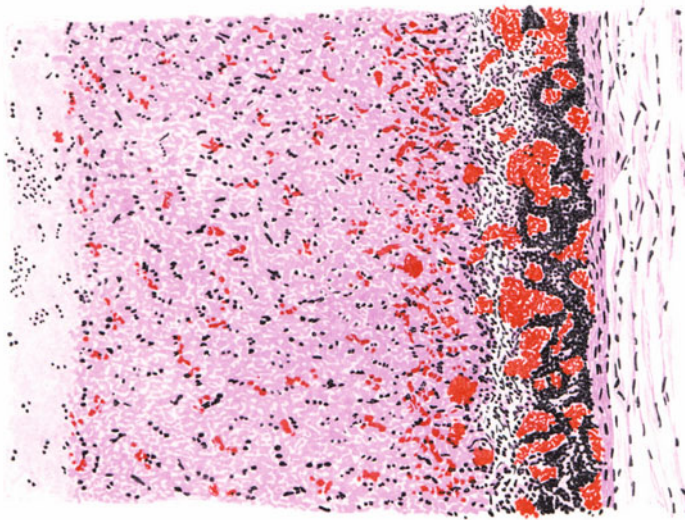


Abb. 9. Beginnende Organisation einer 5 Tage alten Geburtsblutung.

ausgetragenen Früchten sind größere Blutungen seltener, sie kommen hier nach unseren Erfahrungen bei Beckenendlagen häufiger vor als bei Kopflagen. In manchen Fällen mögen SCHULTZESCHE Schwingungen für ihre Entstehung von Bedeutung sein. Geringfügigere Kreislaufsstörungen lassen sich ebenso wie im Hirn und anderen Organen bei fast allen lebenden Neugeborenen auch in den Nebennieren unschwer feststellen. Sie treten als hochgradige Erweiterung und pralle Füllung der Kapillaren und kleinen Gefäße, vor allem in den inneren Rindenschichten in Erscheinung und es scheint fast, als ob diese regelmäßig zu beobachtende hochgradige Hyperämie der primären Zona reticularis bei Neugeborenen in Beziehungen stünde, zu den Degenerationsprozessen, die bald nach der Geburt sich in den zentralen Rindenabschnitten abspielen. Daß auf dem Boden hochgradiger Stase kleine Diapedeseblutungen häufig sind, nimmt nicht wunder. Mitunter breiten sich aber die Blutungen unter Zerstörung des Gewebes weit im Organinnern aus, so daß sich alle Übergänge finden lassen zwischen kleinen umschriebenen Blutungsherden in den innersten Gewebsschichten, ausgedehnten prallen hämorrhagischen Infarzierungen und großen

blutgefällten Säcken, die an Stelle der Nebennieren den Nieren aufsitzen und deren Wand meist nur an wenigen Stellen noch einige Zellagen der Glomerulosa erkennen läßt. Da solche Blutungen meist doppelseitig sind, führen sie bisweilen unter dem ausgesprochenen Bilde akuter Nebenniereninsuffizienz, gelegentlich auch unter peritonitischen Erscheinungen (nach Ruptur der Blutzysten) in wenigen Tagen zum Tode. Das Schrifttum verfügt über eine große Reihe sich täglich mehrender kasuistischer Mitteilungen über solche nicht seltene, aber anscheinend wenig bekannte Ereignisse (LUNDSGAARD, TOEPFFER, DOERNER, ISAAK, ältere Lit. bei THOMAS).

Kleine Blutungen dieser Art können, insbesondere wenn sie einseitig sind, durch Aufsaugung und Vernarbung zur Heilung gelangen. Wir konnten bei der großen Häufigkeit geburtstraumatischer Nebennierenblutungen derartige Organisationsprozesse in allen Stadien ihrer Entwicklung beobachten. Mitunter sind solche Blutungsreste schon bei der makroskopischen Besichtigung als rostbraune oft kalkhaltige Narben in den Nebennieren zu erkennen. In den meisten Fällen entdeckt sie aber erst das Mikroskop. Bemerkenswert ist die große Neigung der Gewebstrümmer und Blutungsreste zu umfangreicher und frühzeitiger Verkalkung, der eine echte Knochenbildung (mit Entwicklung von blutbildender Mark) folgen kann. Größere Blutungen bilden sich meist in Zysten um, in deren schwieriger Wand gleichfalls häufig verkalkte gelegentlich verknöcherte Gewebsmassen, sowie Hämosiderin und Hämatoidinablagerungen vorkommen (GUTTMANN, MORLOT, SCHWARZ).

Traumatische Blutungen bei Erwachsenen sind sehr selten (SIMMONDS). Sie kommen auch ohne direkte Verletzung der Nebennieren bei Bauchverletzungen schweren Grades vor (DIETRICH).

Um so häufiger entstehen sie im späteren Leben auf der Grundlage infektiös-toxischer Schädigungen des Organs nicht nur bei mannigfachen, bakteriellen Allgemeininfektionen, sondern auch bei Vergiftungen und insbesondere Verbrennungen (PFEIFER). Im kleinsten Ausmaß oft aber in großer Zahl werden sie eigentlich bei keiner akuten Infektionskrankheit vermißt. Sie stehen hier in engster Beziehung zu den mannigfachen Schädigungen des Rindengewebes, wie sie später ausführlich geschildert sind. Besonders häufig sind sie bei Diphtherie und Verbrennungen ausgedehnter Art (KOLISKO, KUCHARSKI, NAKATA). Auch experimentell sind sie durch entsprechende Schädigungen erzeugt worden. Mit GOLDZIEHER kann man vier Grade von Blutungen unterscheiden und zwar:

1. Kleine umschriebene Blutungen, die ohne Gewebserstörungen einhergehen, das Zwischengewebe durchsetzen und die Lymphräume ausfüllen.

2. Hämorrhagische Infarzierungen des ganzen Organs ohne Gewebsertrümmerungen

3. Destruktive Blutungen mit Gewebserstörung (sie werden ebenso wie die der 4. Gruppe vielfach Nebennierenapoplexie genannt).

4. Ganz deletäre Blutungen, deren Ursprung nicht mehr zu erkennen ist und die die ganze Nebenniere in einen Blutsack umwandeln.

Nach unseren Erfahrungen, die ganz den Angaben von LÖSCHKE, THOMAS, GOLDZIEHER, BITTORF, PFEIFFER u. a. entsprechen, sind Nebennierenblutungen bei den stürmisch verlaufenden Fällen von Allgemeininfektionen mit herabgesetzter Reaktionsfähigkeit des Organismus häufiger und ausgedehnter als bei chronischen Krankheiten. Wir sehen sie unter anderem bei Influenza, Lungenentzündung, akuter Streptokokken- und Staphylokokkensepsis, bei akuter Zerebrospinalmeningitis, Wundinfektionen, Ruhr (WIRTZ), aber auch bei Masern, Keuchhusten und Typhus. Stets sind sie vorhanden, wenn eine allgemeine Purpura aus irgendeinem Grunde besteht (Skorbut, IWABUCHI). Oft, aber

keineswegs regelmäßig, sind sie vergesellschaftet mit den bei Infektionen so häufigen Bakterienembolien der Rindenkapillaren (SIMMONDS). Sie sind als Diapedeseblutungen aufzufassen, die auf dem Boden der Stase entstehen, für deren Zustandekommen wieder Einwirkungen auf die Gefäßwand selbst verantwortlich zu machen sind. Begünstigend für ihr Auftreten sind zweifellos die früher geschilderten Gefäßverhältnisse, insbesondere die Ausbildung eines mächtigen Kapillarnetzes in den innersten Rindenschichten und der Marksubstanz und die innigen, schon unter normalen Verhältnissen sich auswirkenden Stoffwechselbeziehungen der Gefäßwandzellen und des Nebennierenrindengewebes. Unsere Auffassung, daß sie mit den Degenerationsprozessen der Rindensubstanz zusammenhängen, steht im Einklang mit der Anschauung von LÖSCHKE.



Abb. 10. Verkalkte Reste einer geburtstraumatischen Nebennierenblutung.
(20 Wochen alter Säugling.)

Derartige kleine Diapedeseblutungen und ihr regelmäßiges, leicht zu übersehendes Zusammentreffen mit schweren Zellschädigungen des Rindengewebes bei Intoxikationen und Infektionen bieten, wie uns scheint, den Schlüssel zum Verständnis jener selteneren ausgedehnten, oft doppelseitigen Nebennierenblutungen, die mit Thrombose der Nebennierenvenen (HANAU, SIMMONDS, LISSAUER) einhergehen und derjenigen Fälle von „Nebennierenapoplexie“, die durch plötzliche blutige Zerstörung beider Nebennieren unter einem charakteristischen klinischen Bilde (LÖWENTHAL, STRAUB, MATERNA) rasch zum Tode führen. Für viele Fälle der letzten Gruppe läßt es sich auf Grund der vorliegenden Mitteilungen wahrscheinlich machen, daß Allgemeininfektionen für ihr Zustandekommen von ausschlaggebender Bedeutung sind (CONRADI, FREUDEMANN, FINSTERER [eingeklemmte Hernie] u. a.). Gelegentlich mögen atherosklerotische Gefäßwandveränderungen eine Rolle spielen (COENEN). Meist freilich läßt sich aus den spärlichen Resten von erhalten gebliebenem Nebennierengewebe ein Urteil über die Beschaffenheit des Organs nicht mehr fällen.

Hier müssen eben weniger ausgedehnte Blutungen mit durchsichtigem Entstehungsmechanismus die Lücke füllen. Einer besonderen Besprechung bedürfen diejenigen Nebennierenblutungen verschiedenen Grades, mit gleichzeitiger Thrombose der Nebennierenvenen. Seit SIMMONDS ist man gewohnt, derartige Gefäßverschlüsse der Zentral- und Nebennierenvenen ohne weiteres als marantische zu bewerten, wobei gewöhnlich auf die besonderen Gefäßverhältnisse in den Nebennieren und die Kreislauferschwerung für das abfließende Blut bei Kreislaufschwäche vielleicht auch unter Mitwirkung eines besonderen Sperrmechanismus der muskelreichen Nebennierenvenen hingewiesen wird. Auch WEISSENFELD (unter ASCHOFF) hat sich erst jüngst wieder dieser Ansicht angeschlossen. Der einfachen marantischen Thrombose ist von LISSAUER

die toxisch-marantische und infektiös-marantische gegenübergestellt worden. SCHÖNIG sieht die Ursachen für autochthone Thrombosen in den Nebennieren Erwachsener vor allem in allgemeinen Kreislaufstörungen und intrathorakalen Erkrankungen. Daß das Bestehen einer Nebennierenvenenthrombose das Zustandekommen großer Blutungen leicht verständlich macht, braucht nicht weiter erörtert zu werden. Nur bedarf die Anerkennung der Thrombose als einer marantischen zweifellos einer Korrektur. Ihr Verständnis wird erschlossen durch die systematischen Untersuchungen von Nebennieren bei Infektionskrankheiten und Intoxikationen wie sie besonders von LÖSCHKE und bei Wundinfektionen von DIETRICH durchgeführt sind (s. S. 1023). Wenn man sich einmal überzeugt hat, wie häufig in engstem Zusammenhang mit Schädigungen des Rindenparenchyms und der Gefäßwandzellen hyaline Thromben, Plättchentromben und Fibringerinnungen in den Rinden- und besonders in enger räumlicher Beziehung zu eigenartigen Tropfenbildungen unklarer Bedeutung in den Markkapillaren sind, wenn man gesehen hat, daß sich an diese Abscheidungen oft unmittelbar fortgesetzte, gemischte Thromben in den kleinen Markvenen anschließen, dann wird man uns zustimmen, wenn wir auch in den Thromben der großen Markvenenstämme fortgesetzte Pfropfbildungen erblicken, deren Wurzelgebiet in den Nebennieren selbst liegt und für deren Entstehung entsprechend allgemeiner, von DIETRICH entwickelten Vorstellungen der Gewebszerfall im Bereich des Quellgebietes den wichtigsten Faktor abgibt.

Dem entsprechen auch durchaus die Untersuchungen an konkreten Fällen von Nebennierenvenenthrombose, mit oder ohne ausgedehnte Blutung, bei denen es uns bisher ausnahmslos gelungen ist, einmal das Bestehen von Allgemeininfektion nachzuweisen, (häufig sind nach unseren Erfahrungen Nebennierenthrombosen bei nicht ganz akut verlaufenden Fällen von Puerperalsepsis), sodann hyaline, Fibrin- und Plättchentromben in den Markkapillaren im Verein mit mannigfachen degenerativen Veränderungen des Rindenparenchyms



Abb. 11. Hyaline Thromben in Rindengefäßen. Sepsis.

aufzufinden. In den von HANAU, LISSAUER, CHIARI u. a. mitgeteilten Beobachtungen bestand gleichfalls ein infektiöses Grundleiden. Auch SIMMONDS berichtete überdies in seiner Arbeit über Nebennierenblutung, in der er für die marantische Natur der Nebennierenvenenthromben eintritt, ebenso wie LISSAUER, von Gewebnekrosen, die er freilich nicht als die Ursache, sondern Folge der Zirkulationsstörungen ansieht. Wir können auch hier erneut unsere Übereinstimmung in der Auffassung mit LÖSCHKE feststellen, dessen kurze Angaben freilich erst durch die systematischen Untersuchungen DIETRICHs eine breite Grundlage erhalten haben. Keinesfalls (auch aus den SIMMONDSschen Beschreibungen geht das gar nicht hervor) kann zugegeben werden, daß die Thromben in den peripheren Gefäßgebieten stets älter sind als die in den zentralen. Eher trifft das Gegenteil zu, wenn überhaupt ein Unterschied erkennbar ist. Ganz abwegig ist schließlich die Deutung der Nebennierenvenenthromben, die sie durch retrograde Embolie entstanden erklären will. Wir haben also in der Nebenniere zu unterscheiden:

1. Thrombotische Prozesse in den Kapillaren der inneren Rindenschichten und der Marksubstanz. Sie stellen sich meist als hyaline und Plättchenthromben dar, die vielfach in enger räumlicher Beziehung zu intrakapillären tropfigen Bildungen stehen, deren Natur nicht eindeutig ist. Sie entwickeln sich als regelmäßiger Befund bei allen schweren, degenerativen Veränderungen der Rindensubstanz, wie wir sie als typisch, für akute Infektionen und Intoxikationen hingestellt haben (S. 1023). Oft sind sie mit kleinen Blutungen vergesellschaftet.

2. Gemischte Thromben in den Markvenen und der Vena centralis. Sie sind fortgesetzte Thromben, deren Wurzelgebiet die inneren Kapillarbezirke darstellen. Für ihre Entstehung sind die gleichen Verhältnisse wie bei 1 geltend zu machen unter besonderer Betonung bakterieller Infekte. Daß als unterstützendes Moment Kreislaufbehinderungen in Betracht zu ziehen sind, wie sie bei Herzschwäche oder vielleicht auch durch Vermittlung eines besonderen Sperrmechanismus, wie er dem eigenartigen anatomischen Bau der Venenwand wahrscheinlich ist, vorkommen, soll dabei in keiner Weise bestritten werden. Ihre Entstehung führt gewöhnlich zu teilweiser oder vollständiger hämorrhagischer Infarzierung der Nebennieren.

Maligne Rindensubstanzgeschwülste, die ins Gefäßsystem einbrechen, führen oft zu einer großartigen Geschwulstthrombose der Vena centralis, die sich bis in die Vena cava und das rechte Herz fortsetzen kann.

Unter den embolischen Prozessen sind an erster Stelle Bakterienembolien in den Kapillaren der Rindensubstanz zu nennen, die sich als außerordentlich häufiger Befund bei vielen, stürmisch verlaufenden Fällen von Allgemeininfektion finden. Auf ihr Vorkommen ist von SIMMONDS zuerst aufmerksam gemacht worden, ihre Häufigkeit haben alle späteren Nachuntersucher (u. a. BEITZKE, GOLDZIEHER, LÖSCHKE) bestätigt. Oft sind die an die embolisch verschlossenen Kapillaren angrenzenden Parenchymbezirke nekrotisch, während eitrig-einschmelzungen des Gewebes gewöhnlich nicht zustande kommen. Dagegen stehen sie in Beziehung zur Bildung von kapillären Thromben und Blutungen.

Embolische Verlegungen größerer Arterien sind an und für sich selten. Noch seltener ist aber das Zustandekommen embolischer Infarkte. Das hängt wohl in erster Linie mit den besonderen Gefäßverhältnissen, vor allem mit der doppelten arteriellen Versorgung und dem reichen, anastomosierenden Kapillarnetz zusammen. Immerhin kommen Gewebnekrosen nach Art eines typischen Infarktes in der Rindensubstanz mit typischen Reaktionserscheinungen am Infarkttrande gelegentlich zur Beobachtung. Wir sahen das selbst einige Male bei unserem reichen Material an rezidivierender Endokarditis. Im Schrifttum ist auf derartige Veränderungen meist nur kurz hingewiesen (GOLDZIEHER).

Lediglich FURUTA und CHRISTELLER schien es „lohnend und vom allgemein pathologischen Gesichtspunkte aus notwendig, die erstmalige Beobachtung eines embolisch anämischen Nebenniereninfarktes durch genaue Beschreibung und Abbildung festzulegen“. Häufiger finden sich umschriebene Gewebnekrosen nach Art eines anämischen Infarktes bei gleichzeitiger hämorrhagischer Infarzierung des übrigen Organs mit Thrombose der Venen (KOCH, WEISSENFELD).

Bei den embolischen Gefäßverlegungen im Gefolge einer septischen Endokarditis sieht man nicht selten im Bereiche der verstopften Gefäßwand vom Lumen aus auf die äußeren Gefäßwandschichten sich ausbreitende, nekrotisierende und infiltrative Veränderungen, wie sie insbesondere bei der Sepsis lenta auch an allen anderen Stellen des Gefäßsystems zur Beobachtung kommen. Auch bei der Periarteriitis nodosa haben wir typische Gefäßwandveränderungen in einer Reihe von Fällen gesehen, gelegentlich mit Ausbildung kleiner Aneurysmen und Blutungen und Nekrosen im Nebennierengewebe. Hier ist auch der Beobachtung einer nekrotisierenden Arteriitis im Bereiche der Nebennieren bei Grippe zu gedenken, wie sie von FRAENKEL jüngst beschrieben worden ist.

Arteriosklerotische Veränderungen spielen an den Nebennierenarterien keine große Rolle. Wohl finden sie sich bei fast allen Fällen von Atherosklerose der mittleren Gefäße auch hier in typischer Weise, ohne aber zu Beeinträchtigungen des Organs zu führen. Hyaline Entartungen der Arteriolen sind seltener und meist im Verein mit gleichartigen Veränderungen in anderen Organen zu finden. In ihrem Gefolge treten umschriebene Gewebstrophien und kompensatorische Hypertrophien in Form unregelmäßig verteilter, stark verfetteter, adenomähnlicher Bezirke auf.

Allgemeine Blutstauungen bei Herzfehlern wirken sich auch in der Nebenniere aus. Außer der prallen Füllung der Venen und Kapillaren kommt dabei, wenigstens bei länger bestehenden Fällen von Stauungszuständen, eine Verdichtung des bindegewebigen Stromas bis zur Entwicklung ausgesprochener Sklerosen zur Beobachtung. Fast regelmäßig ist bei Stauungszuständen im Pfortaderkreislauf, insbesondere bei der atrophischen Leberzirrhose und bei den Fällen sog. Bantischer Erkrankung die linke Nebenniere stark in Mitleidenschaft gezogen. SAXER hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß durch Vermittlung der Nebennierenkapselvenen die Ausbildung eines Kollateralkreislaufes zwischen Pfortader und Cavasystem häufig, wenn nicht regelmäßig zur Ausbildung gelangt. Von KUTSCHERA ist neuerdings auf diese Anastomosen freilich in anderem Zusammenhang wieder hingewiesen worden.

Von den Folgen der Blutungen sind hier noch kurz die Blutpigmentablagerungen zu erwähnen, die sich in der Narbe oder der Zystenwand noch lange nach der Blutung nachweisen lassen. Hierher gehören auch die Ablagerungen

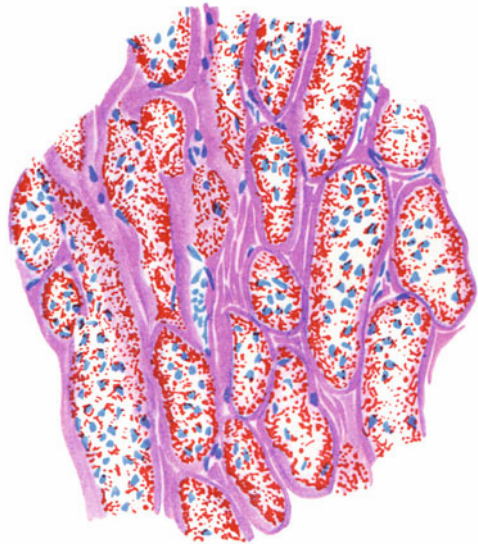


Abb. 12. Amyloidablagerung und Lipoidschwund im Bereich der Zona fasciculata (chronische Wirbeltuberkulose).

von Hämosiderin innerhalb der bekannten Rundzellerherde, wie sie als Erfolg resorptiver Leistungen mannigfacher Art im Stroma der Nebennieren vorkommen (S. 1024). Eine lebhaftere Aufnahme und Verarbeitung roter Blutkörperchen durch die Kapillarendothelien ist ferner während der Umbauprozesse in dem ersten Jahre zu beobachten (GROLL, LUBARSCH). Nach Untersuchungen von LUBARSCH fand sich bei 250 Nebennieren mit Umbauschicht 169mal Hämosiderin (67,6%), davon bei Kindern unter einem Jahr in 238 Neben-

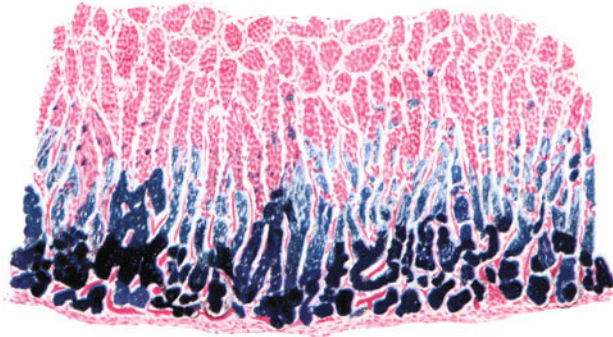


Abb. 13. Nebennierenrinde bei allgemeiner Hämochromatose.

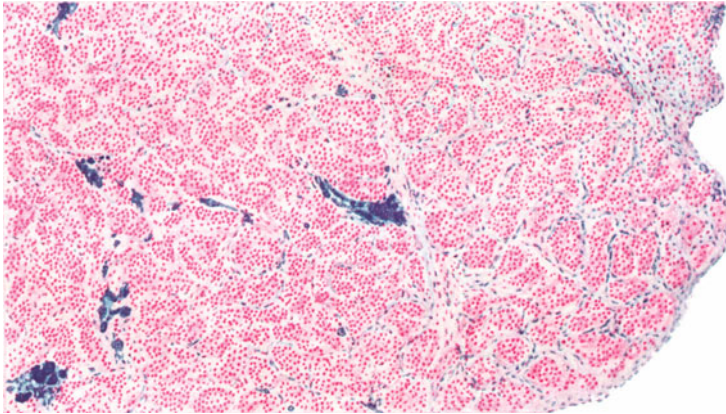


Abb. 14. Hämosiderose der Retikulumzellen bei allgemeiner Hämochromatose mit Leberzirrhose und Bronzediabetes. (Beobachtung von LUBARSCH.)

nieren 162mal (68%), bei Kindern über einem Jahr unter 12 Fällen 8mal (58%). Auch bei den chronischen Ernährungsstörungen der Säuglinge zeigen die gleichen Zellen meist eine deutliche Eisenspeicherung, ebenso wie die Kapillarendothelien in Milz und Leber. Bei allgemeiner Hämochromatose ist fast regelmäßig eine feintropfige Eisenablagerung in den Zellen der Glomerulosa vorhanden, während bei perniziöser Anämie lediglich in Gefäßwandzellen Eisenpigment nachweisbar ist.

Eine makrophagozytäre Betätigung der Kapillarendothelien in den inneren Rindenschichten ist schließlich bei allen Zuständen zu beobachten, bei denen speicherfähige Substanzen im Blute vorhanden sind. So kommt es beim Diabetes

zur Speicherung von Fett, beim Morbus Gaucher zur Aufnahme spezifischer Fettsubstanzen. Auch in dem von SIEGMUND beschriebenen Fall von allgemeiner Lipoidzellhyperplasie beim Säugling waren färbare Lipoidmassen hier abgelagert. Derartige Speicherleistungen der Kapillarendothelien in den inneren Rindenschichten, die sich auch im Tierversuch bei Vitalfärbungen mit sauren Farbstoffen zu erkennen geben, lassen es berechtigt erscheinen, sie dem Retikulo-Endothel im engeren Sinne zuzurechnen.

In gewisser Beziehung zu derartigen Resorptionsprozessen steht die Ausbildung hämatoblastischer Zellherde, die von SYSSOJEV im Experiment studiert sind, beim Menschen als „Rundzellularinfiltrate“ unter verschiedenen, noch zu erörternden Bedingungen auftreten (s. S. 1024). Eine ausgedehnte Durchsetzung der inneren Rindenschichten von oxydasepositiven einkernigen, wohl örtlich aus den Kapillarwandzellen entstandenen Zellen sahen wir bei Scharlach (Abb. 27).

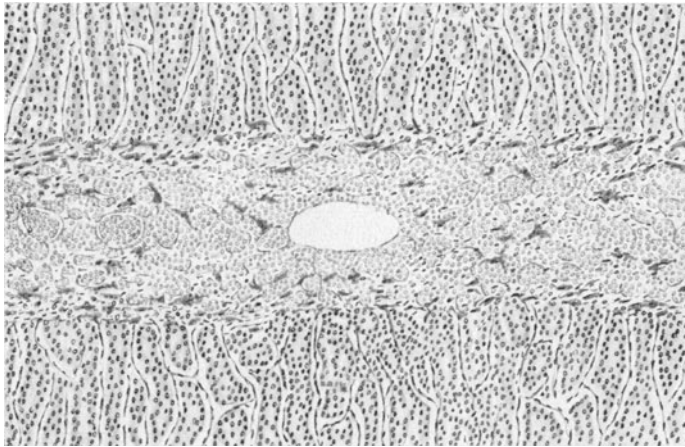


Abb. 15. Hämosiderinablagerungen in der Umbauschicht der Nebenniere. (Kind, 4 Monate.)

Die Amyloidablagerung in der Nebenniere ist gewöhnlich nicht sehr großartig, wenn sie auch eine nie fehlende Teilerscheinung bei allgemeiner Amyloidose ist. Wohl in Beziehung zur Kapillarverteilung bzw. des retikulären aktiven mesenchymalen Gewebes ist es zunächst die Zona fasciculata der peripheren und zentralen Rinde, in der die Amyloidsubstanz zur Ablagerung gelangt; nächst dem findet sie sich in den kleinen präkapillaren Gefäßen, während die Marksubstanz zumeist verschont bleibt. Es gibt aber auch Fälle, wo die an sich gesunden Nebennieren den bevorzugten Sitz der Amyloidablagerung darstellen (SCHEEL, PETERS). Eine bisher einzig dastehende Beobachtung ist kürzlich von M. B. SCHMIDT mitgeteilt worden, bei der die amyloide Degeneration vorwiegend die adenomatös gewucherten Teile beider Nebennieren befallen hatte, so daß manche der Adenomknoten völlig in Amyloid aufgegangen waren. Ein doppelseitiges Lymphangiom ist von PREUSSE in amyloiderkrankten Nebennieren beschrieben worden (s. S. 1052).

V. Wachstumsstörungen.

Die Beurteilung einfacher hyperplastischer Prozesse der Nebennieren ist vielfach mit großen Schwierigkeiten verbunden. Sie beziehen sich nicht nur

auf die Feststellung echter Hypertrophien des Gesamtorgans mit gleichmäßiger Beteiligung von Mark und Rinde, sondern auch und vor allem auf Vergrößerung der einzelnen Abschnitte.

Unzweifelhaft gibt es eine echte kompensatorische Hypertrophie einer Nebenniere bei Ausfall der anderen, die nicht nur bei einseitigem angeborenem Nebennierenmangel (s. die Zusammenstellung von MILOSLAWICH, HECHT), sondern auch bei erworbenen „Atrophien“ und Zerstörungen einer Nebenniere zustande kommt (SIMMONDS, HANAU). Freilich fehlen bei den meisten hierher gehörigen Beobachtungen, insbesondere bei den Fällen von angeborener

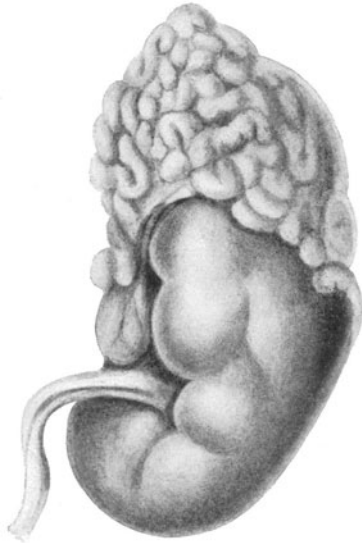


Abb. 16. Eigenartige Hypertrophie der Nebennierenrinde mit himnartigen Windungen. Kind ♂, 3 Monate gest. Ernährungsstörung. Keine Erscheinungen von Frühreife.

Aplasie und Hypoplasie (SIMMONDS) genauere Beschreibungen des hyperplastischen Organs und Angaben über das Verhalten der einzelnen Gewebsanteile. Zudem kommt, daß in den meisten Fällen von angeborener Aplasie die erhaltene angeblich „hyperplastische“ Nebenniere bei der Sektion schwere Veränderungen im Sinne einer zirrhatischen Schrumpfung oder Verkäsung aufwies. Im histologisch untersuchten Falle von HECHT betrug das Gewicht der intakten hyperplastischen Nebenniere 23 g. Genauere Messungen ergaben, daß es sich um eine gleichmäßige Vergrößerung der Zellen sowohl der Rinde wie des Markes handelt, „wodurch es auch zu Folgeerscheinungen der Nebennierenfunktion, Blutdruckerhöhung, Herzhypertrophie und arterioskleroseähnlichen Erscheinungen an den Gefäßen kam“. Kompensatorische Hypertrophien bei erworbenen Schädigungen einer Nebenniere sind unter anderem von DURST, KARAKASCHEFF und SIMMONDS bei einseitiger Tuberkulose, von MARCHETTI bei „zystischem Schwund“ und von HÜBSCHMANN bei einseitiger Schrumpfung auf luetischer Grundlage beschrieben worden.

Für diese Beobachtungen wird ausdrücklich hervorgehoben, daß die Vergrößerung ausschließlich auf eine Verbreiterung der Rindensubstanz beruhte und zwar besonders der Zona fasciculata. Auch im Tierexperiment ist eine kompensatorische Nebennierenrindenhypertrophie nach Ausschaltung der anderen von STILLING und SIMMONDS festgestellt worden. Bei älteren Kaninchen ist nach CARRARO und KUTZNITZKY die Anpassungsfähigkeit des Organs herabgesetzt.

Eine andere Gruppe von meist doppelseitigen Nebennierenhypertrophien ist gekennzeichnet durch ihre Verbindung mit Störungen der Geschlechtsmerkmale. Seit MARCHAND den ersten, hierhergehörenden Fall von Pseudohermaphroditismus mit Hypertrophie der Nebennierenrinde und eines akzessorischen Rindenknötens des Ligamentum latum im Jahre 1891 bekannt gegeben hat, sind noch eine Reihe anderer, entsprechender Beobachtungen gleicher und verwandter Zustände beschrieben worden (s. S. 1016), die zum geringen Teil Erwachsene, größtenteils Kinder in den ersten Lebensjahren betreffen. Auch hier ist es lediglich das meist sehr lipoidreiche Rindengewebe, das die oft beträchtliche Vergrößerung der Nebenniere bedingt. Daß nicht nur diffuse Hypertrophien

des Rindengewebes und akzessorischer Rindenknoten, sondern auch umschriebene, geschwulstmäßige Bildungen aus Rindengewebe in Gestalt gut- und bösartiger Hypernephrome mit solchen morphogenetischen Wirkungen verbunden sein können, sei bereits hier vermerkt.

Bei der Akromegalie sollen nach B. FISCHER Vergrößerungen der Nebennieren vorkommen, die sowohl den Rinden-, wie den Markanteil betreffen und die gleichwertig sind anderen, bei Akromegalie zu beobachtenden Organvergrößerungen. Sie werden als eine Folge der Hyperplasie der eosinophilen Hypophysenzellen angesehen, deren Verringerung oder Schwund eine Atrophie der Nebenniere zur Folge haben soll (KRAUS).

Die meisten hyperplastischen Prozesse der Rinde, dazu gehört auch die Verbreiterung der Rinde nach Kastration, stehen in engster Beziehung zum Lipoidstoffwechsel. Alle physiologischen und pathologischen Zustände, die mit einer Erhöhung des Cholesterins im Blut einhergehen und demgemäß zu einer Anreicherung der Lipoide in der Rindensubstanz führen, haben eine Hyperplasie des Rindengewebes zur Folge, die zunächst auf einer Vergrößerung der einzelnen Rindenzellen, insbesondere in der Zona fasciculata infolge der erhöhten Lipoidspeicherung beruht, zum Teil jedoch durch Ausbildung neuer Rindenschichten von der Zona glomerulosa aus zustande kommt (Schwangerschaft, Atherosklerose). Oft sind aber die Rindenhyperplasien nicht gleichmäßig über die ganze Rinde ausgebreitet, sondern — vor allem bei Atherosklerose und chronischer Nephritis — herdförmig, so daß es meist zur Entwicklung hyperplastischer Knoten kommt, den sog. Rindenadenomen. Sehr deutlich ist bei allen hyperplastischen Prozessen des Rindengewebes gewöhnlich auch die Vergrößerung der zentralen perivenösen Rindenschichten und der Rindeninseln inmitten der Marksubstanz, die sich in breite, untereinander zusammenfließende Komplexe umbilden können. Auf die zur Lipoidhyperplasie der Rinde führenden Zustände wird bei der Besprechung des Cholesterinstoffwechsels der Nebenniere näher eingegangen (S. 998).

Während so eine Hypertrophie des Rindengewebes aus den verschiedensten Ursachen gut bekannt ist, ist das Vorkommen einer echten Markhypertrophie auch heute noch eine umstrittene Frage. In engem Zusammenhang mit den Problemen der Adrenalinbildung ist besonders von SCHUR und WIESEL eine gesetzmäßige Hypertrophie bei allen mit Blutdrucksteigerungen einhergehenden Zuständen, insbesondere bei der Atherosklerose und bei Schrumpfnieren behauptet worden, die sich nicht nur in einer Erhöhung des chemisch nachweisbaren Adrenalinehaltes, sondern auch morphologisch in einer Zunahme der chromierbaren Bestandteile, dem Auftreten großer Markzellenverbände und der Vermehrung von unreifen Markbildungszellen geltend machen sollen. Auch GOLDSCHIEDER glaubt bei Schrumpfnieren ein Vordringen des Markes nach der Peripherie, GOLDSCHMIDT eine Neigung der Markzellen, Rindenteile zu umwachsen, festgestellt zu haben. Diese Beobachtungen stünden im Einklang mit den experimentell erhobenen Befunden von HABERER und STÖRCK, die ein Vordringen des Markes durch die Rinde hindurch bis zur Bildung extrakapsulärer Marklagen (freilich in verpflanzten Nebennieren) gesehen haben. Heute wissen wir, auf Grund der Untersuchungen von ASCHOFF-KOHN, THOMAS, LANDAU, OBERNDORFER, SCHMINCKE u. a., daß solche Befunde wohl gelegentlich zu erheben sind (so hat ASCHOFF auch bei der Schwangerschaft eine Hypertrophie der Marksubstanz gelegentlich beobachtet), keinesfalls aber häufig oder gar die Regel sind, und daß sie sich auch bei Fällen finden, bei denen eine Blutdrucksteigerung oder Atherosklerose nicht nachweisbar ist. Das wichtigste morphologische Kennzeichen einer Markhypertrophie wird man mit THOMAS in einer Vermehrung der Kerne sehen dürfen, die dicht gelagert beieinander liegen, während ihre protoplasmatischen Anteile sich nicht deutlich abgrenzen lassen.

Gelegentlich werden auch Mitosen in hyperplastischen Gebieten gefunden (ASCHOFF). Unsicher ist die Bedeutung der häufig beschriebenen Rundzellenherde, die von WIESEL als Ausdruck einer Markneubildung für jugendliche Markzellen vom Typ der Sympathogonien und Sympathoblasten, von den meisten anderen Untersuchern aber, so von ASCHOFF, OBERNDORFER, THOMAS, SCHMINCKE, PAUNZ als reaktive bzw. resorptiv bedingte Lymphozyteninfiltrate aufgefaßt werden. Auch der Ausfall der Chromreaktion kann meist keinen sicheren Aufschluß über das Bestehen einer Markhyperplasie geben, weil ihr Gelingen durch die Todeskrankheit und die zwischen Tod und Untersuchung verfllossene Zeit weitgehend beeinflußt wird. Ganz neuerdings hat sich auch KUTSCHERA-AICHBERGEN gegen das gesetzmäßige Bestehen einer Markhyperplasie (und einer Vermehrung des Nebennierenpigmentes) bei Hypertonien (ohne komplizierende Infektion) gewandt, dafür aber charakteristische Befunde in einer beträchtlichen Abnahme des Wassergehaltes und einer Zunahme des Lipoidgehaltes, insbesondere auch in der Zona reticularis und fasciculata, welche normalerweise nur herdförmig Lipoid enthalten, erhoben. Auf jeden Fall besteht auch heute noch die Behauptung LANDAUS zu Recht, daß zwischen der Entwicklung der Marksubstanz einerseits und dem Alter, Geschlecht, Körperzustand und der Grundkrankheit andererseits keine Beziehungen aufdeckbar sind und daß das Nebennierenmark als ein nur sehr geringen morphologischen Veränderungen unterliegendes Gewebe anzusehen ist.

Ähnlich wie hyperplastische spielen sich auch etwaige regenerative Prozesse vorwiegend im Rindengewebe ab, dessen Regenerationsfähigkeit keineswegs gering veranschlagt werden darf. Das zeigen eindringlich einmal die experimentellen Untersuchungen über Nebennierenverpflanzung, sowie die Befunde bei der sog. Nebennierenatrophie, die wir besser als Nebennierenschrumpfung bezeichnen möchten.

Nebennierenverpflanzungen, insbesondere in die Niere, sind wiederholt ausgeführt worden in der Absicht, Anhaltspunkte für die Gültigkeit der GRAWITZschen Theorie über die Entstehung der Nierenhypernephrome aus versprengtem Nebennierenrindengewebe zu erhalten. Wenn auch nach dieser Richtung hin Ergebnisse nicht erzielt wurden (ja gar nicht erzielt werden konnten), so haben doch solche Untersuchungen, insonderheit die von HABERER und STÖRCK mittels gestielter Transplantation wichtige Ergebnisse über die Regenerationsfähigkeit des Nebennierengewebes zutage gefördert. Italienische Forscher (GALLOTTI und VILLA SANTA, PANDI, IMBERT, TADDEI und TORRINI) geben zwar an, daß das auto- und homoioplastische Transplantat schließlich stets zugrunde geht, wenn es auch bei Verwendung fötaler Organe gelegentlich bis zu 300 Tagen erhalten bleiben kann. Nach ihren Untersuchungen geht erst die Marksubstanz zugrunde, dann die Glomerulosa, während die Faszikulata sich ziemlich lange erhält. In ihr sollen dann auch helle Zellen mit Vakuolen, auch Riesenzellen auftreten, wie sie mitunter in Hypernephromen und Nebennierenadenomen vorkommen. Ausdrücklich wird betont, daß zystische und pseudozystische Hohlräume nie beobachtet werden. Viel wichtiger als diese Angaben sind insbesondere für die Frage der Regeneration die an großem Material durchgeführten Untersuchungen von HABERER und STÖRCK, die sich auf gestielte Verpflanzungen beziehen. In 50% von 104 Fällen konnten sie einen anatomischen und funktionell günstigen Erfolg verzeichnen. In einem Fall war nach 9 Jahren das Transplantat noch gut erhalten und auch nach Exstirpation der anderen Nebenniere, trotz Fehlen jeglicher akzessorischer Rindenknoten, durchaus imstande, das Leben des Tieres ohne Ausfallserscheinungen zu gewährleisten. Das transplantierte Organ erwies sich nach so langer Zeit bei der histologischen Untersuchung als vollständig umgebaut. Die äußerste Schicht wurde fast allent-

halben durch eine Glomerulosalage gebildet, deren Schleifen, was Ausdehnung und Verlaufsrichtung angeht, die weitgehendsten Unregelmäßigkeiten aufweisen. Oft drangen Komplexe solcher Schleifen in das Bindegewebe ein, welches das Transplantat kapselförmig einhüllt. Eine eigentliche Faszikulata mit säulenartigen Zellreihen war nirgends ausgebildet. Immer wieder sind es nur kurze, länglich runde Zellverbände, welche von Gefäßschlingen umfaßt werden. Durch radiär verlaufende venöse Gefäße war das Parenchym vielfältig gegliedert. Es war im ganzen sehr lipoidreich und nur hier und da durch Straßen lipoidarmer Zellen unterbrochen. In anderen Rindenabschnitten war es zur Bildung rundlicher Zellknoten gekommen, die von breiten Bindegewebzügen umschieden werden. An sehr vielen Stellen war schließlich ein Vorspringen von Rindenzellkomplexen in die kapselartig die Nebennieren umgrenzende, ziemlich breite Bindegewebsschicht zu sehen. Es sind das teils zungenförmige Fortsätze, teils rundliche, adenomähnliche Einsprengungen, manche davon mit peripherer Glomerulosastruktur oder ganz aus Glomerulosaschleifen bestehend. In den mittleren Abschnitten des Transplantates lagen ansehnliche Massen von Markgewebe, die vielfach in enger, räumlicher Beziehung zu den Retikularis-elementen der Rinde stehen. Die Markzellen waren durch ihre Chrombräunung und die charakteristische Kern- und Zellform leicht kenntlich. Sie bildeten anscheinend zusammenhängende Lager, in welchen jedoch vielfach Rindenfortsätze einragen. An weniger weit vorgeschrittenen Transplantaten ist zu erkennen, daß es nach der Verpflanzung zunächst zu einem oft beträchtlichen Untergange von Mark- und Rindengewebe kommt. Das abgestorbene Gewebe wird dann durch einsprossendes Resorptionsgewebe aufgesaugt und organisiert, während gleichzeitig von den Resten der erhalten gebliebenen Mark- und Rindenabschnitte unter dem Auftreten von Mitosen und Riesenzellen die Neubildung einsetzt, die zunächst zur Ausbildung kleiner Zellbalken führend, schließlich histologische Bilder schafft, welche zum Teil vollkommen mit den sog. Adenomen der Nebennierenrinde des Menschen und des Tieres übereinstimmen. Auch die umgebaute Marksubstanz zeichnet sich vor allem bei starker funktioneller Inanspruchnahme (nach Exstirpation der anderen Nebenniere) durch eine auffällige, ausgesprochen alveoläre Gruppierung der Markzellen aus.

Nach dem Ausfall dieser Versuche und den histologischen Bildern in verschiedenen Stadien des Einheilungsprozesses steht es außer Frage, daß von den Resten des Nebennierengewebes anatomisch und funktionell hochwertige Regenerate zur Ausbildung gelangen können, als deren Endprodukt eine vollständig umgebaute Nebenniere entsteht, die weitgehend manchen Bildern entspricht, wie sie beim Menschen gewöhnlich als Nebennierenatrophie, Schrumpfnebenniere oder Zirrhose bezeichnet werden. Die weitgehende Ähnlichkeit dieser beim Menschen beobachteten Veränderungen und der im Tierversuch erzielten Bilder mag durch die Aufführung der Beschreibung eines besonders charakteristischen Falles von sog. Nebennierenatrophie (Schrumpfnebenniere) (HÜBSCHMANN, Fall 2) verdeutlicht werden.

Bei einer 50 Jahre alten Frau fand sich an der rechten Nebenniere folgender Befund, während die linke sehr groß war, eine Breite von 5,5 cm und ein Gewicht von 7,3 g besaß:

Die rechte Nebenniere ist ganz atrophisch. Äußerlich sieht man an der Vorder- und Hinterfläche stecknadelkopf- bis linsengroße Knötchen von gelblicher Farbe. Das ganze Organ ist sehr klein und schwer aus der Umgebung herauszupräparieren. Es ziehen von ihm aus stark vaskularisierte Züge in das Fettgewebe hinein. In diesem liegen stellenweise noch isolierte kleine Rindenknötchen. Auf der Schnittfläche sieht man ein höchstens 1–2 mm breites Band von dunkelbräunlichem Gewebe, an dem eine Abgrenzung von Mark und Rinde nicht möglich ist. Diesem sitzen in verschiedener Weise die gelben Knötchen außen auf, oder sie sitzen auch sporenartig in ihm und treiben es dann spindelförmig auf.

Mikroskopisch besteht das, was sich mit bloßem Auge als die eigentliche Nebennierenplatte darstellt, zum größten Teil aus einem Band von mehr oder weniger derbem

Bindegewebe, das teils noch ziemlich zellreich, teils arm an Zellen und grobfaserig ist, indem sich auch hier und da kleine Rundzellenanhäufungen finden. In die Achse dieses Bandes eingelagert sind ganz unregelmäßig verteilt Reste von schmalen Zügen von Nebennierengewebe, und zwar vorwiegend deutliches Rindengewebe, dessen Zellen im allgemeinen ziemlich klein und atrophisch, aber nicht wesentlich pigmentiert sind. Dann aber sitzen an dem Bande sprossenartig, oder auch in ihm, es auftreibend, Knötchen von Nebennierenrindengewebe, die höchstens linsengroß sind und meist den Anblick sog. Adenome bieten. Die sozusagen außerhalb der Nebenniere gelegenen Knötchen bestehen nur aus Rindengewebe, meist in Strängen vom Typus der Faszikulata mit recht großen Zellen. Die in der eigentlichen Masse der Nebenniere gelegenen Knötchen enthalten aber auch zum Teil gut erhaltenes Markgewebe. Die Anordnung des Knoten ist sehr verschieden. Alle Knoten sind von derbem Bindegewebe umgeben. Zuweilen finden sich zwischen ihnen oder in ihrer Nachbarschaft dicke hyaline Schwielen, stellenweise in den Kapseln auch kleine Rundzelleninfiltrate.

Wie man sieht, sind die hier beschriebenen Veränderungen durchaus formgleich mit dem histologischen Befund des Nebennierentransplantates 9 Jahre nach der Verpflanzung.

Das gleiche Bild eines vollständigen Umbaus von Nebennierenrinde und Mark wie die Beobachtung HÜBSCHMANN'S zeigen nun freilich nicht alle in der Literatur bekanntgegebenen Fälle von Nebennierenschrumpfung. Ihr gleichen im wesentlichen die Beobachtungen von SIMMONDS (Fall 2), KARAKASCHEFF (Fall 2), PHILLIPPS und MONTI. Die übrigen hierher gehörenden Fälle von Schrumpfnebenniere unterscheiden sich von diesen eben genannten im wesentlichen durch die Beschränkung der Veränderungen lediglich auf die Rindensubstanz und das stärkere Hervortreten „entzündlicher“ Erscheinungen. Auch makroskopisch ist dann die Unversehrtheit der Marksubstanz oft schon zu erkennen, die sich als breite, graue Masse von der schmalen, fadendünnen bräunlichroten Rinde abhebt. Das Gewicht derartig veränderter Nebennieren ist auf 1—2 g herabgesetzt. Meist sind die erkrankten plattenförmigen, schlaffen Organe in ein schwieliges Kapselgewebe eingebettet. Mikroskopisch fällt, wie schon bei der makroskopischen Besichtigung vor allem die außerordentliche Verschmälerung der Rinde auf. Sie ist in einen ganz schmalen Streifen verwandelt, indem vielfach gar keine Rindenzellen mehr erkennbar sind. Das Rindengewebe ist völlig durch Bindegewebe ersetzt, das an manchen Stellen kernarm, an anderen Stellen von Rundzelleninfiltraten und Blutungen durchsetzt ist. An vielen Stellen finden sich jedoch zwischen strotzend gefüllten Kapillaren einzeln oder in kleinen Haufen unregelmäßig angeordnete große Rindenzellen mit auffallend gut färbaren Kernen. Dazwischen liegen kleinere Blutungen und kleinzellige Infiltrate aus Lymphozyten und Plasmazellen. An anderen Stellen wieder finden sich Haufen von Rindenzellen in Form und Anordnung kleiner Adenomknoten. Überall in der Rinde liegen diffus verteilt kleinzellige Infiltrate, die stellenweise auch auf die Marksubstanz übergreifen. Im großen und ganzen ist jedoch die Marksubstanz meist auffallend gut entwickelt und gut chromierbar (FAHR). Derartigen Bildern entsprechen die Beobachtungen von HANSEMAN, BAUKE, ROLOFF, SIMMONDS, KARAKASCHEFF, WILLEBRAND, LANGERHANS, OBERNDORFER, RÖSSLE, LUCKSCH, VEIT, FAHR und REICHE.

Es liegt auf der Hand, daß die beiden von uns unterschiedenen Gruppen der Nebennierenschrumpfung mit und ohne Beteiligung der Marksubstanz nur verschiedene quantitative und zeitliche Varianten ein und desselben pathologischen Vorgangs sind, dessen Wesen, Pathogenese und Ätiologie freilich nicht einwandfrei klar gestellt sind. Sicher ist nur, daß die Bilder der Schrumpfnebenniere mehr oder minder zum Stillstand gekommene Endzustände von Veränderungen darstellen, die auf der einen Seite zum Untergang weiter Rinden und Markanteile führen, auf der anderen einen Wiederersatz des zugrunde gegangenen Gewebes durch regenerative Wachstumsvorgänge bedingen. In diesem Sinne ist zunächst rein morphologisch ein Vergleich mit den Bildern der atrophischen Leberzirrhose oder wohl noch besser mit den Endstadien der

toxischen Leberatrophie (FAHR-HÜBSCHMANN) durchaus berechtigt und die Deutung der schließlichen Bilder als verschiedene Stadien eines mehr oder minder weit vorgeschrittenen Umbauprozesses naheliegend. Was für Veränderungen sind es aber, die den Umbauprozess einleiten? Die Mehrzahl der Forscher ist geneigt, das Wesen der Erkrankung in einer Zerstörung der Nebenniere durch „entzündliche“ Prozesse zu erblicken, als deren Ausdruck die in allen Fällen beobachteten Rundzellenansammlungen angesehen werden können. Die in der Rindensubstanz beginnende, mit Blutungen einhergehende Entzündung führe dann zu einer starken Verdickung der Kapsel und allmählichen Verdünnung der Rinde, während das Mark zunächst unverändert bleibe, schließlich aber auch in den Untergang mit einbezogen werden könne (FAHR). Ob mit dieser Auffassung aber die Pathogenese der Schrumpfnebenniere wirklich erschöpfend geklärt ist, muß bezweifelt werden. Sollten nicht vielmehr die entzündlichen Veränderungen, die Plasmazellen und Lymphozyteninfiltrate bereits etwas Sekundäres sein, Reaktionen im Sinne reparativer und organisatorischer Leistungen des Stützgewebes auf degenerative Gewebsveränderungen, wie sie in so mannigfacher Form bis zum vollständigen Gewebszerfall insbesondere bei verschiedenen infektiös-toxischen Einwirkungen an der Rindensubstanz zu beobachten sind? Wir sind geneigt, vor allem auf Grund unserer Untersuchungen über das Verhalten der Nebennieren bei Infektionskrankheiten (s. S. 1018) derartigen Vorstellungen das Wort zu reden. Die mannigfachen Bilder der Schrumpfnebenniere wären dann in gewissem Sinne Ausheilungsstadien derjenigen mit Gewebsuntergang einhergehenden Veränderungen, die wir an anderer Stelle als Folgen infektiös toxischer Einwirkungen auf die Rindenzellen kennen gelernt haben, die entzündlichen Infiltrate nichts anderes als jene Rundzellerde, die bei allen Rindenschädigungen als resorptiv bedingte mesenchymale Zellwucherung in Erscheinung treten. Die Ausdehnung der Anfangsschädigungen und die seit dem Einsetzen der Reparations- und Regenerationsvorgänge verfllossene Zeit wären dann die wichtigsten Umstände, von denen das Zustandekommen der einzelnen Bilder bei Schrumpfnebennieren abhängig wäre. Unter Zugrundelegung derartiger Vorstellungen wird der Vergleich mit den Endstadien der Leberatrophie (FAHR, HÜBSCHMANN) nicht nur vom morphologischen, sondern auch pathogenetischen Gesichtspunkte aus gerechtfertigt. Unsere Vorstellungen über das Zustandekommen der Nebennierenschrumpfung haben gewisse Beziehungen zu den Anschauungen MATERNAS, wenn er in der Nebennierenzirrrose Ausheilungsstadien der nach seiner Ansicht intravital unter toxischem Einfluß entstehenden Spaltbildungen der Nebennierenrinde sieht. Erkennt man die Möglichkeit eines weitgehenden Umbaus der Nebenniere auf der Grundlage von Gewebschädigungen an, so wird man auch kein Bedenken haben, weniger umfangreiche Veränderungen entsprechender Art, als die sich manche Fälle von Adenom-bildungen insbesondere in Form der sog. knotigen Rindenhypertrophien betrachten lassen, auf ähnliche Ursachen zurückzuführen. Auch hier werden Kreislaufstörungen (bei Atherosklerose und Embolien) und toxische Gewebszerstörungen (bei Infektionen und Intoxikationen) in erster Linie in Betracht gezogen werden müssen.

Es braucht danach weiter keiner Begründung, daß die Ätiologie der Schrumpfnebenniere keine einheitliche ist. Letzten Endes können alle umfangreicheren Zerstörungen von Nebennierengewebe, gleichgültig wie sie zustande kommen, unter den gleichen Bildern zur Ausheilung gelangen. Fälle, wo vorwiegend die Glomerulosa und Retikularis durch Umbau, Sklerosierung und Kleinheit ausgezeichnet sind (RÖSSLE) werden im einzelnen oft nicht mehr feststellbaren exo- oder endotoxischen Einflüssen ihre Entstehung verdanken. Daß Syphilis mitunter ursächlich von Bedeutung sein kann, wird in erster Linie für solche Fälle zugegeben werden müssen, wo entsprechende, freilich nach unserer Auffassung für Syphilis nicht unbedingt charakteristische Gefäßwandveränderungen granulierenden Charakters (SIMMONDS, MONTI, PHILIPPS, FAHR) nachgewiesen sind. Ob das syphilitische

Gift dabei an der Rindenzelle direkt angreift, oder ob hier etwa gummöse und interstitielle Veränderungen den Krankheitsprozeß einleiten, muß zunächst unentschieden bleiben. An die letztere Möglichkeit ist vor allem beim Bestehen einer angeborenen Syphilis zu denken, die an den Nebennieren im Sinne einer schwierigen gummösen Perihypernephritis (SIMMONDS) sich auswirkt und als deren Ausheilungsstadien die Bilder der Nebennierenschrumpfung durchaus angesehen werden können (s. S. 1031).

Hyperplastische Prozesse an akzessorischem Rindengewebe.

Das Vorkommen kompensatorischer hyperplastischer Veränderungen an akzessorischen Rindenknötchen bei Zerstörungen des Hauptorgans wird man trotz mannigfacher Bedenken (CHIARI, SCHMORL) auf Grund sorgfältiger Beobachtungen anerkennen müssen. Die akzessorischen Rindenknötchen sind unter normalen Verhältnissen ausnahmslos sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, wenn sie hier überhaupt noch auffindbar sind, sehr klein, kaum stecknadelkopfgroß, nur selten größer. Mit Recht wird man daher Vergrößerungen vom Ausmaß einer Erbse oder Haselnuß, wie sie bei tuberkulöser Zerstörung oder unspezifischer Schrumpfung des Hauptorgans wiederholt beobachtet sind (MARCHAND, ROTH, HÜBSCHMANN, KAISERLING) als den Ausdruck einer ausgleichenden Vergrößerung auffassen dürfen, zumal auch im Tierversuch nach Entfernung der Nebennieren Vergrößerungen akzessorischer Rindenknoten festgestellt worden sind (STILLING, HANAU, WIESEL). Hyperplastische Prozesse adenomartigen Charakters an akzessorischen Rindenknötchen sind mit Sicherheit nur bei den Hypertrophien der Rindensubstanz des Hauptorgans und im Verein mit Störungen der Geschlechtsmerkmale (GÜNCKEL-MARCHAND BRUTSCHLY) im Ligamentum latum festgestellt worden. Allen anderen Hypernephromen aus versprengtem Rindengewebe wird man mit aller größter Vorsicht gegenüber stehen müssen. Das gilt insbesondere für die „Hypernephrome“ der Leber (SCHMORL, PEPPERLE, KAUFMANN, HIRSCHLER) die der Beschreibung nach ebensogut Leberzellenadenome sein können, oft nur Neutralfette enthalten und deren Geschwulstcharakter zum Teil außerordentlich zweifelhaft ist; das gilt für die Hypernephrome des Eierstocks (VONWILLER, ROSTHORN, PICK, STERNBERG), die sich nach ZEHBE von denen der Nebenniere wesentlich unterscheiden und vielleicht Beziehungen zum Corpus luteum haben, zumal Nebennierengewebe innerhalb der Eierstöcke mit Sicherheit überhaupt noch nicht festgestellt worden ist. Das gilt insbesondere für das Hypernephrom des Magens, das WINKLER beschreibt. Auch nicht ganz klar sind die Beobachtungen von FREYER über „extrarenale Nebennierengewächse“ in der linken Regio epigastrica und in der linken Lendengegend am Colon descendens, die von versprengten Nebennierenkeimen längs der Vasa spermatica hergeleitet werden. Immerhin hat der letztere Fall viel Ähnlichkeit mit der Beobachtung CHIARIS, der eine isolierte Geschwulst im retroperitonealen Gewebe der rechten Seite zwischen Niere und Becken beschreibt, der aus Nebennierenrindengewebe mit Fett und Pigment bestand und 1 Jahr nach der operativen Entfernung rezidierte. Hierher gehören noch die aus Nebennierenrindengewebe bestehenden Neubildungen, die SCHMORL zwischen den Strängen des Plexus solaris unterhalb und in einer divertikelartigen Ausstülpung des Zwerchfells und zwischen Milz und Colon transversum beschreibt. Bezüglich der vielumstrittenen Frage über die hypernephrogene Natur der Grawitzschen Nierengeschwülste und das Vorkommen von Hypernephromen in der Niere, sei hier auf die Ausführungen LUBARSCHS in Band 6, 1 dieses Handbuches verwiesen, die sich in allen wichtigen Punkten mit den Anschauungen von DIETRICH-ROSENFELD decken. Festzuhalten ist unter allen Umständen, daß in Neubildungen aus akzessorischem Rindengewebe (ebensowenig wie in solchen des Hauptorgans) Papillen und Drüsenbildungen nie zur Beobachtung gelangen.

VI. Normale und pathologische Physiologie der Nebenniere.

a) Die Funktion der Nebenniere.

In die Funktion der Nebennieren gewann man erst spät Einblick und nur sehr langsam haben sich die Kenntnisse erweitert. Zuerst gab die Beobachtung ADDISONS (1855) von der Beziehung krankhaft veränderter Nebennieren zu Hautpigmentierung und eigentümlicher Allgemeinerkrankung einen Hinweis auf die Bedeutung des Organs. Dann brachte VULPIAN (1856) durch seine chemische Reaktion den Nachweis einer inneren Sekretion und BROWN-SEQUARD (1857) bewies durch Exstirpation der Nebenniere ihre Lebenswichtigkeit. Aber erst die Herstellung von Nebennierenextrakten und die weitere Untersuchung

des wirksamen Bestandteiles, endlich die Reindarstellung des Adrenalins gaben der Forschung sichere Grundlagen. Es folgte eine „Adrenalinzeit“, in der diesem Sekretionsprodukt und dem Nebennierenmark fast allein die Aufmerksamkeit zugewandt war; erst die letzten beiden Jahrzehnte sind dem Anteil der Rinde an der Funktion gerecht geworden.

1. Bedeutung der Nebenniere als ganzes Organ.

Über die Rolle der gesamten Nebenniere im Haushalte des Körpers haben wir auch heute noch keine unmittelbaren Beobachtungen am gesunden Menschen oder Tier. Nur aus den Erscheinungen des Nebennierenausfalles, die unter der pathologischen Physiologie näher zu besprechen sind, lassen sich Folgerungen ziehen. Hauptsächlich ist daraus die Vorstellung einer Giftzerstörung gewonnen worden. Das Blut von Tieren ohne Nebennieren ist nach ABELOUS und LANGLOIS auch BIEDL u. a. giftig für andere Tiere, ferner wirkt bei Fröschen nach Verlust der Nebennieren eine kleinere Menge von Neurin giftig, als bei normalen Tieren. Über andere Beobachtungen wird noch später zu berichten sein. Die Art der physiologisch verarbeiteten Giftstoffe ist allerdings nicht sichergestellt; man hat an Muskelgifte gedacht, da Tiere ohne Nebennieren bei starker Muskelarbeit rascher zu grunde gehen, auch wird durch Muskelarbeit die Adrenalinbildung verstärkt. HUECK tritt ebenfalls der Auffassung von MAUERHOFER, MARTI und ERNI bei, daß die bei der Muskelarbeit entstehenden Ermüdungsstoffe, die saure Produkte sein dürften, zerstört werden. Nach anderer Auffassung (s. BIEDL) ist ein Teil der Verzögerung von Giftwirkungen durch die resorptions-hindernde Eigenschaft des Adrenalins zu erklären, aber es bleibt doch die Wahrscheinlichkeit einer örtlichen Giftbindung, die heute in die Rinde verlegt wird. Das Verhalten der Nebennieren bei Infektionskrankheiten sowie bei toxischen Schädigungen verschiedener Art hat dieser Funktion festere Grundlagen gegeben, wie wir später sehen werden. Doch wird auch hierbei Wert darauf zu legen sein, daß die Wirkung der Rinde und des Markes in inniger Wechselwirkung stehen.

Wesentlich mehr wissen wir im einzelnen von den Teilfunktionen des Markes, der Adrenalinbildung, und der Rinde, vor allem den Lipoidsubstanzen.

2. Die Bildung und Sekretion des Adrenalins.

Über das Adrenalin, seine Absonderung und physiologische Bedeutung sind wir am besten unterrichtet. Die blutdrucksteigernde Wirkung von Nebennierenextrakt war von OLLIVER und SCHÄFER, SCYMONOWICZ und CYBULSKI und LANGLOIS annähernd gleichzeitig festgestellt worden. Die wirksame Substanz wurde von MOORE, FRÄNKEL, LANGLOIS und BORUTTAU extrahiert und dann von TAKAMINE und unabhängig zugleich von ALDRICH rein dargestellt und als ein Brenzkatechinderivat (Dioxyphenyläthanolmethylamin) erkannt. Die synthetische Darstellung durch STOLZ bildete den Abschluß dieser Reihe. Damit wurde die Nebenniere die erste inkretorische Drüse, deren Produkt chemisch bestimmbar und künstlich darstellbar ist. Aber nicht so einfach war der Vorgang der Adrenalinbildung in der Nebenniere selbst und seine Ausscheidung zu verfolgen. Der Nachweis im Organ ist durch eine Anzahl von Reaktionen im Gewebe und in Extrakten, sowie durch experimentelle Prüfung möglich.

a) Die Eisenchloridreaktion (VULPIAN 1856). Durch verdünnte Eisenchloridlösung tritt Grünfärbung ein, bei Zusatz von Alkali erfolgt ein Übergang in Violett bis Burgunderrot. VULPIAN erhielt eine Reaktion des Nebennierenmarkes, ebenso aber auch des Blutes der Nebennierenvene. Die Bedeutung dieser Reaktion ist von VIRCHOW alsbald erkannt und hervorgehoben worden.

β) Die Jodreaktion, ebenfalls von VULPIAN gefunden. Mit Jodlösungen tritt eine rosa bis rote Färbung ein. Nach SCHUR wird die Reaktion empfindlicher, bis zur Verdünnung von 1: 1500 000, wenn das im Überschuß zugesetzte Jod mit Äther ausgeschüttelt wird. Ebenfalls empfindlich ist eine von FRÄNKEL und ALLERS angegebene Modifikation.

γ) Die Sublimatreaktion, gleichfalls zuerst von VULPIAN angegeben, meist aber als Commessatische Reaktion bekannt. Mit Sublimatlösung (2—3 pro mill.) tritt in schwach saurer oder neutraler Reaktion Rosafärbung auf, deutlicher bei Erwärmen und längerem Stehen. Diese Reaktion ist zur kolorimetrischen Bestimmung von Extrakten geeignet und viel angewandt worden.

Nach SCHMORL hat sich folgende Modifikation bewährt: Extraktion der fein zerkleinerten Nebennieren mit 2 pro mille Sublimat unter Zusatz von einigen Tropfen Wasserstoffsuperoxyd, ein halbstündiges Schütteln im Schüttelapparat, Vergleich mit einer Testlösung von synthetischem Adrenalin. Zur Testlösung wird kein Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt, ferner ist bei Verwendung eines Chlorides (Suprareninchlorhydrat Höchst) etwas Sodatlösung hinzuzusetzen.

δ) Reaktion mit Kalium hypermanganicum nach ZANFROGNI. Sie wird besonders von GOLDZIEHER empfohlen. Ein Extrakt zerriebener Nebenniere in 2 pro mille Essigsäure wird nach 24 Stunden filtriert, der Rückstand 2 mal mit Essigsäure bei 70° erschöpft, das Filtrat mit Ammoniumsulfat entfärbt; der klaren Flüssigkeit wird darauf tropfenweise das Reagens zugesetzt, bestehend aus 3 g Kaliumpermanganat in 24 ccm Aqua destillata + 8 ccm 10% iger Milchsäure. Es tritt Rosafärbung ein, die mit einer Kontrollösung verglichen wird. Die Reaktion läßt nach GOLDZIEHER einen Gehalt von 1: 1 000 000 Adrenalin bestimmen.

ε) Die von FOLIN angegebene Phosphorwolframsäure-Reaktion ist besonders von LUKSCH empfohlen und von AUTHENRIET und QUANTMEYER zur kolorimetrischen Bestimmung ausgearbeitet worden.

Das FOLINSche Reagens wird dargestellt, indem 100 g wolframsaures Natrium mit 85 ccm sirupöser Phosphorsäure und 500 ccm Wasser mehrere Stunden am Rückflußkühler gekocht und auf 1000 ccm aufgefüllt werden.

Die Nebennieren werden mit kalkfreiem Sand zerrieben, auf je 2 g 15 ccm $\frac{1}{10}$ N-Salzsäure und 45 ccm Wasser zugesetzt und aufgekocht. Dazu kommen 5 ccm 10% ige Natrium-aceticum und destilliertes Wasser zu 100 ccm. Nach Filtrieren wird auf 5 ccm des Extraktes 2 ccm FOLINSches Reagens zugesetzt, dazu 20 ccm gesättigtes Natrium bicarbonicum. Nach 3 Minuten Stehen wird auf 100 ccm aufgefüllt, umgeschüttelt und im Kolorimeter mit einer geeichten Kupfersulfatlösung verglichen. LUKSCH verglich mit einer Harnsäurelösung.

ζ) Weitere Reaktionen mit Ferrizyankalium (CEVIDALLI), Natrium persulfuricum (PANCRAATIO), Chlorkalk und anderen Alkalien (VULPIAN), Nitroprussidnatrium (MÜHLMANN), seien nur kurz angeführt (Lit. BAYER), da sie keine allgemeinere Verbreitung gefunden haben.

η) Eine andere Gruppe von Reaktionen beruht auf der Reduktion metallischer Verbindungen durch Adrenalin. Sie eignen sich zur Darstellung des Adrenalins im Gewebe, sind jedoch mit großer Vorsicht zu beurteilen. Hierher gehört die Reduktion ammoniakalischer Silberlösung (HENLE, MÜHLMANN), verbessert durch OGATA und durch KUTSCHERA. Dünne Gewebsscheiben kommen 4—24 Std. auf Eis in Silberlösung (10% Argent. nitr. 1,0, Ammoniak 2,0, Aqu. dest. ad 50); in der ersten Stunde 2 mal wechseln. Dann kurzes Ausspülen in Wasser, Fixieren in Alkohol, Einbetten in Paraffin.

Ferner ist die Reduktion von Osmiumsäure (MÜLON) zu erwähnen, durch die eine Bräunung der chromaffinen Substanz des Markes erzielt wird. Die Bräunung einer Adrenalinlösung durch Osmium hatten schon NEUBAUER und LANGSTEIN gefunden.

θ) Kresylviolett wurde von DEWITZKI zur färberischen Darstellung des Adrenalins in Schnittpräparaten empfohlen. Es gibt in den Nebennieren des Pferdes, auch bei anderen Tieren eine Grünfärbung; jedoch versagt nach unseren Erfahrungen die Färbung bei menschlichen Nebennieren und hat keinen Eingang gefunden.

ι) Viel erörtert ist endlich die Bedeutung der Chromreaktion des Nebennierenmarkes für die Bedeutung des Adrenalinalgehaltes. Die heutige Auffassung geht wohl allgemein dahin, daß die Braunfärbung nicht durch Adrenalin selbst bedingt wird, sondern durch Vorstufen desselben. Man kann daher aus dem Grad der Chromierung einen gewissen Schluß auf die Stärke der Adrenalinbildung ziehen, jedoch geht die Chromierbarkeit rascher verloren, als das Adrenalin aus der Nebenniere schwindet. Die Chromierung des Markes und die oben genannten Farbreaktionen von Nebennierenextrakten gehen also nicht immer parallel.

λ) Zum Schluß ist noch die biologische Prüfung auf Adrenalin anzuführen. Am gebräuchlichsten ist die Feststellung einer Pupillenerweiterung am herausgenommenen Froschauge, die zuerst von WESSELY angegeben wurde, aber meist unter dem Namen ENEMANN'Sche Reaktion in ihrer äußerst feinen Empfindlichkeit bekannt ist. Nur ist zu berück-

sichtigen, daß auch andere Gewebsextrakte, ebenso wie verschiedene körperfremde Substanzen (Atropin, Kokain u. a.) eine mydriatische Wirkung entfalten können, allerdings in geringerer Verdünnung. Die Reaktion wird folgendermaßen ausgeführt:

Enukleierte Froschbulbi werden in kleine Glastrichter gelegt und auf die Pupille einige Tropfen des Nebennierenextraktes, auf die Kontrolle eine indifferente Flüssigkeit (physiologische Kochsalzlösung, Serum) aufgebracht. Bei Lichtzutritt erweitert sich die Pupille unter Adrenalineinfluß, während sie sich bei der Kontrolle verengt. Durch entsprechende Verdünnung des Extraktes und Vergleich mit einer reinen Suprareninlösung kann man den Gehalt feststellen. Die Reaktion zeigt schon eine Adrenalinmenge von 1:1 000 000 an.

Außer dieser biologischen Wirkung von Adrenalinextrakten ist die kontrahierende Wirkung auf Gefäßstreifen vom Rind verwendet worden. O. B. MEYER stellte zuerst eine kontrahierende Wirkung von Blutserum fest und bezog sie auf den Adrenalinegehalt, SCHLAYER benützte sodann diese Reaktion zur Feststellung einer Änderung der Adrenalinproduktion bei Nierenerkrankungen. Die Methode ist jedoch bei artfremdem Serum nicht zuverlässig, außerdem beruht die Serumwirkung nicht nur auf Adrenalin, sondern auf Stoffen, die sich bei der Gerinnung bilden (EBBECKE).

Auch die kontrahierende Wirkung auf andere Organe mit glatter Muskulatur kann zur Prüfung benützt werden, so z. B. die Einwirkung auf die Muskulatur des Uterus vom Kaninchen (KEHRER, FRAENKEL, FISCHER).

Die Frage nach der Bildungsstätte des Adrenalins kann als abgeschlossen gelten, denn es ist kein Widerspruch mehr dagegen, daß die Markzellen das Adrenalin unabhängig von der Rinde bilden, wobei die chromierbare Substanz als eine Vorstufe anzusehen ist. Schon die getrennte Gefäßversorgung von Mark und Rinde spricht dafür; eine isolierte Durchspülung der Markgefäße an überlebender Nebenniere gibt Adrenalin (KRAFKOW s. bei ASCHOFF). Bei den Haifischen enthält nur der dem Nebennierenmark entsprechende Suprarenalkörper Adrenalin, ebenso wie auch BIEDL und WIESEL in den isolierten Paraganglien blutdrucksteigernde Substanz nachwiesen. Die Ausscheidung erfolgt durch intrazelluläre Sekretkanälchen in das Blut der weiten Markvenen.

Viel erörtert ist hierbei das Vorkommen körniger Gebilde oder homogener Kügelchen, an denen schon VULPIAN die Eisenchloridreaktion feststellte. Ob sie der Ausdruck der Adrenalinabscheidung vielleicht unter Bindung an eine eiweißartige Substanz sind, ist noch umstritten. MARCHAND und GIERKE machen auf die Möglichkeit von Kunstprodukten beim Herausnehmen der Nebenniere aufmerksam, auch wird die leichte Löslichkeit des Adrenalins gegen die Bildung geformter Tropfen angeführt. Nach unseren Erfahrungen kommen jedoch solche tropfige Bildungen zweifellos vor, sind unter pathologischen Verhältnissen vermehrt und stellen ein besonderes Ausscheidungsprodukt vielleicht der Rinde dar, dem sich Adrenalin beimischt. Sicherlich wird der größte Teil des Adrenalins in gelöster Form abgegeben. Bei frisch entnommener Nebenniere des Pferdes ist die ganze Gerüstsubstanz des Nebennierenmarkes wie ein Schwamm von Adrenalin durchtränkt (ASCHOFF), ebenso findet es sich in dem Inhalt der Venen durch gleichmäßige Farbreaktion nachweisbar (TAMMANN). Die Auffassung, daß Adrenalin in den sympathischen Nerven fortgeführt wird (LICHTWITZ), ist durch DEWITZKI und TAMMANN nicht bestätigt worden, wohl aber sind die Nervenscheiden der Marksubstanz reichlich davon durchtränkt.

Neuerdings hat man nicht nur in den Sinusräumen zwischen Rinde und Mark eine Mischung des Adrenalins mit dem vorausgesetzten Rindensekret angenommen, sondern auch einen Durchtritt durch die Rindengefäße in die Kapselvenen, die zu der Pfortader Abfluß haben. Auf diese Weise könnte das Adrenalin unmittelbar auf die Leber einwirken (KUTSCHERA). Ob hierbei eine Kontraktion der besonders muskelkräftigen Nebennierenvene die Umkehr regeln kann, ist noch nicht erwiesen. Für alle Untersuchungen über die örtliche Ansammlung und die weitere Verbreitung des Adrenalins ist die äußerst rasche Diffusion nach dem Tode oder nach Herausnahme der Nebenniere zu berücksichtigen; so kann an der Leiche Adrenalin auch im Fettgewebe der Umgebung nachgewiesen werden (SCHMORL und INGIER).

Der nachweisbare Adrenalingehalt der Nebennieren beträgt nach GOLDZIEHER durchschnittlich 4 mg, beim Neugeborenen etwa 1 mg. Die höchsten Werte liegen zwischen 50—70 Jahren, später tritt mit der senilen Atrophie eine Abnahme ein. SCHMORL und INGIER kommen mit der COMMESATISCHEN Methode ebenfalls zu einem durchschnittlichen Adrenalingehalt beider Nebennieren von 4,2 mg. Bis zum 9. Jahr wird ein Gehalt von 1,5 mg erreicht, vom 2.—9. Jahrzehnt bleibt dann die Adrenalinmenge annähernd gleich, beim weiblichen Geschlecht etwas höher (4,71 mg) als beim männlichen (4,4 mg). Nach LUCKSCH ist dieser bei Krankenanstaltsobduktionen gewonnene Durchschnitt zu niedrig, er muß bei kräftigen, gesunden Menschen bei etwa 8 mg angenommen werden.

Daher kommt es wohl, daß SCHMORL bei Erkrankungen verhältnismäßig geringe Schwankungen fand. Der Adrenalingehalt war bei Infektionskrankheiten in der Mehrzahl der Fälle nicht vermindert, bei Diabetes etwas herabgesetzt ebenso war Status thymolymphticus, wie schon WIESEL angab, mit geringem Adrenalingehalt verbunden, auch Todesfälle innerhalb 24 Stunden nach Narkosen zeigten Adrenalinwerte unter dem Durchschnitt, desgleichen von Personen, die nach Krampfanfällen gestorben waren. GOLDZIEHER gibt bei Infektionskrankheiten eine starke Herabsetzung des Adrenalingehaltes bis auf 0,9 mg an, LOESCHKE fand überhaupt kein Adrenalin. Auch in den Untersuchungen von LUKSCH wiesen Infektionskrankheiten die niedrigsten Werte auf, z. B. bei Diphtherie 0,87 (Altersdurchschnitt 1,40), bei Phlegmone 2,44 (Durchschnitt 4,29). Der Durchschnitt aller infektiösen Erkrankungen betrug 4,19 mg (Durchschnitt 4,29). Demnächst fand LUKSCH, wie auch SCHMORL, den Adrenalingehalt bei Konstitutionskrankheiten (Diabetes, perniziöse Anämie) herabgesetzt, etwas weniger vermindert bei Gewächsen. Bei Nebennierentuberkulose war Adrenalin überhaupt nicht nachzuweisen, äußerst niedrig war der Gehalt bei Verbrennung (3,49 gegen 4,29.) STÖLTZNER vermißte bei rachitischen Kindern Adrenalin, doch stützt er sich nur auf die Chromreaktion.

Dagegen herrscht unter den verschiedenen Untersuchern darüber Übereinstimmung, daß bei Nephritis, auch Schrumpfnieren und chronischen Herzkrankheiten eine Zunahme des Adrenalins in der Nebenniere besteht, eine geringe Steigerung fand SCHMORL auch bei Atherosklerose. OHNO beobachtete den stärksten Adrenalingehalt bei Beri-Beri bis zu 14,9 mg, den niedrigsten stellte er bei Asthma mit 0,26 mg fest.

Mit Veränderung des Adrenalingehaltes werden Schwankungen im Blutdruck in Verbindung gebracht. Erniedrigung bei vermindertem, Erhöhung bei gesteigertem Adrenalin. Jedoch liegen die Verhältnisse nicht so einfach, da die Wirkung gleichzeitiger Rindenveränderungen auch in Betracht gezogen werden muß. Die Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Narkose bei Status thymolymphticus führt WIESEL auf die mangelhafte Ausbildung des chromaffinen Systems und dessen leichte Erschöpfung zurück. Aber die Beeinflussung des Adrenalins der Nebenniere durch Narkose ist von anderen bezweifelt worden (CAHN, HORNOWSKI, SHIOTO).

3. Physiologische Bedeutung des Adrenalins.

Die Bedeutung des Adrenalins liegt hauptsächlich in der Einwirkung auf den Blutkreislauf. Hierbei ist die Wirkung auf das Herz selbst, die in einer Erhöhung der Pulsweite und Pulszahl, manchmal nach vorübergehender Verlangsamung besteht, weniger erheblich als die Beeinflussung der Gefäße. Diese äußert sich in einer Tonussteigerung der Ringmuskulatur und zwar, wie von der Mehrzahl der Untersucher angenommen wird (OLIVER und SCHÄFER, BIEDL, Liter. BAYER) durch Einwirkung auf die peripheren Endigungen der Vasomotoren. Eine Erregung des Vasomotorenzentrums wird wohl viel erörtert und ist nicht ganz zu bestreiten, tritt jedoch praktisch zurück

(BAYER). Das läßt sich an der Kontraktion überlebender Gefäßstreifen zeigen (MEYER). Für die Pathologie beachtenswert ist die verschiedene Empfindlichkeit einzelner Gefäßgebiete gegenüber Adrenalin. Während die peripheren Gefäße schon bei ganz schwachem Adrenaliningehalt zur Kontraktion gebracht werden, bleiben die Pulmonalarterien unbeeinflusst oder werden erweitert, ebenso verhalten sich die Gehirngefäße und Kranzarterien des Herzens; dagegen soll den Nierengefäßen eine besonders hohe Empfindlichkeit zukommen (JONESCU). Auch unter pathologischen Verhältnissen kann eine Schwankung in der Adrenalinwirkung eintreten, auch ein Umschlagen der Reaktion. Wichtig ist die Flüchtigkeit der Adrenalinwirkung auf die Gefäße, bei noch reichlich vorhandener Substanz. Die Wirkung hängt daher nach KRETSCHMER u. a. nicht so sehr von dem Adrenaliningehalt als von dem Adrenalinglefalle zwischen dem Blut und den empfindlichen Geweben ab. Ob eine fortgesetzte Wirkung des Adrenalins durch eine rhythmische Entleerung der Nebennieren erreicht wird, ist noch nicht erforscht. Adrenalin soll auch die Lymphgefäße kontrahieren und dadurch resorptionshemmend wirken, doch ist diese Erklärung fraglich.

Auf die glatte Muskulatur des Darmes hat Adrenalin eine erschlaffende Wirkung, ebenso auf die Harnblase bei den meisten Tieren, nur beim Wiesel und bei der Ziege ist Kontraktion beobachtet. Dagegen reagiert der Uterus des Kaninchens durch lebhaftes Zusammenziehen (KEHRER, FISCHER). Die erweiternde Wirkung auf die Pupille beim Frosch (EHRMANNsche Reaktion) ist bereits erwähnt, aber auch beim Kaninchen und bei der Katze ruft intravenöse Adrenalineinspritzung Pupillenerweiterung hervor. Einträufeln in das menschliche Auge ist fast oder ganz unwirksam. Auf viele Drüsen hat das Adrenalin einen sekretionsfördernden Einfluß, ebenso auf die Nieren von Tieren, auch auf die des Menschen. Die Nebennieren selbst entleeren nach ELLIOT unter intravenösem Adrenalineinfluß ihr Marksekret.

Im allgemeinen ist die Wirkung des Adrenalins auf ein Organ oder Gewebe gleich der Reizung der zu diesem Organ ziehenden Sympathikusfasern, zum Teil also funktionsfördernd, zum Teil hemmend (LANGLEY und ELLIOT, s. a. BIEDL und BAYER).

Viel erörtert und untersucht ist die Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels durch Adrenalin. Zuerst wies BLUM nach Adrenalineinspritzung eine Zuckerausscheidung im Urin nach, die selbst bei kohlehydratfreier Kost und bei Hunger eintrat. Es wurde aber weiterhin erkannt, daß hierbei eine Glykogenausschwemmung aus der Leber und den Muskeln erfolgt und eine Hyperglykämie besteht (ZUELZER u. a.). Der Erfolg ist bei Einspritzung in die Bauchhöhle am größten. Bei fortgesetzter Adrenalineinwirkung läßt die Zuckerausscheidung nach, verschwindet sogar ganz.

Man hat diese Adrenalinwirkung auf einen Antagonismus von Nebenniere und Pankreas (FALTA) bezogen, indem durch überschüssige Adrenalinzufuhr die antidiabetische inkretorische Pankreaswirkung aufgehoben würde; es sind auch Nekrosen der Pankreasinseln festgestellt worden. Doch hat die Auffassung mehr Geltung erlangt, daß das Adrenalin unmittelbar auf die Leber einwirkt, wahrscheinlich durch periphere Reize der die Lebertätigkeit regelnden sympathischen Fasern (Lit. BAYER). Ob hierbei eine unmittelbare Zuführung durch die Verbindung der Kapselvenen mit der Pfortader (KUTSCHERA) wesentlich ist, muß noch näher geprüft werden.

Die Bedeutung des von der Nebenniere selbst abgesonderten Adrenalins für den Zuckerstoffwechsel geht aus der Beobachtung hervor, daß einseitige Nebennierenexstirpation zugleich mit Hypertrophie des zurückgelassenen Organs zu Hyperglykämie führt (KISCH). Bei doppelseitiger Nebennierenentfernung

läßt sich durch Zuckerstich keine Glykosurie hervorrufen, aber manchmal doch Hyperglykämie. Man findet hierbei eine Verarmung der Nebennieren an chromaffiner Substanz, die nach Durchschneidung des N. Splanchnicus ausbleibt. Wie weit diese experimentellen Erfahrungen für eine Erklärung des Diabetes verwertet werden können, ist noch sehr umstritten. Nach BAYER ist ein Anteil des Adrenalins am Pankreasdiabetes nicht erwiesen; morphologische Veränderungen des Nebennierenmarkes sind hierbei nicht zu beobachten und die Adrenalinreaktion keineswegs erhöht (s. oben). Auch die Wechselbeziehungen des Adrenalins zur Schilddrüse (EPPINGER, FALTA), die bei Glykosurie festgestellt wurden, sind noch ungeklärt.

Weiterhin wird dem Adrenalin ein Einfluß auf die Stickstoffausfuhr zugeschrieben, die experimentell erheblich gesteigert werden kann, sowie auf den Kalkstoffwechsel, wodurch die Nebenniere eine Bedeutung für die Rachitis (STÖLTZNER) erlangen würde. Endlich ergibt sich ein Einfluß des Adrenalins auf die Wärmeregulierung hauptsächlich aus einem Versagen dieser bei nebennierenlosen Tieren.

Weitere physiologische Einflüsse, die dem Adrenalin zugeschrieben werden, sind noch mehr hypothetisch als die angeführten und spielen für die Pathologie keine Rolle.

4. Die Bedeutung der Nebennierenrinde.

Durch die Entdeckung des Adrenalins und seiner Wirkungen trat gegenüber dem Nebennierenmark die Rinde ganz in den Hintergrund. Auf ihre besondere Rolle wurde erst dadurch die Aufmerksamkeit gelenkt, daß sich nicht das Mark, sondern die Rinde als der lebenswichtige Anteil der Nebenniere erwies.

Bei den Selachiern hat nach SWALE VINCENT die Exstirpation des der Rinde entsprechenden Interrenalorgans den Tod zur Folge, aber nicht die Entfernung des chromaffinen Suprarenalorgans. Diese von BIEDL bestätigten Versuche sind allerdings von HUECK als nicht ganz zweifelsfrei in ihrer Deutung hingestellt worden. Auch beim Kaninchen wird der Tod bei Nebennierenexstirpation aufgehalten, falls noch kleine Reste von Rindensubstanz oder aus solcher bestehende Nebenorgane erhalten bleiben. Ebenso bringt Zerstörung der Marksubstanz durch Radium keine Ausfallserscheinungen, falls Rinde einigermaßen verschont bleibt (LACASSAGUE). Nach BORNSTEIN und GREMELS muß beim Hund mehr als die Hälfte der Rinde vorhanden sein, um Folgeerscheinungen zu verhindern. Beim Menschen wurde in gleicher Weise ein Ausbleiben der Addisonischen Krankheit beobachtet, wenn nur geringe Teile der Rindensubstanz von tuberkulöser Zerstörung bewahrt geblieben waren oder sich aus Rindensubstanz bestehende versprengte Nebennieren nachweisen ließen (KAISERLING).

Als widerlegt ist die Auffassung anzusehen, daß die Rinde vielleicht aus Stoffwechselgiften eine Vorstufe des Adrenalins bildet, die im Marke vollends umgebildet würde (BORUTTAU, POLL, BAUER u. a.). Dagegen spricht schon die besondere Gefäßversorgung der Rinde und des Markes. Eine getrennte Durchspülung der Rinde ergibt nach KRAWKOW eine cholinartige Substanz. CHOLIN ist auch von LOHMANN aus der Nebenniere dargestellt worden. Nach GOLDZIEHER wird es von der Rinde abgesondert. Da Cholin eine tonusherabsetzende Wirkung hat und die Froschpupille verengt, so hat man daraus auf einen Antagonismus von Rinde und Mark schließen wollen. Aber Cholin entsteht auch in der Haut bei Belichtung und zwar durch Spaltung von Lezithin, wie angenommen wird, es läßt sich auch in vielen anderen Organen nachweisen. Es ist daher sehr fraglich, ob man Cholin als besonderes Sekret der Nebennierenrinde ansehen kann, und man muß seine Rolle im Haushalt der Nebenniere noch als ungeklärt bezeichnen (NEUSSER und WIESEL). Ebenso sind auch Beziehungen, die das Cholin zu den Lipoiden der Rinde haben könnte, noch unbekannt.

Lange bekannt ist der Fettreichtum der Nebennierenrinde, auf den schon VIRCHOW aufmerksam machte. KAYSERLING und ORGLER wiesen besonders auf die Doppelbrechung der Tropfen hin, die zwar schon früher bekannt, aber wenig beachtet war. Über Art und Schicksal dieser Fettsubstanzen haben vor allem die Untersuchungen von HUECK und WACKER, von ALBRECHT und WELTMANN und von LANDAU und seinen Mitarbeitern Aufschluß gebracht.

Die Fettsubstanzen liegen hauptsächlich in der Faszikulata der menschlichen Nebenniere. Die Retikularis enthält meist kleinere Tropfen, während die Glomerulosa meist ganz frei ist. Die Mengenverhältnisse wechseln dabei sehr, ebenso auch die Tropfengröße. Die Fetttropfen zeichnen sich durch einen eigentümlichen Glanz aus und geben im Polarisationsmikroskop Doppelbrechung mit einem regelmäßigen Achsenkreuz. Nach Härtung in Formalin oder Müllerscher Lösung kristallisiert die Substanz aus, sie schmilzt jedoch bei 56° wieder zu doppeltbrechenden Tropfen. Mit Sudan oder Scharlachrot gibt sie leuchtende Färbung, mit Nilblausulfat nimmt sie einen violetten, in kleinen Tropfen auch bläulichen Farbton an; die SMITH-DIETRICHsche Hämatoxylin-Lackmethode nach 1–2 tägiger Chromierung läßt die kleinen Tropfen blauschwarz erscheinen, die auskristallisierten größeren Massen geben einen gefärbten Randsaum, während die kristallisierte Mitte ungefärbt oder leicht bläulich ist.

Nachdem man zuerst diese anisotropen Substanzen, die auch als Myelin bezeichnet wurden, für Protagon angesprochen hatte, wurde bald Cholesterin als wesentlicher Bestandteil erkannt. KAWAMURA unterscheidet neben anisotropen Cholesterinestern feinere Tröpfchen von cholesterinhaltigen Lipoidgemischen mit Phosphatiden und Zerebrosiden, endlich noch cholesterinfreie Lipoidtröpfchen. Bei der großen Neigung aller Fettsubstanzen zu Gemischen und bei der Unsicherheit der mikroskopischen Reaktionen darf man in einer morphologischen Analyse nicht zu weit gehen. Fest steht, daß Cholesterin und Cholesterinester den Hauptanteil der Fettsubstanzen bilden, daß daneben aber auch andere Lipoide und Neutralfette beigemischt sind. Den größten Wechsel im Mengenverhältnis lassen auch durch chemische Untersuchung das Cholesterin und seine Ester erkennen; sie sind also der bestimmende Anteil. Der Gehalt an Fettsubstanzen schwankt in weiten Grenzen, auch wenn morphologisch keine Abweichung von der gewöhnlichen Menge erkennbar ist. LANDAU stellt durchschnittliche Werte von 0,5–1% Cholesterinester fest, ja sogar bis zu 4% ohne wesentliche sichtbare Vermehrung. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen WACKER und HUECK, FEX erhielt bei Verunglückten Werte von 1,9–5,72%.

Im Tierversuch zeigt es sich, daß die anisotropen Substanzen durch Cholesterinfütterung erheblich angereichert werden können. Bei reiner Cholesteringabe erhielten WACKER und HUECK in 14 Tagen eine Anhäufung doppeltbrechender Substanzen in der Kaninchennebeniere, bei in Öl gelöstem Cholesterin ist die Ansammlung schon nach 5–10 Tagen erkennbar (ZINSERLING). Leinölfütterung allein gibt keine Zunahme der anisotropen Fette (HUECK). Das Verhalten der isotropen und anisotropen Fette ist dabei verschieden; ersteres sammelt sich in allen Rindenschichten an, letzteres wesentlich in Faszikulata und Retikularis (STERNBERG). Also besteht eine elektive Zellfunktion, nicht nur, wie CHALATOW annahm, eine Lösung des Cholesterins in den einfach brechenden Fetttropfen. Die Ablagerung der Lipide geht bei fortgesetzter Fütterung von der Retikularis und Faszikulata auf die Glomerulosa über; in der Faszikulata entstehen massige Anhäufungen, die schließlich zum Zelluntergang und zur kristallinischen Ausfällung des Cholesterins führen. Um diese Herde entwickeln sich Zellinfiltrate und Vermehrung der Gitterfasern und es entstehen xanthomartige Bildungen (WACKER und HUECK). Die Nebennieren erfahren durch die Lipoidspeicherung eine erhebliche Gewichtszunahme, die nach VERSÉ bei 0,4–1,0 Durchschnittsgewicht der Kaninchennebenieren nach Cholesterinölfütterung bis 2,4 g gehen kann, nach CHUMA bis zum Dreifachen des ursprünglichen Gewichtes, nach anderen sogar noch weiter. Die relative Vermehrung der Lipide in der Rinde geht aber weiter als die Gewichtszunahme. Dabei besteht kein Parallelverhalten der Nebennierenlipide und des Cholesterins, das sehr viel höher vermehrt sein kann. Die Speicherung verfütterten Cholesterins erfolgt keineswegs zuerst nur in der Nebenniere (KRYLOW), sondern bei minimalen Mengen gleichzeitig in anderen speicherungsfähigen Organen (ZINSERLING).

CHAUFFARD und GRIGAUT hatten angenommen, daß Cholesterin und Cholesterinester in der Nebenniere gebildet werden, und die Beobachtung als Beweis angesehen, daß nach einseitiger Nebennierenexstirpation der Gehalt an Blutcholesterin wieder steigt und zwar durch ausgleichende Mehrleistung des erhaltenen Organes. Doch zeigten ROTHSCHILD und LANDAU, daß auch bei Herausnahme beider Nebennieren eine Vermehrung des Blutcholesterins und zwar sowohl des freien Cholesterins wie der Ester einsetzt, also eine Bildung in der Nebenniere nicht in Frage kommt. Zum gleichen Ergebnis führten die Untersuchungen von WACKER und HUECK an saponinvergifteten Katzen, bei denen mit Verminderung des Blutcholesterins die anisotropen Lipoide der Nebenniere schwinden, dagegen bei kleinen Saponingaben mit Zunahme des Blutcholesterins eine Anreicherung in der Nebenniere eintritt. Auch mit anderen Schwankungen des Blutcholesterins, durch Muskelarbeit u. a. (KRYLOW) geht der Gehalt der Nebennierenrinde parallel. Somit ist der Cholesteringehalt der Nebennierenrinde als ein Spiegel des Blutcholesterins bezeichnet worden (ASCHOFF). Man hat sie auch als Speicher oder Stapelorgan für das Cholesterin bezeichnet (LANDAU, HUECK). LANDAU und ROTHSCHILD haben aber gezeigt, daß bei Nebennierenexstirpation nicht nur eine Vermehrung des Blutcholesterins, sondern auch des Gallecholesterins stattfindet. Ob man daraus auf eine Regulation des Cholesterinstoffwechsels durch die Nebenniere schließen kann, wie ASCHOFF, auch KRYLOW und POMONAREW annehmen, ist wohl fraglich.

Nach PICARD besteht bei Muskelarbeit ein Antagonismus des Cholesteringehaltes des Blutes und der Nebennieren. Aber auch auf Grund chemischer Untersuchung haben sich Bedenken gegen die Annahme eines einfachen Parallelismus von Blut und Nebennieren erhoben. FEX glaubt, daß die Nebennieren ihr Speicherungsvermögen unter normalen wie pathologischen Verhältnissen stets maximal betätigen; der Cholesteringehalt der Nebennieren spiegelt daher nicht immer den Gehalt des Blutes wieder, wohl aber sinkt er mit diesem ab.

Die Verteilung des Lipoids der Nebennierenrinde des Menschen läßt bei aller Mannigfaltigkeit doch eine bestimmte Gesetzmäßigkeit hervortreten, wie vor allem von LANDAU und seinen Mitarbeitern, sowie von ALBRECHT und WELTMANN und HUECK zuerst nachgewiesen wurde. Zunächst nimmt der Lipoidreichtum mit dem Alter zu, wenn er auch in der Regel sich vorwiegend auf die Faszikulata beschränkt, in geringem Maße die Retikularis mitumfaßt und die Glomerulosa frei läßt. Herabgesetzt ist der Lipoidgehalt bei der Mehrzahl der Phthisiker, bei Infektionskrankheiten aller Art, bei vielen Tumorkranken, bei perniziöser Anämie, manchen Leukämien und einem Teil der Diabetiker. An dem Schwund sind hierbei die doppeltbrechenden Stoffe (Cholesterinester) gewöhnlich zuerst und stärker beteiligt als die anderen Fette.

Der Lipoidgehalt ist vermehrt bei Schrumpfnieren, Atherosklerose und Aortenlues, bei Herzfehlern, manchen Fällen von Lungentuberkulose, Geschwülsten, akuter toxischer Leberdegeneration, zuweilen bei Diabetes, Leukämie und Krankheiten des Nervensystems. Vor allem besteht in der Schwangerschaft und im Wochenbett ein sehr hoher Lipoidgehalt. Hierbei ist auch die Glomerulosa an der Speicherung beteiligt und man kann bei septischen puerperalen Infektionen beobachten, daß diese Schicht das Lipoid noch fest hält, während in der Faszikulata bereits ein Schwund eingetreten ist.

Bei diesen Bewertungen des Lipoidreichtums der Nebennierenrinde ist aber zu beachten, daß die chemische Analyse nicht immer dem morphologisch erkennbaren Fettgehalt entspricht. FEX fand bei gesunden Nebennieren von Verunglückten Schwankungen des Fettgehalts von 1,917—5,77%, bei pathologischen Fällen (Nierenerkrankungen) erhielt er als Höchstwerte 5,62—5,80%, also noch annähernd innerhalb der normalen Grenzen. Auch KUTSCHERA-AICHBERGEN stellte fest, daß die „Lipoide im engeren Sinne“, z. B. Lezithin,

Kephalin, Zerebroside, selbst bei reichlichem Gehalt histologisch nicht sichtbar gemacht werden. Bei vergleichender und mikroskopischer Untersuchung erscheint die Menge der gesamten ätherlöslichen Fette (Neutralfett, Cholesterin, Fettsäuren, Lezithin, Kephalin, Sphingomyelin) ungefähr den histologisch darstellbaren Lipoiden entsprechend. Lipoidreich erscheinende Nebennieren enthalten viel ätherlösliche Fettsubstanzen, bis 68% der Trockensubstanz, lipoidarme oder lipoidfreie wenig ätherlösliches Fett, aber immer noch 14%. Dabei geht die Menge des ätherlöslichen Phosphor (Lezithin, Kephalin, Sphingomyelin) nicht parallel der Gesamtmenge der ätherlöslichen Fette. Die höchsten Werte finden sich bei Lues und Diabetes. Dagegen verhalten sich die alkohollöslichen (ätherunlöslichen) Lipoide (Phosphatide, Zerebroside) gerade entgegengesetzt wie die histologisch darstellbaren Lipoide. Den geringsten Gehalt (bis 5 $\frac{1}{2}$ %) bieten die morphologisch lipoidreichsten Nebennieren, den größten bis 20% die mikroskopisch lipoidarmen Nebennieren bei Infektionen. Der Schwund der alkohollöslichen Lipoide scheint besonders für Fälle von Hochdruck (Hypertonie) charakteristisch zu sein; denn Nephritis, Aortenlues und Atherosklerose ohne Hypertonie zeigen keine Verminderung dieser Lipoide, Atherosklerose sogar eine Vermehrung. Noch deutlicher ist dieses Verhalten, wenn der alkohollösliche Phosphor (hauptsächlich Diaminomonophosphatide) allein betrachtet wird. Der Unterschied beträgt von 31 mg-% bei Hypertonie bis 306 mg-% bei Infektionen; akute Infektionen zeigen niedrigere Werte wie chronische.

Außerdem ist der Wassergehalt der Nebennieren zu beachten, der in weitesten Grenzen schwankt, von 58—82%. Er ist nach KUTSCHERA am niedrigsten bei Hochdruck oder Atherosklerose, also bei morphologischem Lipoidreichtum, am höchsten bei Infektionen. MATERNA nimmt auf Grund gleicher Ergebnisse zwischen Wasser- und Lipoidgehalt der Nebennieren eine feste Beziehung an. Er unterscheidet drei Gruppen: Nebennieren mit niedrigem Wasser- und hohem Lipoidgehalt, hauptsächlich gesunde Nebennieren bei plötzlichen Todesfällen, und solche mit erhöhtem morphologischen Lipoidbefund, ferner Nebennieren mit mittlerem Wasser- und Lipoid, dazu gehören die meisten chronischen Kranken. In die letzte Gruppe mit Höchstgehalt von Wasser (über 82%) und einer Mindestmenge von extrahierbarem Lipoid (unter 5%), gehören endlich schwere Infektionskrankheiten. Der Lipoidschwund ist dabei das Primäre, die Wasseranziehung wird erst dadurch möglich.

Die Speicherung der Lipoide, vor allem des Cholesterins ist ein so hervorstechendes Merkmal, daß sie für die Funktion der Nebennierenrinde als eine notwendige Eigenschaft angesehen werden muß. KUTSCHERA-AICHBERGEN hält allerdings auch die nicht morphologisch nachweisbaren ätherunlöslichen Lipoide für sehr bedeutungsvoll, da sie in feinsten Teilchen verteilt eine größere Oberflächenwirkung entfalten. Die Bedeutung der Lipoide hat aber noch keine allseitig befriedigende Erklärung gefunden.

Die Bildung der Cholesterinester in der Nebennierenrinde haben wir schon abgelehnt, aber auch eine Bildung von Lezithinen, die BERNARD, BIGARD und ZABBÉ annehmen, hat keine Zustimmung gefunden (VERSÉ). Ebenso ist ein Umbau von Fettsubstanzen, wie PONOMAREW auf Grund von Fütterung mit gefärbtem Fett annahm, von HUECK nach Versuchen von VERSÉ und OPPENHEIMER abgelehnt worden. Unter der phantastischen Auffassung LANDAUS, daß die Lipoide der Nebenniere für die sympathischen Nerven die Rolle einer Markscheide spielen, kann man sich nichts vorstellen; sie ist auch von ASCHOFF aufgegeben worden.

Ebensowenig befriedigt aber die mit dem Ausdruck „Speicher des Blutcholesterins“ verbundene Vorstellung, daß die Nebennierenrinde einen Vorrat an Cholesterin enthalte. Dazu ist doch die Menge zu klein im Verhältnis zum gesamten Cholesterin des Blutes und anderer Organe, vor allem der Leber und der Galle. Wir sehen, daß eine Abhängigkeit der Nebennierenlipoide vom Blutcholesterin wohl besteht, aber doch eine maximale Speicherungsfähigkeit erwiesen ist und nur das Sinken des Cholesteringehaltes parallel geht. Daraus folgt, daß man in erster Linie die Bedeutung der Rindenlipoide in der Funktion der Rindenzellen selbst suchen muß.

Viele Beobachtungen sprechen dafür, den Lipoidgehalt mit der entgiftenden Tätigkeit der Nebennierenrinde in Verbindung zu bringen. Zufuhr von Cholesterin verzögert den Tod nach Nebennierenexstirpation (LANDAU); auch wirkt

Cholesterin der Vergiftung durch Saponin entgegen. Auch andere Giftwirkungen, die in Veränderungen der Nebennierenrinde ihren Ausdruck finden, z. B. durch Diphtherietoxin, durch Verbrühung u. a. werden durch Cholesterindarreicherung abgeschwächt (NIEMEYER). Nach MAUERHOFER, MARTI und ERNI werden augenscheinlich physiologisch die bei der Muskelarbeit entstehenden Ermüdungsstoffe in der Nebenniere zerstört, die als saure Produkte zu einer Verschiebung des H/OH Gleichgewichts und zur Oxydationshemmung führen. Auf die Rolle des Cholesterins hierbei weist nach HUECK die Hypercholesterinämie hin, die nach Nebennierenextirpation bei Kaninchen und Meerschweinchen als Ausgleich einsetzt, ebenso wie bei Hunden hierbei eine Überventilation der Lunge die CO₂-Spannung herabzusetzen trachtet. Die entgiftete Tätigkeit der Nebennierenrinde werden wir in ihrem Verhalten bei Infektionskrankheiten und toxischen Einflüssen noch weiter bestätigt finden (S. 1019).

Aber die innigen räumlichen Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Mark, vor allem die Vereinigung der abführenden Gefäße in den sinuösen Gebieten an der Grenze der Retikularis deuten auch auf wichtige funktionelle Beziehungen. Haben wir die Bildung einer Vorstufe des Adrenalins schon abgelehnt, und ist auch eine Beziehung der Rindenlipide zum Cholin, das als Abscheidungsprodukt der Rinde erkannt ist, nicht erwiesen, so geht doch der Lipoidreichtum einer gesteigerten Adrenalinbildung parallel und andererseits ist Lipoidverarmung nach vielen Untersuchern mit Adrenalinverminderung verbunden. Daß die Lipide eine Art Schutz für die empfindlichen Markzellen darstellen, indem sie Blut entgiften (LÖWENTHAL), ist nicht wahrscheinlich; dagegen spricht die getrennte Blutversorgung. Nun hat aber SCHMIDTMANN zeigen können, daß auch bei Cholesterinfütterung eine Erhöhung des Blutdrucks eintritt. Cholesterin, wie auch Gemische von Cholesterin mit Leinöl, Kohlenstoff und Lezithin übt auf eine Adrenalineinspritzung eine verzögernde und verstärkende Wirkung aus. SCHMIDTMANN erklärt dies durch die kolloidale Lösung dieser Substanzen im Blut, und so könnte auch eine Zufuhr der Rindenlipide zum Adrenalin des Markes die Blutdrucksteigerung regeln.

Wenn in dieser Richtung weitere Beobachtungen hinzukommen, wird das Zusammenwirken der beiden Teile der Nebenniere, die Funktion der Nebenniere als ganzes Organ, die für das Verständnis der pathologischen Verhältnisse so wichtig ist, zu einer befriedigenden Klärung geführt werden. Die außerordentlich lebenswichtige Bedeutung der Nebenniere, vor allem aber des Rindenteiles, bleibt jedoch durch diese Vorstellungen von der Rolle der Lipide immer noch nicht erklärt.

b) Störungen der Nebennierenfunktion und ihre Folgen.

Die Bedeutung der Nebennieren für das Zustandekommen bestimmter, krankhafter Erscheinungen ist zuerst, wie bereits einleitend erwähnt wurde, durch die klinischen Beobachtungen ADDISONS (1855) erkannt, bald darauf aber auch im Tierexperiment von BROWN-SEQUARD (1856) festgestellt worden. Wir sehen hierbei schon zwei verschiedene Formen von Störungen nebeneinander, den akuten und den chronischen Nebennierenausfall; erst sehr viel später sind Beobachtungen beschrieben, die als Folgen einer gesteigerten Funktion der Nebennieren angesprochen werden können.

1. Der akute Nebennierenausfall.

Nach BROWN-SEQUARD stellt sich bei allen Tieren nach doppelseitiger Nebennierenextirpation allgemeine Schwäche, Konvulsionen, Delirien und Koma ein, in dem sie nach 36 Stunden zugrunde gehen. Diese Beobachtungen sind

in der Folgezeit viel nachgeprüft, teils bestätigt und teils bezweifelt worden, wobei nicht immer die Art der Tiere und die Vollständigkeit der Nebennierenzerstörungen, z. B. von NOTHNAGEL, genügend beobachtet wurde. Auch akzesorische Nebennieren waren noch nicht bekannt, die z. B. bei der Ratte recht häufig vorkommen. TIZZONI aber kam zu den gleichen Ergebnissen, wie BROWN-SEQUARD, die dann durch weitere Untersucher (ABELOUS und LANGLOIS, SZYMONOWICZ u. a., schließlich BREDL) nur noch in Einzelheiten ergänzt und vertieft wurden. Am empfindlichsten gegenüber dem Nebennierenausfall sind nach allen Erfahrungen Hunde, bei ihnen muß nach LANGLOIS mindestens $\frac{1}{11}$ — $\frac{1}{6}$ der Nebennieren erhalten bleiben, am leichtesten überleben Ratten. Nach TIZZONI gehen aber auch Tiere, die den akuten Ausfall überleben schließlich doch nach längerer Zeit an chronischen Störungen zugrunde.

Unter den Erscheinungen des experimentellen Nebennierenausfalls, die nicht unmittelbar, sondern erst einige Zeit nach der Operation auftreten, steht allgemeine Hinfälligkeit und Muskelschwäche (Adynamie) im Vordergrund (BROWN-SEQUARD u. a.), die gegen Ende rasch bis zur Lähmung zunimmt; anfänglich kommt aber auch Tetanie vor. Die indirekte Erregbarkeit der Muskeln erlischt, während die direkte erhalten bleibt (TIZZONI). Ferner sind Störungen der Ernährung, mangelnde Freßlust und Abmagerung, mitunter Durchfälle zu nennen, sowie staffelförmiges Sinken der Körpertemperatur (TIZZONI, LANGLOIS, NEUSSER-WIESEL). Der Blutdruck sinkt bei den Tieren mit doppelseitiger Nebennierenentfernung, sogar schon bei einseitiger, wenn die zweite Nebennierenvene abgeklemmt wird. Ferner tritt bei Hunden ein rapider Schwund des Glykogens und Blutzuckers ein (NEUBAUER-PORGES). Berichtet wird noch, daß das Blut der nebennierenlosen Tiere bei anderen, ebenso behandelten den Tod beschleunigt, ebenso soll der Harn solcher Tiere erhöhte Giftigkeit besitzen (MARIANI), auch Muskelextrakte haben nach LANGLOIS und ABELOUS eine ermüdende und lähmende, kurareartige Wirkung. Von seiten des Nervensystems treten Abnahme der Erregbarkeit, Somnolenz, Koma, Krämpfe und Delirien ein, ferner Erweiterung und Reaktionslosigkeit der Pupillen kurz vor dem Tode, während vorher Miosis bestehen kann (NEUSSER-WIESEL).

Das sind die sicheren und hauptsächlichen Erscheinungen der Nebennierenexstirpation. Mit großer Vorsicht sind Angaben über Auftreten von Pigment in Haut und Schleimhäuten zu beurteilen; NOTHNAGEL hat dies dreimal bei längerer Lebensdauer nach Nebennierenzerquetschung gesehen, und TIZZONI zwölfmal bei einseitiger Exstirpation, nur einmal bei doppelseitiger, jedenfalls auch nur bei chronischem Verlauf nach 2 Monaten. Ganz strittig sind aber ältere Angaben über Pigment im Blut (BROWN-SEQUARD), die wohl auf technischen Unvollkommenheiten beruhen dürften. Anatomisch findet man nach TIZZONI bei den Tieren Kreislaufstörungen, Lymphstauung und Blutungen, sowie davon abhängige Degenerationen im Zentralnervensystem. Bei längerer Dauer hat er aber auch unabhängig von Kreislaufstörungen ausgedehnte Degenerationen, besonders in den Hintersträngen und hinteren Wurzeln sowie im Sympathikus und peripheren Nerven angegeben. Diese Befunde sind von STILLING angezweifelt. Für die Bedeutung der Nebennieren gegenüber infektiösen Einflüssen beachtenswert ist die Beobachtung von JAFFÉ und MARINE, daß Ratten nach Nebennierenentfernung bei Immunisierung mit Typhusbazillen einen 2—3 mal so hohen Agglutiningehalt erlangen, während die Widerstandsfähigkeit gegen die Typhusbazillen kurz nach der Operation absinkt.

Als ein neues Symptom des Nebennierenausfalls beschrieben BORNSTEIN und HOHN, auch VÖLKER eine Überventilation der Lunge, wohl infolge Steigerung der Erregbarkeit des Atemzentrums; andere bisher in den Vordergrund gestellte Erscheinungen sind nach ihrer Ansicht hiervon abhängig, so der Anstieg des respiratorischen Quotienten, der Glykogenschwund, der Temperatursturz und die Blutdrucksenkung. BORNSTEIN und GREMELS konnten zeigen, daß Dauerinfusion von Adrenalin diese Ausfallserscheinungen nicht aufzuheben vermag; sie treten bei Unterbindung beider Nebennierenvenen ein, aber nicht bei Markzerstörung, während Rindenzerstörung zum Tode führt, wenn weniger als die Hälfte einer Rinde übrig bleibt. Übrigens weisen NEUBAUER und PORGES auf die Übereinstimmung dieser Symptome der Nebennierenentfernung mit experimenteller Phosphorvergiftung hin, bei der die Chromierung der Nebennieren schwindet.

Ganz ähnlich diesem experimentellen Verhalten erscheint der akute Nebennierenausfall des Menschen. Man sollte hierbei nicht von akuter Addisonkrankheit sprechen, diese Bezeichnungen vielmehr auf das chronische Krankheitsbild beschränken, das mit oder ohne Pigmentierung, auch in wechselnder Schnelligkeit, doch immerhin in jedem Falle sich anders darbietet. Schwierig ist es

oft, die Erscheinungen des Nebennierenausfalles von denen der Grundkrankheit abzutrennen, die zur Nebennierenerschöpfung führte. Daher sind manche Beschreibungen der Literatur nur mit Vorsicht zu verwerten. Hierzu gehören die oft angeführten unklaren Fälle von VIRCHOW, der zwei Kranke in schwerem typhösen Zustand sterben sah, bei denen sich hämorrhagisch-entzündliche Veränderungen der Nebennieren fanden, ebenso andere ähnliche Beobachtungen. Einwandfrei ist wohl der Fall von SIMMONDS: Erkrankung eines 57jährigen Mannes unter heftigen Schmerzen im Epigastrium, Erbrechen, Tod nach zwei Tagen. Es fand sich hämorrhagische Infarzierung der Nebennieren mit Thrombose der Venen neben Arteriosklerose, Myokarditis und frischer Bronchopneumonie. Diese Symptome des Erbrechens und starker Schmerzen der Magengegend wiederholen sich in vielen Beschreibungen, dazu kommen Kreislaufschwäche, allgemeiner Kräfteverfall, Magen-Darmstörungen und Gehirnerscheinungen bis zum Koma.

Dem akuten Nebennierenausfall liegen verschiedenartige krankhafte Veränderungen dieser Organe zugrunde. Zuerst ist Verletzung zu nennen mit Zerstörung durch Blutung, weit häufiger aber sind Thrombosen und Embolien mit hämorrhagischer Infarzierung, Leukämie (FLEISCHER und PENZOLDT), Diabetes (LUBARSCH), Vereiterung (JANOWSKI). Auch bei Amyloidose der Nebennieren beobachtete BAUER anfallsweise schwerste Adynamie. Besonders sind die Erscheinungen des akuten Nebennierenausfalls bei Infektionskrankheiten aller Art zu beobachten. Hierbei scheinen die infektiösen Darmerkrankungen eine erhebliche Rolle zu spielen, auch die Symptome der Peritonitis haben viele, auf Nebennierenbeteiligung deutende Züge. Weiterhin sieht man plötzlichen Zusammenbruch der beschriebenen Art bei Sepsis verschiedener Herkunft, auch nach Wundinfektion. Der Kollaps nach Diphtherie, der gewöhnlich als postdiphtherische Herz- und Kreislaufschwäche bezeichnet wird, läßt im wesentlichen eine Nebennierenerschöpfung erkennen. Nahestehend ist auch der Tod nach Verbrennung oder Verbrühung, der bereits schon von KUNDRAT mit den Erscheinungen des Nebennierenausfalls verglichen wurde. Nach PFEIFFER beruht er auf einer Resorption toxischer Eiweißabbauprodukte, die ähnlich wie eine Peptoneinspritzung wirken. Auf die Veränderungen der Nebennieren bei den vorgenannten Erkrankungen und Einwirkungen wird noch ausführlich einzugehen sein.

Endlich sind noch viele unklare Todesfälle bei hypoplastischen oder krankhaft veränderten und funktionsunfähigen Nebennieren auf plötzliche Insuffizienz bezogen worden, ausgelöst durch eine Mehrbeanspruchung z. B. durch Chloroformnarkose (HORNOWSKI) oder Anstrengung (HART), auch durch die Einflüsse einer Geburt unter Narkose, wobei eine Erschöpfung des chromaffinen Systems bei der Geburt (HORNOWSKI, MANSFELD) in Frage kommt, ebenso bei Hitzschlag (HEDINGER). Nach HART kommt der Tod hierbei durch plötzliches Überwiegen des Vagustonus über den Sympathikustonus zustande, wobei eine Thymushyperplasie von wesentlichem Einfluß ist.

2. Der chronische Nebennierenausfall.

a) Die Erscheinungen der Addison'schen Krankheit.

Die Symptome des chronischen Nebennierenausfalls werden unter dem Namen Addison'sche Krankheit zusammengefaßt; sie sind in den Bearbeitungen von NEUSSER und WIESEL, sowie von BITTORF erschöpfend zusammengestellt. ADDISON beschrieb bereits die Erscheinungen der großen Schwäche (Adynamie), Willenlosigkeit (Apathie), Verdauungsstörungen, die mit fortschreitender Braunfärbung der Haut und zunehmendem Verfall zum Tode führen. Zum Schluß

können noch akutere Erscheinungen von Durchfällen, Koma und Krämpfen hinzutreten. Am frühesten und auffallendsten ist die große Hinfälligkeit (Adynamie); die Verdauungsstörungen sind aber auch wesentlich, sie bestehen in Brechneigung oder zunehmendem Erbrechen, epigastrischen Schmerzen, teils Verstopfung, teils Durchfällen. Ebenso sind die nervösen Erscheinungen wechselnd, aber stets vorhanden, Apathie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, auch Delirien, epileptiforme Anfälle, Verwirrtheit, Schwindel, Ohnmacht. Blässe der Haut und Abmagerung fehlen nicht, der Puls ist klein, die Körpertemperatur anfangs normal, erst gegen Ende herabgesetzt.

Das auffallendste Symptom, die Hautpigmentierung, ist von allen die unsicherste Erscheinung. Zunächst kann eine stärkere Hautfärbung z. B. bei Landleuten irre führen, zumal auch die pathologische Pigmentierung an den belichteten Körperteilen stärker ist: sodann können bei anderen kachektischen Zuständen dunklere Färbungen, allerdings mehr schmutzig grau auftreten. Als ein wesentliches Kennzeichen der Addison'schen Krankheit wird die tiefere Pigmentierung der Lidränder angegeben (NEUSSER-WIESEL), ebenso eine stärkere Färbung der Warzenhöfe der Frau und der Linea alba, ähnlich wie in der Gravidität, ebenso der Genitalgegend beim Mann. Auch die Stellen des stärkeren Kleiderdruckes sind dunkler, ebenso die Hautfalten an den Gelenken, wobei besonders auf die Falten der Hohlhand Wert gelegt wird (STRÜMPFEL, BITTORF). Die Pigmentierung ist eine unscharf auslaufende, oft aber fleckförmig abgesetzt, bis zu „tintenklecksähnlichen Flecken“. Als bedeutungsvoll wird weiterhin eine fleckige Pigmentbildung an den Schleimhäuten besonders der Mundhöhle betrachtet, doch auch hierbei sind Irrtümer möglich. Andererseits kommt chronischer Nebennierenausfall mit allen anderen Zeichen der Addisonkrankheit ohne vermehrtes Hautpigment vor.

Unter allen Erscheinungen der Addison'schen Krankheit ist das Wesen und die Bedeutung der Pigmentbildung am eingehendsten erörtert worden. Erwähnt wurde schon, daß im Tierversuch durch Nebennierenzerstörung eine Hautpigmentierung nur vereinzelt erzielt wurde (TIZZONI) und nur bei längerer Lebensdauer, auch in wesentlich geringerer Ausbreitung als beim menschlichen Addison. Die älteste Auffassung, daß das Pigment durch Ablagerung abgebauten Blutfarbstoffes entstehe, ist als längst widerlegt zu übergehen. Das Addisonpigment gibt keine Eisenreaktion, es ist vielmehr in allen Eigenschaften mit dem normalen Pigment der Haut, dem Melanin identisch. Es liegt auch wie dieses vorwiegend in der basalen Zellschicht der Epidermis, nur spärlich auch in langgestreckten Chromatophoren des Papillarkörpers. In dem Referat v. KAHLDENS ist überwiegend noch die Vorstellung vertreten, daß diese Chromatophoren das Pigment aus Bestandteilen des Blutes entnehmen bzw. erzeugen und an die Epidermiszellen abgeben. Bei Addisonkrankheit geschehe dies durch gestörte sympathische Einflüsse auf die Gefäße in erhöhtem Maße. Auch NEUSSER und WIESEL stehen noch auf dem Boden dieser Anschauung. Von SHORT ist die alte Vorstellung von der neurotischen Entstehung des Pigments dahin geändert worden, daß durch Gefäßerweiterung infolge Adrenalinmangels die Epidermiszellen zu vermehrter Tätigkeit gebracht werden; aber die Pigmentbildung ist nach ihm schon nicht mehr von der Blutströmung abhängig. Nachdem aber für das normale Pigment die Bildung durch die Chromatophoren widerlegt war, haben WIETING und HANDL sowie BIEDL auch für die Addisonhaut die Bildung des Pigmentes in die basale Epithelschicht verlegt; die mesenchymalen Chromatophoren führen nur überschüssiges und in die Saftspalten ausgetretenes Pigment ab. Normale überlebende Haut bildet in der Wärme (56°) Pigment nach, besonders bei schon vorhandenem stärkeren Pigmentgehalt; in gleicher Weise wurde von MEIROWSKY auch eine gesteigerte Bräunung von Addisonhaut selbst 5 Tage nach dem Tode festgestellt, wie auch KÖNIGSTEIN, BIEDL und HOFFSTÄTTER bei nebennierenlosen Tieren eine erhöhte Fähigkeit der überlebenden Haut zu Pigmentierung fanden.

Eine Beziehung zum Adrenalin wurde durch die Beobachtung MEIROWSKYS nahe gelegt, daß Hautextrakt aus Adrenalin Farbstoff bildet. BITTORF stellte hierbei wieder eine viel stärkere Färbung der Adrenalinlösung durch Addisonhaut fest, die selbst hierbei dunkler wurde. Auch Tyrosin wird durch Addisonhaut, wenn auch weniger, verändert. Daraus schloß man auf die Anwesenheit eines oxydierenden auf Tyrosin eingestellten Fermentes (Tyrosinase). BLOCH hat diese Anschauungen weiter geführt, indem er in den Epidermiszellen ein oxydierendes Ferment (Dopaoydase) die mit dem Blut zugeführte Muttersubstanz

(Dioxyphenylalanin) zu körnigem Pigment umwandeln läßt. Darauf gründete sich die Auffassung (MEIROWSKY, BITTORF), daß durch den Nebennierenausfall eine vermehrte Zufuhr oxydabler Substanzen eintreten und vermehrte Pigmentbildung durch das oxydierende Ferment veranlassen sollte. BITTORF verließ aber diese Anschauung wieder und nahm, ebenso wie LESCHZINER, eine vermehrte Oxydasebildung in der Haut an; ob zugleich auch eine unpigmentierte adrenalinähnliche Vorstufe in der Haut vermehrt gebildet wird, hält BITTORF für möglich, aber nicht erwiesen.

Die BLOCHSche Lehre von der Entstehung des Hautpigmentes wurde durch HEUDORFER widerlegt, dem sich auch MEIROWSKY anschloß. Die Muttersubstanz des Pigments wird in der Epidermis selbst in farblosen Vorstufen gebildet und durch Oxydation, ohne daß ein besonderes Ferment mitspielt, in gefärbte Körnchen umgewandelt. Gesteigerte Pigmentbildung hat also verstärkte Hautfunktion zur Ursache, ohne Mitwirkung einer Zufuhr aus dem Blut. Nun haben schon WINTERNITZ und MEIROWSKY gezeigt, daß Hautextrakte auf das Froschauge eine dem Adrenalin gleiche Wirkung ausüben und BRAHN erzielte mit reinem Pigment schon in kleinsten Mengen eine Gefäßverengung. Daraus schließt HEUDORFER auf eine gleichsinnige Funktion der Haut mit der Nebenniere, die beim chronischen Nebennierenausfall ausgleichend verstärkt wird. Die Pigmentierung der Haut bei Addison'scher Krankheit würde bei weiterer Bestätigung dieser Ansicht als Ausgleicherscheinung in ein ganz neues Licht kommen. Fälle von Nebennierenzerstörung ohne Hautpigmentierung, die aber die übrigen Symptome eines Ausfalls des Sympathikustonus erhöht darbieten, würden verständlich werden. Versuche mit künstlicher Steigerung der Pigmentierung (Höhensonne) bei Addisonkranken, die zu einer Besserung des Blutdruckes führten, scheinen die Vorstellungen HEUDORFERS zu bestätigen.

β) Die Pathologisch-anatomischen Grundlagen der Addisonkrankheit.

Die Auffassung ADDISONs, daß dem von ihm beschriebenen Krankheitsbild eine Erkrankung der Nebennieren zugrunde liege, fand anfangs neben Zustimmung und Erweiterung durch neue klinische und anatomische Beobachtungen auch lebhaften Widerspruch, einerseits mit dem Hinweis, daß schwere Nebennierenzerstörungen ohne das Bild der Addisonkrankheit verlaufen, andererseits darin, daß bei typischen Addisonfällen die Nebennieren anscheinend unverändert gefunden wurden. Wir können diese Erörterungen aber heute übergehen, denn je genauer die pathologisch-anatomische Untersuchung der Nebennieren, vor allem auch mikroskopisch angestellt und je sorgfältiger die klinische Beobachtung durchgeführt ist, nicht nur gestützt auf das eine oder andere Symptom, vor allem auf eine trügerische dunklere Hautfärbung, um so geringer ist die Zahl der widersprechenden Befunde (BITTORF). LEWIN hat bereits 1885 aus der älteren Literatur 318 Fälle von Addisonkrankheit zusammengestellt mit 281 Befunden von Nebennierenkrankung und nur 37 ohne nachgewiesene Nebennierenkrankung. In einer weiteren Reihe hat er 316 Fälle angeführt mit 291 Nebennierenbefunden und 25 ohne Beteiligung dieser, also insgesamt 90,22% sichere Nebennierenfälle und nur 9,78% ohne Nachweis einer Veränderung. Neuere größere Zusammenstellungen sind uns nicht bekannt; sie würden noch zweifelloser sein. Aus eigener Erfahrung kennen wir keinen Fall von Addisonkrankheit ohne schwere Nebennierenveränderungen; einige klinisch fragliche Fälle mit einzelnen verdächtigen Symptomen wurden bei der Obduktion als andersartige Erkrankungen aufgeklärt.

In erster Linie steht unter den Veränderungen der Nebennieren die Tuberkulose. Ihr Verhältnis zur Tuberkulose des übrigen Körpers, sowie die pathologisch-anatomischen Eigentümlichkeiten werden später besprochen werden.

Eine sichere Statistik über die Häufigkeit der Befunde von Nebennierentuberkulose bei Morbus Addisonii konnten wir nicht finden, weder NEUSSER und WIESEL, noch BITTORF führen eine solche an; aus der Zusammenstellung von LEWIN kann man, sofern sich ältere Angaben richtig deuten lassen, etwa 80% Tuberkulose entnehmen. Die Zahl der tuberkulösen Zerstörungen der Nebennieren unter den Fällen von Addisonscher Krankheit ist so groß, daß alle anderen Ursachen nur als seltene Vorkommnisse erscheinen. Aus der älteren Literatur sind viele Fälle von schwieriger Umwandlung der Nebenniere, bei denen die mikroskopische Untersuchung nur unvollkommen ist, zweifellos noch zur Tuberkulose zu rechnen. Zum Addisonschen Krankheitsbild führt nur eine doppel-seitige Tuberkulose der Nebennieren. Die in der Zusammenstellung von ELSÄSSER angeführten, einseitigen Tuberkulosen sind ohne Erscheinungen

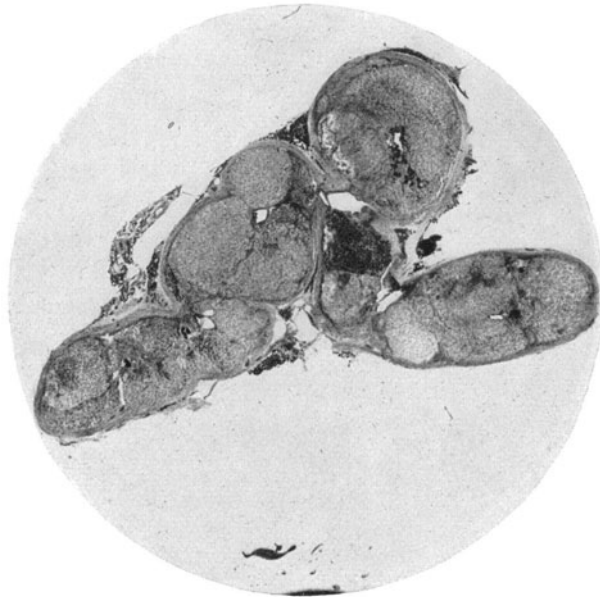


Abb. 17. Schrumpfnebenniere mit eigenartiger Degeneration bei Addisonkrankheit (Fall STEINBISS). Übersicht.

von Addison gewesen. Möglich wäre nur ein Ausfall der Nebenniere der anderen Seite durch andere Ursachen, z. B. durch Atrophie, wofür auch toxische Einflüsse angenommen werden.

An zweiter Stelle kommen die schwierigen Umwandlungen der Nebennieren. Sie werden vielfach unter Atrophie der Nebennieren aufgeführt, wobei eine Unterscheidung von einfacher Atrophie und schwieriger (entzündlicher) Atrophie gemacht wird, die sich aber besonders in den älteren Beschreibungen nicht immer scharf durchführen läßt. Volle Geltung können natürlich nur die Fälle mit ausreichender mikroskopischer Beschreibung haben. Auch wird von Sklerose der Nebennieren oder von Zirrhose (BITTORF) gesprochen (s. S. 989), SIMMONDS konnte 24 Fälle von Nebennierenschrumpfung bei Addisonkrankheit zusammenstellen, jedoch nicht alle als einwandfrei anerkennen; er selbst beschreibt zwei Beobachtungen, wo in beiden Nebennieren die Rinde ganz von schwierigem Gewebe eingenommen, aber auch die Marksubstanz von infiltriertem, schwierigem Gewebe durchsetzt war, und nur wenige Reste von

Markzellen erkennen ließ. Weiterhin hat KARAKASCHEFF ähnliche Beobachtungen ausführlicher beschrieben, ebenso LUCKSCH. FAHR und REICHE bringen fünf eigene Beobachtungen und eine Zusammenstellung der einschlägigen Fälle.

Die Nebennieren sind hierbei verkleinert, derb, mit der Umgebung verwachsen; sie lassen auf dem Durchschnitt eine graubräunliche gefleckte Zeichnung erkennen. Im mikroskopischen Präparat erscheint die Kapsel verdickt, Rinde und Mark sind von fibrösem Gewebe durchzogen, die Zellen, soweit sie einzeln oder in Gruppen erhalten sind, auseinandergedrängt, mit regressiven Veränderungen, wie Verfettung, Pyknose, Verschmelzung zu riesenzellenartigen Gebilden (BITTORF). An den Gefäßen besteht Intimaverdickung bis zur Verödung

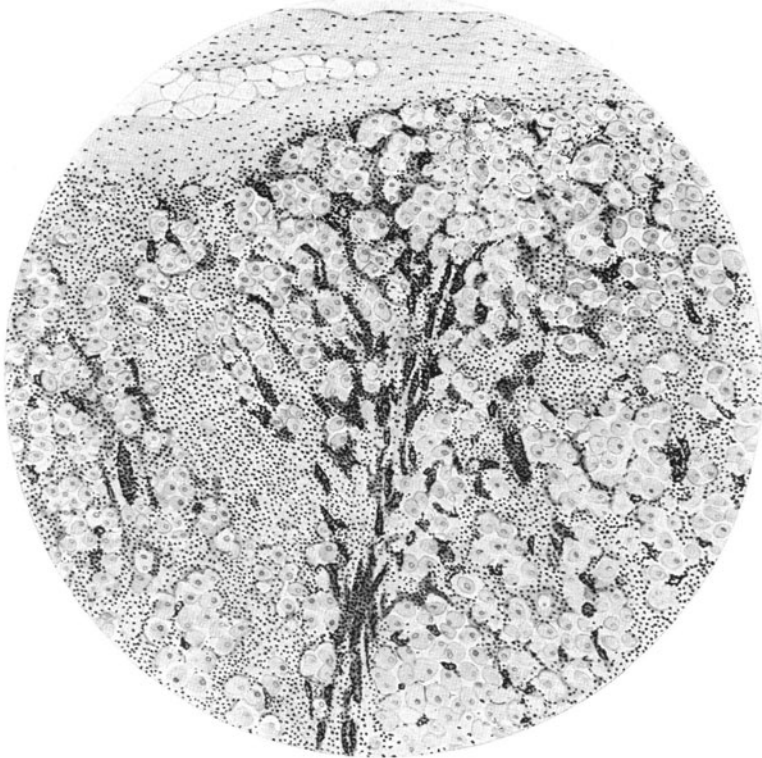


Abb. 18. Schrumpfnebenniere mit eigenartiger Degeneration der Rindenzellen bei M. Addis. (Fall STEINBISS.)

(SIMMONDS). Daneben sieht man Infiltrate verschiedener Art und Ausdehnung, meist lymphozytärer Art.

Aus den Beschreibungen geht hervor, daß die Ursache der schwierigen Umwandlung sehr verschiedenartig sein können. Schon SIMMONDS vermutet in manchen Fällen die Syphilis, ebenso nehmen sie SCHWYZER auch FAHR und REICHE als Grundlage einzelner Fälle an. (Vgl. S. 989.) Aber zweifellos können auch durch andersartige Schädigungen, die mit Narbenbildung ausheilen, z. B. im Gefolge von Infektionskrankheiten ganz die gleichen schwierigen Endzustände hervorgerufen werden. (S. S. 1027). KARAKASCHEFF bezog in einem Fall die narbige Umwandlung auf vorangegangene Thrombose.

Eine eigenartige Form von Schrumpfnebenniere als Grundlage einer rasch verlaufenden typischen Addisonerkrankung bei einer Frau hat STEINBISS beschrieben. Die von schwierig verdickter Kapsel umhüllte und Infiltraten durchsetzten Nebennieren ließen Reste von Rindenzellen in kuglig-hyaliner Umwandlung erkennen, wie sie bisher noch nirgends beschrieben sind. Eine Ursache dieser Veränderung war nicht zu ermitteln; am wahrscheinlichsten ist wohl ein Restzustand infektiös-toxischer Degeneration anzunehmen (s. Abb. 17–19).

Hierzu gehört auch die narbige Umwandlung nach Verletzungen. Eine solche hat BORRMANN in einzigartiger Ausprägung beschrieben. Bei einem 31jährigen Mann trat ein Jahr nach einem Unfall Pigmentierung auf, zunehmende Abmagerung, gastrische Krisen, Pulsbeschleunigung, also das Bild einer typischen Addisonerkrankung. Nach vier Jahren erfolgte der Tod und es fanden sich die Nebennieren großknotig, aber ganz von schwierigem Gewebe eingenommen. In Lymphozytenhäufchen lagen klumpige Reste, die Glykogenreaktion gaben, also wohl von Nebennierenzellen herrührten. Eine ähnliche schwierige Umwandlung mit Größenzunahme (schwierig-hyperplastische Wucherung) hat MARCHAND erwähnt, deren Ursache jedoch nicht geklärt ist. DÜRCKS Fall von traumatischem Addison bot dagegen die Erscheinung einer narbigen Atrophie. Aus den Erfahrungen des letzten Krieges hat LESCHZNER einen Morbus Addisoni nach Rückendurchschuß vier Wochen nach Verletzung mitgeteilt. An diesem Kranken konnte er eine starke Pigmentvermehrung nach künstlicher Bestrahlung durch Quarzlampe feststellen. Der Ausgang des Falles ist nicht bekannt.

Viel eingehender wird Addisonerkrankung bei einfacher Atrophie der Nebennieren behandelt. Die Fälle sind von NEUSSER und WIESEL, sowie von BITTORF zusammengestellt. Letzterer bezeichnet sie zusammen mit der schwierigen Umwandlung als primäre Addisonerkrankungen, was jedoch für die schwierigen Veränderungen sicher nicht angebracht und für die einfache Atrophie zweifelhaft ist.

Viele unter einfacher Atrophie der Nebennieren angeführten Beobachtungen halten der Kritik nicht stand; die Beschreibungen sind ungenau und lassen schwierig narbige Umwandlung, namentlich der Rindenschicht, nicht ausschließen. Zu fordern ist für die einfache Atrophie, wie es auch BITTORF schildert, eine gleichmäßige Verkleinerung der Nebenniere ohne wesentliche Formveränderung. Das Organ ist stark verdünnt (papierdünn), manchmal wird nur ein pigmentiertes Klümpchen im Fettgewebe beschrieben oder wird eine Nebenniere überhaupt nicht gefunden. Die Verkleinerung beider Seiten ist meist ungleich. Die histologischen Verhältnisse werden sehr wechselnd dargestellt. In einigen Fällen sind die Veränderungen als sehr geringfügig angegeben (BRAUER, BITTORF), in anderen fehlen ganze Schichten, oder sind neben Gewebsschwund und Infiltration kompensatorische Hypertrophie beschrieben (LANGERHANS). Dem Lipoidgehalt, vor allem auch einer genauen Bestimmung der Lipide, ist in den älteren Beschreibungen nicht genügend Rechnung getragen. Es wird Lipoidschwund erwähnt, aber auch Verfettung. An der Chromierbarkeit lassen sich noch einzelne Zellgruppen als Markzellen erkennen. Fälle mit entzündlichen und schwierigen Veränderungen müssen ausgeschieden werden, jedoch wird auch eine Vermehrung des Bindegewebes angegeben und die Grenze läßt sich nicht scharf ziehen. Auch Lymphozytenherde mit Einschluß von Pigment oder Lipoidhäufchen, über deren Bedeutung an anderer Stelle zu sprechen ist, kommen in vermehrtem Maße vor.

Die Entstehung dieser einfachen Atrophien bei Addisonkrankheit ist unklar. Nach dem Standpunkt WIESELS liegt ihnen eine konstitutionelle Minderwertigkeit zugrunde, die sich in gleichzeitigen Veränderungen an anderen, innersekretorischen Organen äußert, vor allem in einem Status lymphaticus oder thymicolymphticus (s. S. 1016). Atrophie ist aber auch möglich, als Endzustand regressiver Umwandlungen, für deren Zustandekommen die Veränderungen der Nebennieren bei infektiösen und toxischen Erkrankungen Anhaltspunkte geben. In einer Beobachtung von JÜRGENS wird die Atrophie der Nebennieren auf ein Aneurysma der Aorta, das den Blutzufluß verhinderte und auch den Nervus Splanchnicus drückte, bezogen.

Ein Teil der einfachen Atrophien bei Morbus Addison wird als angeborene Hypoplasien angesehen (NEUSSER-WIESEL, BLOCH). Jedoch ist es sehr zweifelhaft, ob diese Annahme zu Recht besteht. Die Beschreibung der mikroskopischen Befunde von LANGERHANS, BLOCH u. a. mit Verdickung der Kapsel und Umbau des ganzen Gewebes lassen vielmehr die Möglichkeit einer sekundären Atrophie zu. Vor 3 $\frac{1}{2}$ Jahren hatte z. B. im Fall von BLOCH eine eitrige Angina bestanden, seit 1 $\frac{1}{2}$ Jahren begannen die Addisonerscheinungen. Die Krankengeschichte

läßt eine infektiös-toxische Schädigung der Nebennieren, die teils regressive, teils regenerative Veränderungen darbieten, viel wahrscheinlicher erscheinen. Auch die Beobachtung von RÖSSLE einer gleichzeitigen Addison- und Basedowkrankheit, wo eine Granularatrophie der Rinde neben einer schwierigen Einhüllung des Markes besteht, ist in ihrer Deutung nicht klar. Fälle von pluriglandulärer Insuffizienz mit Hypoplasie der Nebennieren, wie die Beobachtung von LANDSTEINER, lassen bei dem allgemeinen Verfall des Körpers die typischen Addisonsymptome vermissen. In dem Fall von VEIT bestand eine Agenesie einer Nebenniere und eine Blutung und Venenthrombose der kompensatorisch vergrößerten anderen.

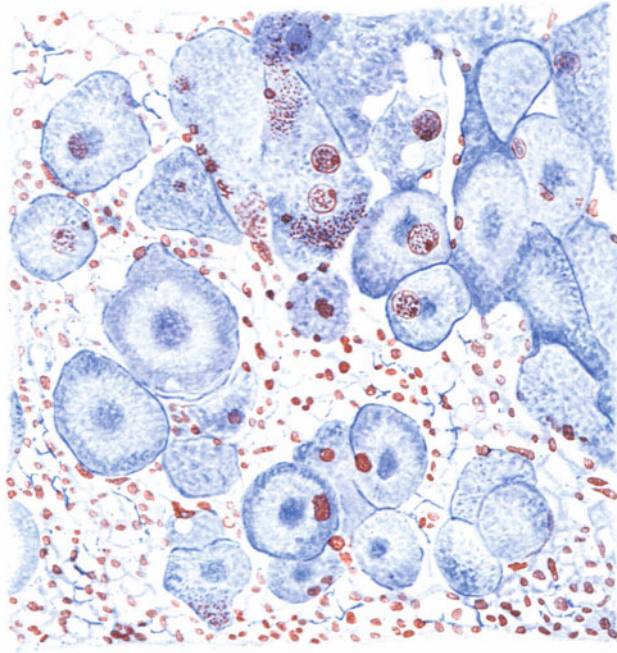


Abb. 19. Eigenartige Degeneration der Rindenzellen bei Addisonscher Krankheit [Fall STEINBISS (vgl. Abb. 18)].

Etwas anderes ist die Frage, ob angeborene Hypoplasie der Nebennieren, zugleich mit Hypoplasie des chromaffinen Systems überhaupt, die Addisonsche Krankheit durch erhöhte Disposition der Nebennieren zu Tuberkulose oder anderen Erkrankungen begünstigt (WIESEL, HEDINGER). Es wird von diesen aber auch eine Auslösung der Addisonsymptome dadurch angenommen, daß die Hypoplasie des chromaffinen Systems zu einer schnelleren Erschöpfung desselben bei Erkrankung der Nebennieren führt. HART weist auf die Möglichkeit hin, eine Sklerosierung der Nebenniere dadurch zu erklären, daß nach BARTELS hypoplastische Organe zu Fibrosis neigen. Beides sind jedoch hypothetische Folgerungen, die von einer ausschlaggebenden Bedeutung der Marksubstanz ausgehen, von deren Berechtigung wir noch zu sprechen haben.

Vielfach wird auf die Merkwürdigkeit hingewiesen, daß Amyloidartung der Nebennieren nicht zu typischem Addison führt. Manche Erscheinungen bei Amyloiderkrankung werden mit akuter Insuffizienz erklärt (s. oben), doch ist auch diese Entscheidung schwierig bei dem allgemeinen Kräfteverfall, der bei

Amyloid des Körpers besteht. Weiterhin sei noch als Grundlage Addisonscher Erkrankung Zerstörung der Nebennieren durch Geschwülste angeführt. BITTORF erwähnt zwei Fälle von Hypernephrom mit Addisonerscheinungen. Die Diagnose wurde in beiden, durch Untersuchung der operativ gewonnenen, die Niere einnehmenden Geschwülste gestellt. Das genaue Verhalten der Nebenniere ist nicht untersucht. Offenbar lagen keine eigentlichen Nebennierentumoren, sondern hypernephroide Geschwülste der Nieren vor, bei denen wohl eine Metastase in die Nebennieren angenommen werden muß. FIGENSCHAU und BERNER erwähnen Addisonerscheinungen bei einem 4jährigen Kind mit Ganglioneurom einer Nebenniere. Sonst ist Addison bei Tumoren der Nebennieren nicht bekannt, wohl aber bei metastatischer Durchsetzung, so erwähnen LEWIN und STRAUB Karzinome, WARTHIN ein Lymphosarkom, CHRISTOMANOS ebenfalls Karzinom, FÖRSTERLING ein Retroperitonealkarzinom, PACKARD und DUTTON-STEELE Metastasen von Oberschenkelsarkom, REIMANN endlich melanotisches Sarkom. Da meist bei derartigen Metastasen nicht die ganze Nebenniere zerstört, sondern die peripheren Teile nur verschoben werden und der Tod an der allgemeinen Metastasierung eintritt, ist die Seltenheit der mit Addisonerscheinungen verbundenen Geschwulstmetastasen verständlich.

Einzigartig ist ein Lymphangioendotheliom, das BANNWART beschreibt. Es griff vom Bauchfell auf die Nebennieren über und hatte fast ausschließlich das Mark zerstört, auch den Grenzstrang des Sympathikus eingenommen, aber große Rindenteile unversehrt gelassen. In ihrem Wesen nicht recht erkennbar ist die von LEFÈVRE (nach BITTORF, LEWIN) beschriebene zystische Degeneration der Nebennieren, ähnlich auch die von OSLER, der einen angeborenen Addison bei einem 8 Wochen alten Kind mit zystischer Umwandlung der Nebennieren beschreibt (nach NEUSSER-WIESEL). Unserer Ansicht nach liegt wohl Zystenbildung nach Blutung vor.

Die Zerstörung der Nebenniere ist bei Addisonerkrankung in den Fällen käsiger Tuberkulose oder schwieliger Umwandlung meist eine vollständige. Es gilt als Regel, daß selbst bei nur teilweiser Erhaltung einer Nebenniere keine Addisonerscheinungen auftreten, entsprechend dem Verhalten, das wir für den akuten Nebennierenausfall feststellten. Seltene Fälle von Addison mit einseitiger Nebennierenkrankung sind entweder durch Insuffizienz der erhaltenen Nebenniere gegenüber der Mehrleistung oder durch toxische Beeinflussung (BITTORF) zu erklären.

Letztere Annahme wird durch Verschwinden der Addisonerscheinungen bei Ausheilung der einseitigen Tuberkulose wahrscheinlich gemacht (BITTORF).

Die Frage, ob Zerstörung von Rinden- oder Marksubstanz die Addisonssymptome auslöse, ist viel erörtert und je nach der Zeitströmung verschieden beantwortet worden. WIESEL stellte die Gesamtheit des chromaffinen Systems in den Vordergrund und betrachtete eine Unterentwicklung oder eine Systemerkrankung (NEUSSER) dieses als eine wesentliche Grundlage. In den Nebennieren selbst legte er dementsprechend das Hauptgewicht auf das Mark, bei dessen Zerstörung die Minderwertigkeit des übrigen chromaffinen Gewebes und die Unfähigkeit zu kompensatorischer Hypertrophie ausschlaggebend ist. Dafür bringt WIESEL eine Reihe von Beobachtungen, z. B. vollständiges Fehlen des gesamten chromaffinen Systems bei Zerstörung des Markes durch Tuberkulose, aber teilweiser Erhaltung der Rinde. Hierher gehört auch der Fall von BANNWART. Andererseits stützt sich WIESEL auf BEITZKE, der bei schwerer karzinomatöser Zerstörung der Nebennieren ohne Addison ein wohlerhaltenes chromaffines Gewebe feststellte. Der Rindenzerstörung spricht WIESEL wohl auch eine große Bedeutung zu, die aber in zweiter Linie nach Erkrankung der chromaffinen Teile eintritt. Gegenüber WIESEL hat BITTORF den primären Anteil der Rinde betont, den auch KARAKASCHEFF feststellte. Auch FAHR und REICHE sahen in ihren Fällen die Rinde von den schwieligen Veränderungen

stärker befallen, offenbar auch länger erkrankt, als die Marksubstanz. Entsprechend unserer Erkenntnis von der lebenswichtigen und bedeutungsvollen Rolle der Rinde bei dem akuten Nebennierenausfall hat sich immer mehr die Vorstellung von der Beteiligung an der Addisonerkrankung in den letzten Jahren nach der Rinde verschoben. Aber mit HART ist auf die engen Beziehungen beider Teile und ihre gegenseitige Beeinflussung Nachdruck zu legen, die ein wechselvolles Verhalten bei Erhaltensein des einen oder anderen Teiles wohl erklären kann. LÖFFLER grenzt den Anteil beider Abschnitte dahin ab, daß durch den Markausfall die Adynamie und die Pigmentierung ausgelöst werde, durch die Rindenzerstörung aber die allgemeinen Intoxikationserscheinungen und die Herzschwäche bedingt würden. Doch ist ein solches Schema nicht genügend gestützt.

Gegenüber dieser heutigen Auffassung ist die Sympathikustheorie der Addisonerkrankung ganz zurückgetreten, ADDISON selbst hatte gegenüber den ersten Einwänden gegen seine Lehre die Möglichkeit einer Beteiligung der sympathischen Geflechte zugegeben, später gewann die Ansicht, daß der Sympathikus und seine Ganglien allein die Erkrankung bedingten, immer mehr Anhänger. Ich erwähne nur JÜRGENS, der Atrophie des Splanchnikus durch Aortenaneurysma und sekundäre Atrophie der Nebennieren annahm, auch LEICHTENSTERN, der Verkäsung des Ganglion coeliacum als den ausschlaggebenden Befund betrachtete. Aber derartige erhebliche Befunde an den Ganglien sind Ausnahmen. V. KAHLDEN, ursprünglich Anhänger der Lehre, überzeugte sich selbst von der Unbeständigkeit und Geringfügigkeit der Veränderungen des sympathischen Geflechtes in den meisten Fällen. (Pigmentatrophie der Ganglienzellen, hyaline Degeneration der Gefäße, adventitielle Infiltrate.) Mit der Verbesserung der histologischen Technik und Erfahrung hat diese Erkenntnis immer weitere Verbreitung gefunden. In der Mehrzahl von Addisonerkrankungen ist der Sympathikus und seine Ganglien unversehrt (BITTORF), geringe Veränderungen sind gelegentlich da, auch kommen Tuberkel vor, ebenso Ausfall von Ganglienzellen und Nervenfasern. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß durch den Wegfall des tonisierenden Einflusses der Nebennieren auf den Sympathikus auch degenerative Veränderungen geringfügiger Art erklärt werden können. Schon lange abgelehnt ist die Annahme, daß eine Erkrankung des Rückenmarks die Addisonkrankheit einleitet (v. KAHLDEN).

Nur kurz seien noch die pathologisch-anatomischen Veränderungen der übrigen Körperorgane, bei den an Addisonkrankheit Verstorbenen angeführt. Abgesehen von dem allgemeinen Schwund des Fettgewebes, der bei subakut verlaufenden Fällen natürlich geringer ist, und einer entsprechenden Atrophie der Muskulatur findet man meist eine braune Atrophie des Herzens. Von NEUSSER und WIESEL wird auf häufiges Vorkommen einer engen Aorta und jugendlicher Atherosklerose als Zeichen eines Status hypoplasticus hingewiesen. An der Lunge ist der meist geringe Befund bei den Fällen, die auf Nebennierentuberkulose beruhen, hervorgehoben (s. bei Tuberkulose). Am Gehirn wird Ödem, Anämie und Atrophie, sowie Ödem und Verdickung der Hirnhäute, entsprechend anderen marantischen Erkrankungen angegeben. Der Magen bietet trotz der klinisch hervorstechenden Beteiligung nur geringe Veränderungen, Ekchymosen und hämorrhagische Erosionen. Im Darmkanal ist Pigmentierung der Follikel erwähnt, sofern nicht die Tuberkulose Veränderungen gesetzt hat. Die Leber ist meist nur an der allgemeinen Atrophie beteiligt, wenn nicht durch Amyloid und andere Einflüsse Komplikationen vorkommen, ebenso sind die Nieren atrophisch ohne eigentümliche Veränderungen. Für die allgemeine Anämie besteht keine Grundlage in Veränderungen der blutbildenden Gewebe. Bemerkenswert ist aber die Beobachtung von FOÀ einer Hämochromatose bei Nebennierenatrophie, auch ein Fall von MASSONG mit Bronzediabetes. WILLBRAND und BITTORF hatten in je einem Fall den gleichen Befund. Da aber in anderen Fällen von Hämochromatose, wie wir selbst feststellten, die Nebenniere außer Pigmentspeicherung (s. S. 982) unbeteiligt ist, läßt sich wohl nur an ein gelegentliches Zusammentreffen oder an die Einwirkung einer gemeinsamen Schädlichkeit auf die Nebennieren und die Blut bildenden bzw. abbauenden Organe denken (BITTORF).

Eine grundsätzlichere Bedeutung wird der häufigen Hyperplasie des lymphatischen Apparates beigemessen. Sie betrifft die peripheren und inneren Lymphknoten, die Follikel des Magendarmkanals, einschließlich des Rachens, und die Milzfollikel. Besonders haben WIESEL und HEDINGER den Status lymphaticus als eine regelmäßige Begleiterscheinung angesehen. In einigen Fällen besteht auch eine Thymuspersistenz oder Thymusvergrößerung, die auch HART hervorhebt. Der Befund wird, wie oben bemerkt, von NEUSSER und WIESEL im Sinne einer Konstitutionsanomalie gedeutet, die erfahrungsgemäß einer Hypoplasie des chromaffinen Systems gegenübersteht, und zwar übergeordnet ist. Der Status lymphaticus bzw. thymicolymphaticus bildet somit nach dieser Auffassung eine Vorbedingung für die Addison'sche Krankheit. Nachdem sich die Ansichten über den Status lymphaticus in den letzten Jahren verschoben haben, wäre nachzuprüfen, ob nicht durch den Ausfall der Nebennierenfunktion die Schwellung der lymphatischen Apparate ausgelöst werden könnte: so nimmt auch KAHN bei Untergang der Nebenniere den Wegfall einer Hemmung für den Thymus an, so daß sie hypertrophisch wird und dadurch eine Summation der blutdruckherabsetzenden Einflüsse entsteht. Nach HART müßte sich dies durch die verschiedene Beteiligung von Mark und Rinde des Thymus nachweisen lassen, die in den Beschreibungen nicht berücksichtigt ist. Die Atrophie der Geschlechtsorgane, Hoden und Ovarien ist nach der heutigen Auffassung eine Folge des Nebennierenausfalls, nicht die Teilerscheinung einer schon voraufgehenden Hypoplasie. Nach BITTORF können Störungen der Menstruation schon als Frühsymptome der Addisonkrankheit auftreten (s. S. 1017).

Hier ist auf die Hypothese hinzuweisen, daß Störungen des Kalkstoffwechsels mit mangelhafter Nebennierenfunktion zusammenhängen. STÖLTZNER beobachtete bei rachitischen Kindern eine Unterentwicklung der Nebennieren mit fehlender Chromierbarkeit; er stellte auch bei Meerschweinchen nach Nebennierenexstirpation mangelhaften Knochenanbau (osteoides Gewebe in den Rippenkernen) fest, ähnlich NOWAK bei nebennierenlosen Ratten. Adrenalinbehandlung rachitischer Kinder hatte nach ihm glänzende Erfolge. Ebenso bringt BOSSI die Osteomalazie mit Nebenniereninsuffizienz in Verbindung, auch bekämpfte er sie mit Adrenalinbehandlung. Die anatomischen Befunde sind in diesen Beobachtungen nicht genügend gesichert, auch fehlen Bestätigungen der Angaben. Bei dem Ineinandergreifen innersekretorischer Störungen, wie vorstehend ausgeführt, müssen auch therapeutische Erfolge vorsichtig bewertet werden.

3. Folgen gesteigerter Nebennierentätigkeit.

Erscheinungen, die auf eine erhöhte Tätigkeit der Nebennieren zu beziehen sind, wurden vorwiegend durch experimentelle Untersuchungen kennen gelernt und haben dann zum Vergleich mit gewissen Befunden der menschlichen Pathologie geführt. Hauptsächlich sind es Einwirkungen von Extrakten der gesamten Nebenniere oder des reinen Adrenalins, die erforscht sind, während unsere Kenntnisse von gesteigerten Rindenwirkungen sehr viel geringer sind.

Einspritzung von Nebennierenextrakten, auch Verfütterung von Nebennieren (LUCKSCH) ruft Erscheinungen hervor, die ganz mit der Einwirkung des Adrenalins zusammenfallen, sie gipfeln im akuten Adrenalintod.

Die Empfindlichkeit der Tierarten gegenüber Adrenalin wechselt sehr, aber auch innerhalb der gleichen Art gibt es große Schwankungen. Für Kaninchen und Meerschweinchen wird 0,1—0,2 mg auf das Kilogramm Körpergewicht als tödliche Dosis angegeben, bei Hunden ist sie etwas höher, mehr noch bei Katzen (s. BAYER). Die subkutane Dosis ist 3—6 mal höher als die intravenöse. Ebenso sind die Erscheinungen nach tödlicher Gabe sehr mannigfaltige und wechselnde. Bei Kaninchen, Hunden und Katzen werden im ganzen übereinstimmend folgende wichtigste Symptome angegeben: klonische Krämpfe, beschleunigte Atmung und Atmungsstillstand, Erbrechen und blutige Diarrhoe; bei Katzen tritt Pupillenerweiterung und Koma ein. Die Organe der Tiere nach Adrenalinvergiftung zeigen Hyperämie und Ödem der Lunge, blutig-seröse Transsudate, Blutungen in die serösen

Häute, auch in viele Organe, häufig bestehen auch Blutungen in den Nebennieren und in der Hypophyse. Mikroskopisch lassen sich Blutungen und Nekrosen in der Leber und Niere erkennen. Am Herzen haben wir übereinstimmend mit anderen Untersuchern auch kleine Nekrosen gesehen, die bei etwas längerem Verlauf zu Herzschwelen führen. Auch im Pankreas sind bei hohen Dosen Nekrosen beschrieben. Am Zentralnervensystem lassen sich erst bei fortgesetzten Gaben Veränderungen nachweisen, sie bestehen in Schrumpfung der Ganglienzellen (SHIMA), Degenerationen im Rückenmark, besonders der Hinterstränge (KÜLBS); auch in den sympathischen Ganglien fand HEDINGER Vakuolisierung, Schrumpfung und färberische Veränderung der Zellen. Auf die blutbildenden Organe üben toxische Adrenalingaben gleichfalls eine starke Wirkung aus, die in einer Ausschwemmung der Leukozyten und Knochenmarkszellen, aber auch in einer Resorption untergegangener roter Blutkörperchen bestehen (FOÄ); vielfach wird auch eine Ausschwemmung von Lymphozyten festgestellt. Unter den Stoffwechselstörungen, die eine toxische Adrenalingabe begleiten, sei nur die Glykosurie erwähnt, die oben besprochen ist.

Bei Menschen sind auf gesteigerte Adrenalinwirkung plötzliche Todesfälle bezogen worden. So sah HELLY nach leichter analer Operation den Tod bei einem Fall mit apfelgroßem Nebennierentumor eintreten, der zu einer gesteigerten Adrenalinausschwemmung Anlaß gab, wie eine bestehende Glykosurie bewies. Ebenso ist eine Beobachtung KOLLISKOS von NEUSSER und WIESEL erwähnt, wo im Anschluß an eine Zahnextraktion unter Kokain der Tod erfolgte und sich ebenfalls ein chromaffiner Tumor fand; hierbei könnte eine Summation der Kokainwirkung zur bestehenden Adrenalinämie mitgespielt haben. NEUSSER beschreibt weiter als akuten Tod durch Überfunktion der Nebennieren zwei Fälle von Hirnblutung, bei denen sich keine Veränderungen der Niere und der Gefäße fanden, einmal aber eine „karzinomatös degenerierte Nebenniere“. Auch führt er einen ähnlichen Fall von FRAENKEL an, der Hypertonie, Herzhypertrophie, Retinitis albuminurica, aber keine Ödeme bot und in plötzlichem Kollaps starb. Die Obduktion ergab eine Geschwulst der Nebenniere (Angiosarkom), Blutungen in die Darmschleimhaut, im Herzen, sowie in der Wand der Arteria pulmonalis. Die Deutung dieser Fälle scheint nicht ganz klar, aber noch zweifelhafter ist der Fall von MATERNA, der bei einem drei Tage alten plötzlich verstorbenen Säugling große Hämatome der Nebennieren fand und in der Leber mit der EHRMANNschen und VULPIANSchen Reaktion reichlich Adrenalin nachweisen konnte. Er glaubt an eine Adrenalinausschwemmung aus der hämorrhagisch zerstörten Nebenniere, GOLDZIEHER an eine Nebennierenzerstörung infolge toxischer Adrenalinwirkung. Es hat sich aber doch wohl um eine Geburtsblutung in der Nebenniere gehandelt und um einen Ausfall der Gesamtfunktion, bei der die ungewöhnliche Adrenalinanhäufung allerdings einer Erklärung bedürfte.

Auf die Folgen einer chronischen Steigerung der Adrenalinwirkung wurde die Aufmerksamkeit zuerst durch die Untersuchungen von JOSUÉ gelenkt, der bei Kaninchen durch Adrenalininjektion schwere Arterienveränderungen erhielt und daraufhin die menschliche Atherosklerose mit einer gesteigerten Adrenalinwirkung (Hyperepinephrie) erklären wollte.

Diese Versuche sind in mannigfaltiger Weise (ERB, B. FISCHER, ZIEGLER u. a.) nachgeprüft worden, sie sind bei der Entstehung der Atherosklerose (Bd. II, S. 712 d. Handb.) ausführlich besprochen. Es genügt daher der Hinweis, daß die Gefäßveränderungen vorwiegend in einer fleckweisen Medianekrose bestehen, die dann zu Verkalkungen führt, aber nicht in Höckerbildungen der Intima mit Lipoidablagerung; sie stimmen also nicht mit der Atherosklerose überein. Sie werden heute nicht mehr mit einer Blutdrucksteigerung durch Adrenalin, sondern mit einer toxischen Einwirkung auf die Gefäßwand erklärt, da sie auch bei Verhinderung der Blutdruckerhöhung zustande kommen. Aber Vereinigung von Adrenalininjektion mit Cholesterinfütterung führt zu einer raschen und ausgebreiteten Entstehung von herdförmigen Intimaverdickungen mit Lipoidablagerung, wie sie durch Cholesterin allein wohl auch, aber erst nach längerer Dauer und geringerer Ausbreitung auftreten (ANTTSCHKOW, HUECK). Mit diesen Erfahrungen stehen die schon besprochenen Versuche von SCHMIDTMANN in Einklang, die eine Verstärkung und Verlängerung der Adrenalinwirkung durch Cholesterin erzielte.

Befunde bei Menschen, die der Adrenalinnekrose der Gefäßwand gleichen, sind von HARLOW, BROOKS und KAPLAN (nach BAYER) bei einer Frau berichtet, die monatelang mit Adrenalininjektionen behandelt wurde. Die Theorie JOSUÉ's wird aber für die reine Atherosklerose abgelehnt. Es gibt allerdings Beobachtungen, die eine Atherosklerose auf dem Boden einer Überfunktion der Nebennieren nahelegen, z. B. sah NEUSSER zwei Fälle von Atherosklerose und Hirnblutung, bei denen chromaffine Tumoren bestanden, und WIESEL beschreibt eine Atherosklerose bei einem zweijährigen Kind, das ebenfalls einen gleichartigen Tumor hatte. Zuletzt haben noch BIEBL und WICHELS über einen ganz gleichen Fall berichtet, wo bei Paragangliom beider Nebennieren eine hohe Hypertonie und ausgebreitete Atherosklerose in verhältnismäßig frühem Alter von 36 Jahren gefunden wurde. Als ein weiteres Zeichen gesteigerter Adrenalinwirkung war hier noch ein Diabetes vorhanden. Allerdings ist nicht sicher, ob der pathologische Einfluß dieser Tumoren mit einer reinen Adrenalinämie übereinstimmte und nur mit einer solchen zu erklären ist. Aber derartige Befunde sind überhaupt Ausnahmen. Bei vielen Fällen von chromaffinen Neubildungen ist keine Atherosklerose festgestellt worden trotz reichlichen Adrenalinhalt der Geschwülste (HEDINGER, WEGELIN). Andererseits ist der Befund eines erhöhten Adrenalinhalt der Nebennieren bei gewöhnlicher Atherosklerose umstritten. SCHUR und WIESEL, NOWICKI, auch GOLDZIEHER haben einen solchen angenommen, aber INGIER und SCHMORL fanden nur einen geringen Adrenalinhalt der Nebenniere bei Atherosklerose und auch BITTORF u. a. konnten sich von einer regelmäßigen Steigerung des Adrenalins nicht überzeugen. Die bei Atherosklerose aber regelmäßige, wenn auch in wechselndem Grade anzutreffende Lipoidspeicherung der Rinde steht, wie wir sahen, nicht in einem einfachen Verhältnis zur Adrenalinbildung und deutet auf verwickeltere Beziehungen der Gefäßveränderungen und der Nebennieren.

Eine erhöhte Funktion der Nebennieren ist von SCHUR und WIESEL auch als Ursache der Blutdrucksteigerung (Hypertonie) mit Herzhypertrophie bei genuiner oder sekundärer Schrumpfniere angesehen worden. Diese Frage hat eine außerordentlich reichhaltige Literatur ausgelöst, die hier nicht besprochen werden kann. Die Ergebnisse lauten sehr widersprechend. Die Befunde von Nebennieren bei Hypertonie und Nierenerkrankungen ergeben regelmäßig einen Lipoidreichtum der Rinde, auch häufige akzessorische Rindenknötchen (Adenome), ebenso relativ hohen Adrenalinhalt, doch keine so ausgesprochenen Veränderungen, daß in ihrer Funktion das Bestimmende der gesamten Körperschädigung erblickt werden kann. Die früher aufgestellte Annahme, daß bei Schrumpfniere ein erhöhter kollateraler Blutzufuß zur Nebenniere die gesteigerte Funktion und dadurch wiederum die Hypertonie auslöse, ist von BEITZKE endgültig widerlegt worden. Die zweifellos häufige oder fast regelmäßige Erhöhung des Adrenalins in der Nebenniere ist ebenso wie die Lipoidspeicherung und Hypertrophie der Rinde bei diesen Erkrankungen nur als eine Teilerscheinung anzusehen, deren Rolle in dem Krankheitszusammenhang noch als ungeklärt bezeichnet werden muß.

Als Anzeichen einer übermäßigen Adrenalinbildung ist Diabetes bei chromaffinen Tumoren bereits erwähnt worden, entsprechend der Glykosurie bei experimenteller Adrenalineinspritzung (BIEBL und WICHELS). Auch hier sind die Zusammenhänge, wie schon oben dargelegt, verwickelt. Die Deutung des Pankreasdiabetes als Folge einer gesteigerten Adrenalinwirkung nach Wegfall der antagonistischen Pankreasfunktion ist ebenfalls nicht über den Stand einer Hypothese hinausgekommen und nicht durch morphologische Befunde an den Nebennieren gesichert (BAYER).

Folgen einer gesteigerten Rindentätigkeit sind noch weniger durch sichere experimentelle Beobachtungen und anatomische Befunde festgestellt. Wir haben gesehen, daß der Lipoidgehalt der Rinde von dem allgemeinen Lipoidspiegel des Blutes weitgehend abhängt, so daß eine Erhöhung keine primäre Funktion der Rinde darstellt. Steigerungen des Blutlipoids können durch Ausfall der Nebennieren ausgelöst werden (LANDAU und STERNBERG), aber wieweit Steigerungen der Nebennierentätigkeit auf den Lipoidstoffwechsel einwirken, ist nicht bekannt. Die experimentelle Erzeugung von Atherosklerose durch Cholesterinfütterung läßt in der Nebennierenspeicherung nur eine Teilerscheinung der Cholesterinämie, keinen führenden Vorgang erkennen (s. S. 997).

Nur Beziehungen von Nebennierenhypertrophie und Rindentumoren zu anderen inkretorischen Organen und zu Änderungen der körperlichen Entwicklung legen den Einfluß von einer überschüssigen Rindenfunktion nahe, der aber in seinem Wesen dunkel ist.

c) Wechselwirkungen zwischen Nebenniere und anderen inkretorischen Organen.

Wechselwirkungen der inkretorischen Drüsen und dadurch bedingte Beeinflussung gewisser Funktionen des Organismus sind heute der Gegenstand eingehender Forschung. In den vorhergehenden Abschnitten ist schon vielfach auf Beziehungen der Nebennieren zu anderen Organen hingewiesen, aber es sind darüber hinaus gegenseitige Beeinflussungen bekannt, die kurz zusammengestellt werden müssen. Man hat diese Beziehungen in ein bestimmtes Verhältnis der gegenseitigen Förderung oder Hemmung zu bringen versucht, die sich funktionell und morphologisch ausdrücken (FALTA), aber es ist fraglich, ob wir schon soweit sind. Besonders ist es die Beziehung der Nebennieren zum Sympathikustonus, die dem Einfluß anderer inkretorischer Drüsen auf den Tonus des autonomen Nervensystems gegenübergestellt wird (BIEDL). Aber wir haben bereits darauf hingewiesen, daß die Regelung des Sympathikustonus nur einen Teil der Nebennierenfunktion bildet. Auf der anderen Seite ist es die Rinde und ihre Beziehungen zum Cholesterinstoffwechsel, die bestimmte Wechselwirkungen erkennen läßt.

1. Beziehungen zwischen Nebennieren, Pankreas und Leber.

Auf die Beeinflussung der Leber- und Pankreasfunktion durch Adrenalin ist bereits hingewiesen worden; sie macht sich besonders auf den Zuckerstoffwechsel geltend. Störungen der Leberfunktion führen zu Änderungen des Adrenalinhaushaltes; so ist bei den Anzeichen einer Leberinsuffizienz eine Hyperadrenalinämie beobachtet (GOLDZIEHER). Ein ausgesprochener Antagonismus wird aber zwischen Pankreas und Nebenniere angenommen. Nach EPPINGER, FALTA und RUDINGER übt das Adrenalin einen hemmenden Einfluß auf das Pankreas aus. Ausfall des Pankreas hat eine Hyperfunktion der Nebennieren zur Folge, so daß die dabei entstehende Glykosurie von den Nebennieren abzuleiten ist. Pankreasextrakt vermag eine Adrenalinglykosurie zu verhindern, andererseits hebt Unterbindung der Nebennierenvenen einen Pankreasdiabetes auf (ZUELZER). Nach MOSKATI hat Pankreasexstirpation bei Hunden, mit der Glykosurie verbunden ist, eine Erhöhung des Nebennierengewichtes und ihres Adrenalinhaltens zur Folge. Unterbindung des Ductus pankreat. führt zur Hypertrophie der Nebennierenrinde (TOKUMITSU). Diese experimentellen Ergebnisse, zu denen noch einige andere kommen, weisen auf die Möglichkeit einer Beziehung von Atherosklerose, bei der sich eine Hyper-

trophie und Lipoidspeicherung der Nebennierenrinde findet, zu einem gleichzeitigen Diabetes hin (s. GOLDZIEHER). LÉPINES beschreibt Diabetes verbunden mit Geschwulst der Nebenniere, ebenso BIEBL und WICHELS.

2. Beziehungen zu Schilddrüse und Hypophyse.

Hier bestehen eine Reihe von experimentellen Erfahrungen, die auf eine gleichgerichtete und fördernde Wirksamkeit hinweisen. Entfernung der Schilddrüse hat ein Sinken des Blutdrucks zur Folge und Blutdrucksteigerung durch Adrenalin bleibt aus; ferner tritt nach Schilddrüsenentfernung durch Adrenalin keine Glykosurie ein (PICK und PINELES), selbst nicht bei Rohrzuckergabe (EPPINGER und FALTA). Bei Verfütterung von Schilddrüse tritt nach einigen (s. ASCHOFF) eine Hypertrophie der Nebennierenrinde ein, zugleich auch Verminderung der Lipoide der Rinde. Nach CRAMER kommen aber auch Veränderungen der Rindenzellen wie bei Kälteeinwirkung und Infektion zustande, was auf eine Überlastung der Rinde deuten würde (s. PFEIFFER). PIGHINI und DE PAOLI sahen nach Schilddrüsenfütterung den Cholesteringehalt der Nebenniere erniedrigt, aber doch die Menge der doppeltbrechenden Substanzen noch beträchtlich, so daß die Verminderung nur durch Vergrößerung der Drüsenmasse erklärbar ist. Im Anfang der Vergrößerung wird zunächst mehr Adrenalin gebildet, während später eine Erschöpfung und Atrophie eintritt. Thyreoidektomie führt nach GLEY zur Vermehrung der Lipoide. Durch Fütterung mit Nebennierenrinde wird eine Vermehrung des Jodgehaltes der Schilddrüse hervorgerufen (ROGERS); TOKUMITSU fand bei Nekrose der Nebenniere, die sich bei Krebsmäusen einstellte, eine Vergrößerung der Schilddrüse.

GOLDZIEHER stellte bei Schilddrüsenmangel eine gleichzeitige Atrophie der Nebennieren fest. Bei Hyperthyreoidismus, der Basedowkrankheit, ist eine Vermehrung des Adrenalingehaltes beschrieben, auch soll das Serum Basedowkranker eine erhöhte mydriatische Wirkung zeigen (GOLDZIEHER). Übereinstimmend damit findet PETTAVEL bei Basedow eine Hyperplasie des chromaffinen Systems mit auffallend großen Kernen der Markzellen der Nebennieren. Nach HERRING soll bei Hyperthyreoidismus Größe und Gewicht der Nebennieren steigen. Da man bei Basedow auch eine Herzhypertrophie und Atherosklerose findet, so möchte GOLDZIEHER auch dies im Sinne einer gemeinsamen Erhöhung des Sympathikustonus deuten.

FRIEDMANN aber stellte bei Basedowkrankheit eine Hypofunktion der Nebennierenrinde fest (nach ASCHOFF). In diesem Zusammenhang ist die bei Basedow meist bestehende Thymushyperplasie bemerkenswert. DUBOIS weist auf häufige ausgedehnte lymphatische Herde mit Keimzentren in der Schilddrüse bei Addisonkrankheit hin; sie sind entweder Teilerscheinungen des Status lymphaticus oder Reizwirkungen nach Ausfall der Nebennierenfunktion.

Eine Beziehung der Epithelkörperchen (Gland. parathyreoid.) zu den Nebennieren ist zweifelhaft. BIEDL nimmt einen hemmenden Einfluß auf Adrenalinwirkung an, ebenso umgekehrt. Morphologische Veränderungen sind nicht bekannt. Die Hypophyse müßte bei ihrem bekannten gleichsinnigen Verhältnis zur Schilddrüse auch in bezug auf die Nebennieren ein gleiches Verhalten darbieten. Hiermit stimmt nur die Nebennierenatrophie bei Aenzephalie überein (LANDAU, MEYER), die auf Ausfall der Hypophyse bezogen wird (s. oben). Bei Akromegalie ist von den Nebennieren nur eine gleichmäßige Hypertrophie als Teilerscheinung der gesamten Vergrößerung von Organen (B. FISCHER) bekannt. LONG und GRAY beschreiben eine Akromegalie ohne Hypophysentumor mit Hypernephrom der Nebennieren. Experimentell fanden ASKOLI und LEGNANI bei Hypophysenexstirpation Blutungen in der Nebennierenrinde und gröbere Lipoidtröpfchen.

3. Beziehungen zum Thymus und lymphatischen System.

Bei Besprechung der Addisonkrankheit ist bereits die häufige Beteiligung einer Thymusvergrößerung und eines Status lymphaticus bei Nebennieren-

atrophie oder krankhaftem Untergang der Nebennieren behandelt worden. Nach NÉUSSER und WIESEL ist mit dem Status thymolymphaticus eine Hypoplasie des chromaffinen Systems im Sinne einer hypoplastischen Konstitution verbunden. Doch muß nach HEDINGER der Anteil des Thymus und des lymphatischen Systems schärfer unterschieden werden. Bei Status thymicus findet er eine reichliche Entwicklung des phäochromen Gewebes, bei Status lymphaticus dagegen eine Verminderung. Da sich im Thymus Cholin nachweisen läßt, so besteht darin zwischen ihm und dem Adrenalin ein Antagonismus, wie zwischen Nebennierenrinde und Mark. Plötzliche Todesfälle bei Status thymicus infolge Narkose möchte GOLDZIEHER auf eine erhöhte Reizung der hyperplastischen phäochromen Zellen und Adrenalinvergiftung beziehen, Narkosetodesfälle bei Status lymphaticus aber auf eine Erschöpfung der Adrenalinbildung im unterentwickelten Nebennierenmark. Ebenso erklärt er auch die Empfindlichkeit der Lymphatiker gegenüber Infektionskrankheiten. Ich möchte aber auch hier die Bemerkung einfügen, daß diese Beziehungen noch weiterer Untersuchung bedürfen, da nicht immer ersichtlich ist, ob eine Hyperplasie des Thymus und des lymphatischen Systems eine primäre Erscheinung ist, der sich die Nebenniere unterordnet. Wie die Geschlechtsdrüsen noch in diese Wechselwirkung eintreten, wird noch zu besprechen sein.

HORNOWSKI stellte beim Neugeborenen fest, daß ein Überwiegen der epithelialen Elemente des Thymus mit einer Hemmung der Nebennierenentwicklung verbunden ist, dagegen ein Vorwiegen der lymphatischen Elemente eine normale Entwicklung der Nebennieren bietet. Nebennierenexstirpation bei Ratten dagegen führt bei überlebendem Tiere eine Steigerung des Thymusgewichtes um 12–85% herbei (JAFFÉ), ja eine Regeneration schon zurückgebildeten Thymus bei alten Ratten. ADLER fand bei Injektion von Thymusextrakt eine Vermehrung des Blutadrenalins als reaktive Wirkung gegen den hypotonisierenden Einfluß des Thymus, einige Male auch Glykosurie. Die Veränderungen der Nebennieren sind aber nicht einwandfrei beschrieben.

4. Die Nebennieren und Geschlechtsdrüsen.

Besonders eingehend sind die Wechselwirkungen zwischen Nebennieren und Geschlechtsorganen untersucht, die sowohl im Experiment wie auch nach Erfahrungen der menschlichen Pathologie sehr mannigfaltig sind.

Nach NOVÁKS Untersuchungen an Ratten bleibt bei Entfernung der Nebennieren die Geschlechtsentwicklung deutlich zurück. Hoden, Samenbläschen und Prostata sind kleiner, auch besteht Verminderung oder vollständiger Mangel der Spermatozoen; bei weiblichen Tieren ließ sich eine mangelhafte Follikelreifung beobachten. LEUPOLD stellte ebenso bei Katern durch Nebennierenausschaltung eine bis zur völligen Zerstörung gehende Degeneration der Samenepithelien fest. Auch bei Saponinvergiftung zeigen die Lipoide der Nebennierenrinde und der Zwischenzellen des Hodens, besonders das Cholesterin einen parallelen Schwund, der jedoch in den Nebennieren nicht so weit geht. Bei Maulwürfen fällt ein hoher Cholesterin-gehalt der Nebennieren mit der Spermiogenese in der Brunst zusammen, bei sinkender Cholesterinmenge tritt Atrophie des Hodens ein, zugleich Lipoidspeicherung in den Zwischenzellen; dies geschieht unabhängig von der Ernährung. Durch Kastration wird bei weißen Mäusen besonders eine Verbreiterung der Rinde und Vordringen der Retikularis gegen das Mark erzeugt (ALTENBURGER).

Ganz entsprechende Beziehungen wies LEUPOLD durch Wägungen und mikroskopische Untersuchungen an menschlichen Nebennieren und Hoden nach. Es besteht ein ständiges Größenverhältnis beider, bei normalem Gewichtsverhältnis findet sich zugleich eine gute Entwicklung des Parenchyms. Auch zeigen die Lipoide eine nicht nur nach Menge, sondern auch nach Beschaffenheit weitgehende Übereinstimmung, doch sind die Cholesterine im Hoden etwas weniger. Ähnliches Verhalten sah JAFFÉ bei Kaninchen. Entspricht das Gewichtsverhältnis nicht dem Durchschnitt, so liegt entweder eine Atrophie der Hoden infolge chronischer Krankheit vor, oder eine Hypoplasie, die unter Umständen mit einer Hypoplasie der Nebennieren bei Persistenz

des Thymus verbunden ist. Einflüsse der Thymusdrüse sind also dem Einfluß der Nebennieren auf die Entwicklung des Hodens übergeordnet. In gleicher Weise hat auch LANDAU einen Parallelismus von Nebennieren und Geschlechtsorganen angenommen, der vorwiegend in dem Verhältnis der Rinde und ihrer Lipoide zu dem Lipoidgehalt der Zwischenzellen und des Corpus luteum zum Ausdruck kommt. Da die Nebennieren der Frau an der wechselnden funktionellen Einstellung der Geschlechtsdrüsen teilnehmen, und dadurch in ihrer Ausbildung beeinflußt werden, z. B. in der Gravidität eine Hypertrophie und erhöhte Lipoidspeicherung zeigen, so möchte sie KOLMER geradezu den sekundären Geschlechtsmerkmalen zurechnen. In der Schwangerschaft kommt es zu einer Verbreiterung der Faszikulata (LANDAU, KOLDE), die Retikularis erfährt erst ihre volle Ausbildung, im Klimakterium bildet sich die Faszikulata zurück, bei Kastration erfährt sie eine Verbreiterung, die als vikariierende Hypertrophie angesehen werden könnte. Nach OLLINTSCHITZ haben Ovarial- und Nebennierenextrakte die gleiche Wirkung.

Von pathologischen Verhältnissen, die eine Beziehung von Nebennieren und Geschlechtsdrüsen erkennen lassen, haben wir bereits die Addisonkrankheit erwähnt. Bei ihr ist eine Atrophie von Hoden und Ovarien die Regel (BITTORF, MATHIAS), die als Frühsymptom in Erscheinung treten kann. KARAKASCHEFF beschreibt bei sehr chronisch verlaufendem Addison einer 39jährigen Frau Atrophie der Keimdrüse mit Erscheinungen von Späteunuchoidismus. Aber auch ohne Addison gibt GOLDZIEHER bei Unterentwicklung des phäochromen Systems eine Hypoplasie der Geschlechtsorgane an, teilweise mit Änderung der sekundären Geschlechtscharaktere. Auch Infantilismus wird von ihm verbunden mit Nebennierenhypoplasie erwähnt, einmal mit Osteomalazie. Ebenso gibt ANTON Infantilismus an. Nach MÜNZER und POLLAK finden sich bei Schizophrenie vielfache Störungen innersekretorischer Drüsen, darunter auch Veränderungen der Nebennieren, z. B. mehrfache Rindenadenome.

Zahlreich und besonders bedeutungsvoll sind die Beobachtungen eines Einflusses von hypertrophischen und geschwulstartigen Veränderungen der Nebennieren auf die Geschlechtsentwicklung, über die viele eingehende Bearbeitungen vorliegen (MARCHAND, NEUGEBAUER, BENDA, PICK, HALBAN, MATHIAS, H. SCHMIDT, SCHNEIDER, BRUTSCHI, VAN DAM). Man spricht von dem suprarenal-genitalen Syndrom (KRAUS), das in drei Stufen eingeteilt wird: Vermännlichung weiblicher Wesen, Verweiblichung des Mannes und gleichgeschlechtliche Frühreife (MATHIAS).

Wenn wir den Zusammenstellungen von SCHNEIDER und H. SCHMIDT folgen, kommen wir zu folgenden Gruppen:

1. Frühreife mit gleich- oder andersgeschlechtlichem Charakter.
2. Pseudohermaphroditismus des kindlichen Alters und von Erwachsenen.
3. Heterosexuelle Umstimmung nach der Geschlechtsreife.

Die Frühreife gelangt meist im ersten Jahrzehnt zur vollen Entwicklung und wird durch bösartige Nebennierengeschwülste (Hypernephrome) hervorgerufen. Hierher gehört der von LINSER beschriebene, von DIETRICH in diese Gruppe eingeordnete Fall eines fünfjährigen Knaben (s. S. 1038) und ein Fall von ADAMS. Die anderen Fälle der Literatur betreffen weibliche Personen, z. B. der Fall von SCABELL. Für die Frühreife wird die Einwirkung der pathologischen Nebenniere als bestimmend angenommen, nicht aber für eine Veränderung des Geschlechtscharakters, die hierbei mehr oder weniger angedeutet sein kann. In solchen Fällen ist eine fehlerhafte Anlage des Gesamtorganismus vorauszusetzen. Bei geschlechtlicher Frühreife wird eine Rückbildung des Thymus beobachtet.

Die Fälle von Pseudohermaphroditismus betreffen meist weibliche Kinder in den ersten Lebensmonaten. Hierbei sind die Nebennieren doppel­seitig vergrößert, zum Teil erheblich, und zwar vorwiegend durch Hyperplasie der Rinde; daneben besteht eine Atrophie der Ovarien. In einem Falle von MARCHAND war eine akzessorische Nebenniere von Hodengröße vorhanden. Aber auch unter erwachsenen Pseudohermaphroditen, die unvollkommene Ausbildung der Ovarien und inneren Genitalien und mangelhafte Annäherung der sekundären Merkmale an den männlichen Charakter zeigen, sind Rindenhyperplasien der Nebennieren, auch Tumoren beobachtet (SPEHLMANN, WERE­SCHINSKI). Jedoch geht die Annahme FIBIGERS, daß stets die Nebennieren bei Pseudohermaphroditen verändert sind, zu weit (SCHMIDT). SCABELL, der eine sorgfältige Zusammenstellung der Beobachtungen aus der Literatur bringt, erwähnt das Vorkommen von Pseudohermaphroditismus und Nebennierenhyperplasie bei Geschwistern. Seiner Auffassung, daß eine Störung der Neben­nierenentwicklung mit morphogenetischer Wirkung vorliege, vermögen wir uns nicht anzuschließen. Die Rolle der Nebennieren ist vielmehr nicht als eine bestimmende anzusehen, sondern ihre Vergrößerung kann als der gleichwertige Ausdruck einer allgemeinen Entwicklungsstörung des Körpers und Folge der Unterentwicklung der Geschlechtsorgane betrachtet werden (SCHMIDT). Damit wird auch die Einteilung SCABELLS in einen angeborenen suprarenalen Hypergenitalismus (einfache Hypertrophie) und erworbenen (durch Tumoren) hin­fällig.

KRABBE hat hierzu eine kühne Hypothese aufgestellt, daß bei der Bildung der Ge­schlechtsanlage der männliche Teil des ursprünglich zwitterigen Eierstockes in die Neben­niere aufgenommen wurde und sich dort zu einem Teil der Rinde entwickelt habe; so deutet er auch die vergrößerten akzessorischen Nebennieren in dem Falle MARCHANDS als fehler­hafte Hodenanlage (SPEHLMANN). Irgendwelche morphologische Anhaltspunkte gibt es aber für diese Annahme nicht. Daß aber äußerliches Scheinzwittertum auch mit mangel­hafter Entwicklung der Nebenniere verbunden sein kann, lehrt der Fall KLAPPROTH. Es bestanden bei eunuchoiden Körperverhältnissen eine Hypospadie und Hypoplasie der Hoden, daneben eine Atrophie der Nebenniere. KLAPPROTH sieht die Hypoplasie der Neben­niere als ausschlaggebend dafür an, daß die Impulse für die Reifung der ebenfalls unter­entwickelten Hoden ausblieben.

Die heterosexuelle Umstimmung nach der Geschlechtsreife ist ebenfalls vorwiegend bei weiblichen Personen beobachtet. Auch hierbei sind Rinden­hyperplasien oder Nebennierentumoren gefunden worden, aber sie können später, sogar 15 Jahre nach Änderung des Geschlechtscharakters (PICK) in Er­scheinung treten. Daraus folgt, daß die Nebennieren, wie schon oben bemerkt, nicht für die Umstimmung ausschlaggebend sind, sondern ihre Vergrößerung oder geschwulstmäßige Umwandlung eine Teilerscheinung der gesamten Körper­veränderung darstellt (SCHMIDT). ACHARD führt andererseits den Bartwuchs von Frauen (Hirsutismus) auf Nebenniereneinwirkung zurück, da er ihn mit Glykosurie verbunden fand.

VII. Die Nebennieren bei infektiös-toxischen Schädigungen.

Veränderungen der Nebennieren bei Infektionskrankheiten sind schon lange bekannt. Bereits VIRCHOW erwähnt akute hämorrhagische Entzündungen, die wohl hierher gehören. BEITZKE führt als bekannte Begleiterscheinungen bei Diphtherie, Tetanus, Milzbrand, Pneumonie, Sepsis eine Reihe von Befunden an wie entzündliches Ödem, fleckweise Infiltration, vermehrte Granula der Rin­denzellen, herdförmige Degeneration und Nekrosen. Er betrachtet diese nicht nur, wie es bis dahin wohl meist geschah, als bloße Teilerscheinungen einer all­gemeinen Körperschädigung, sondern er vermutet eine besondere Rolle der

Nebennieren bei diesen Erkrankungen, zumal die Nebennieren auffallend reichlich die Erreger enthalten, wie SIMMONDS Kokkenembolien bei Sepsis und DA COSTA Negrikörperchen bei Lyssa feststellte. NEUSSER und WIESEL erwähnen außer trüber Schwellung, Hyperämie und Blutungen, Veränderungen, die sie als akut-entzündliche Prozesse ansehen und stimmen BEITZKE in der besonderen Einschätzung dieser zu. Vor allem hat GOLDZIEHER die infektiösen Veränderungen in ein System zu bringen versucht. Ihm schlossen sich die Untersuchungen von THOMAS an kindlichen Nebennieren an, noch bevor die Lipoide der Rinde der Forschung über die Nebenniere neue Richtung wiesen. LÖSCHKE hat in seinen Leitern nur auszugsweise veröffentlichten Untersuchungen zuerst dem Lipoidgehalt der Rinde neben dem Adrenalin des Markes größere Beachtung geschenkt, worauf dann KAWAMURA, sowie ALBRECHT und WELTMANN die Rinde in den Vordergrund stellten. Den pathologisch-anatomischen Befunden bei menschlichen Infektionskrankheiten gehen experimentelle Beobachtungen parallel, die mit der Feststellung der hämorrhagischen Zerstörung der Nebenniere bei Diphtherieinfektion des Meerschweinchens durch ROUX und YERSIN beginnen und auf verschiedenartige Infektionen und toxische Einwirkungen ausgedehnt wurden (OPPENHEIM und LOEPER, BOGOMELEZ u. a.). Bis in die neuere Zeit ist die Anerkennung und die Bewertung der verschiedenen Befunde eine sehr wechselnde gewesen und man hat auch hier wieder zur Zeit, da dem Mark und dem Adrenalin die Aufmerksamkeit zugewandt war, dessen Veränderungen in den Vordergrund gestellt, später dagegen wiederum den Lipoidgehalt der Rinde zu einseitig beurteilt.

Wir wollen aber die Veränderungen der Nebennieren zuerst im einzelnen betrachten, dann die experimentellen Ergebnisse damit vergleichen und zu einer Beurteilung der Befunde kommen.

a) Veränderungen der Markzellen.

Wir haben bereits die widersprechenden Angaben über den Adrenalinegehalt der Nebennieren bei Infektionskrankheiten erwähnt. INGIER und SCHMORL fanden keine Verminderung, GOLDZIEHER dagegen starke Herabsetzung, LÖSCHKE bei Diphtherie überhaupt kein Adrenalin; ebenso erhielt LUCKSCH bei Infektionen die niedrigsten Adrenalinwerte. Dem entsprechen auch die wechselnden Angaben über die Chromierung des Markes. GOLDZIEHER findet die phäochromen Granula vermindert. LUCKSCH stellt auch bei experimenteller Diphtherievergiftung an Kaninchen einen Schwund der chromierbaren Substanz im Mark fest und ein Fehlen von Adrenalin im Blute der Nebennierenvene; ebenso fanden OLBRYCHT und RAMOLT bei Verbrüfung eine Verminderung oder ein Schwinden der chromaffinen Substanz. Andere betonen dagegen, daß auch bei erheblichen Rindenschädigungen die Chromfärbung des Markes nicht vermindert ist. So konnten wir eine gute Chromierung des Markes, frühzeitige Obduktion vorausgesetzt, bei Wundinfektion beobachten, wenn die Rinde schon vorgeschrittene Veränderungen darbot.

Der mikroskopischen Untersuchung zugänglicher sind Veränderungen der Markzellen, die aber offenbar nur bei länger dauernden septischen Erkrankungen auftreten. Sie bestehen in der Bildung von Vakuolen, die mit gleichartigen Veränderungen der Rindenzellen übereinstimmen und gleichzeitig vorkommen können. Manchmal beobachtet man eine blasse Färbung des Inhalts dieser Vakuolen, so daß sie wie tropfig-kuglige Bildungen erscheinen. Derartige Tropfen hat OBERNDORFER eingehender beschrieben, überwiegend bei infektiösen Erkrankungen. Sie gleichen nach ihm roten Blutkörperchen, sind aber vielfach kleiner oder erheblich größer, haben auch längliche Formen. Auch ihre Färbung ist anders wie die der roten Blutkörperchen, zum Teil nahmen sie mit Russelscher Fuchsfärbung leuchtend rote Farbe an. Die Deutung als Russelsche Körperchen lehnt OBERNDORFER ab, doch denkt er an die Möglichkeit einer Phagozytose roter Blutkörperchen. Aber das scheint wohl

sehr unwahrscheinlich und wir können die Bildung wohl als pathologische Sekrettropfen ansehen, wie wir sie noch als freie Kugeln in den Markgefäßen kennen lernen werden. Die von DIETRICH beobachteten Tropfen haben sich allerdings durch schwache Färbbarkeit ausgezeichnet; Russelsche Farbreaktionen wurden von ihm nicht angestellt.

b) Veränderungen des Lipoidgehaltes der Rinde.

Sehr viel erheblicher sind bei infektiösen Erkrankungen die Umwälzungen der Nebennierenrinde. Makroskopisch sieht man bei akuten Fällen nicht viel, in vorgeschrittenen Stadien eine Verbreiterung und fleckige Streifung, sofern nicht Blutungen dabei sind; bei älteren Erkrankungen aber wird die Rinde breit, feucht und grau. Man erkennt daran den Schwund der Lipoide, der auch das mikroskopische Bild zunächst beherrscht. KAWAMURA stellte bereits bei Sepsis und Typhus eine Verminderung der Cholesterinester fest, WELTMANN fand in der Nebenniere eines Falles von eitriger Thrombophlebitis etwa nur den zehnten Teil von freiem und gebundenem Cholesterin wie in einem Falle von chronischer Nephritis. Aber hauptsächlich beobachtete er die Lipoidverminderung und Abnahme der doppeltbrechenden Substanzen im mikroskopischen Präparat. Unter 42 Fällen von Sepsis (durch Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Diphtheriebazillen, Friedländerbazillen und Milzbrandbazillen) waren doppeltbrechende Tropfen nur einmal reichlich, neunmal vermindert, 20 mal spärlich bis gänzlich fehlend; ebenso wiesen von 12 Typhusfällen 10 einen negativen Befund, einer verminderten und nur einer reichlichen Lipoidgehalt auf. Das gleiche Verhalten eines hochgradigen und teilweise vollständigen Lipoidschwundes ergaben Erkrankungen an Paratyphus, Cholera, Peritonitis, auch von Pneumonie, jedoch hierbei nicht so regelmäßig und nur bei Komplikationen stärker. Ebenso bestand Verminderung bei zerfallendem Karzinom und bei kaverneröser Tuberkulose. LANDAU erwähnt in gleicher



Abb. 20. Wabige Umwandlung der Rindenzellen, Lipoidschwund. Sepsis und Wundinfektion.

Weise Verminderung des Lipoidgehalts der Nebennierenrinde, die er, wie wir es früher besprochen haben, mit einer gleichsinnigen Änderung des Blutcholesterins in Verbindung bringt. Jedoch hat er selbst schon Zweifel, ob der Lipoidgehalt der Nebenniere hierbei lediglich passiv den Schwankungen des Blutcholesterins parallel geht, und er erörtert die Möglichkeit einer Veränderung aus örtlicher Umsetzung der Lipoide. Im Gegensatz zu dem gewöhnlichen Schwund hat WELTMANN bei perakuten Infektionen eine Lipoidvermehrung gesehen. DIETRICH konnte sie bei einigen Fällen frischer Peritonitis feststellen, DEUCHER dies aber nicht bestätigen. Hierbei ist auch auf die chemischen Untersuchungen KUTSCHERA-AICHBERGENS hinzuweisen, der einen Schwund der ätherlöslichen Lipoide, dagegen Zunahme der alkohollöslichen Phosphatide, gleichzeitig Steigerung des Wassergehalts feststellte (vgl. S. 999).

Diese Befunde sind von vielen Seiten bestätigt worden, auch im Tierversuch, wie wir sehen werden, aber DIETRICH wies darauf hin, daß nicht nur dem Lipoidschwund, sondern den damit verbundenen morphologischen Veränderungen der Rinde Aufmerksamkeit geschenkt werden müsse, um zu einem Verständnis der Vorgänge zu gelangen.

c) Veränderungen an den Rindenzellen.

DIETRICH erkennt drei Formenkreise von Zellveränderungen, mit denen der Lipidschwund einhergeht. Der erste Kreis, der zeitlich wohl die früheste Veränderung, zugleich die schwächste Form der Umwälzung darstellt, ist die Verkleinerung der Lipoidtröpfchen, die DIETRICH als Aufsplitterung der Lipoide bezeichnete. Hiermit sollte jedoch nur das Bild feinst verteilter Tröpfchen veranschaulicht, nicht die Entstehung der Tröpfchen gekennzeichnet werden. Somit sind die Einwände von DEUCHER hinfällig, wie auch WÜLFING ausführte; es besteht vielmehr Übereinstimmung, daß die mitteltropfigen Gebilde verschwinden, zugleich die Auskristallisierung in Formollösung verloren geht und darin die Abschmelzung des Lipoids zum Ausdruck kommt. Mit der Tröpfchenverkleinerung geht eine Randstellung einher, so daß die Umgebung des Kernes frei ist und in vorgeschrittenster Ausbildung nur ein feiner Saum an der der Blutkapillare zugekehrten Seite bleibt. Im Gegensatz dazu hat PFEIFFER im Tierversuch einen früheren Schwund der Fettgranula an der Gefäßseite gesehen. Die Zellen werden schließlich ganz lipoidfrei, sie erscheinen dunkler und dichter; aber einzeln bleiben, wie auch DEUCHER angibt, größere Lipoidtropfen lange erhalten. An derartigen vereinzelt Tropfen beobachtet man eine zweite Art von Veränderung: das Auftreten von Vakuolen inmitten der Tropfen. Es werden Hohltropfen gebildet mit einem halbmondförmigen Lipoidsaum, schließlich mit einem zarten, noch rot gefärbten Ring, endlich bleibt eine blasse Vakuole zurück, deren schwach färbbarer Inhalt wohl ein Produkt krankhafter Zelltätigkeit mit Verdrängung des Lipoids ist. Am ausgesprochensten fand DIETRICH diese Vakuolenbildung bei chronischem septischen Marasmus, bei dem die Zellsäulen der Faszikulata ganz von großen Tropfen eingenommen waren. Derartige „vakuoläre Degeneration“ kann mit gleichen Erscheinungen in den Markzellen vergesellschaftet sein. THOMAS hat die Vakuolenbildung in den Nebennieren diphtheriekranker Kinder als hauptsächlichste Veränderung beschrieben.

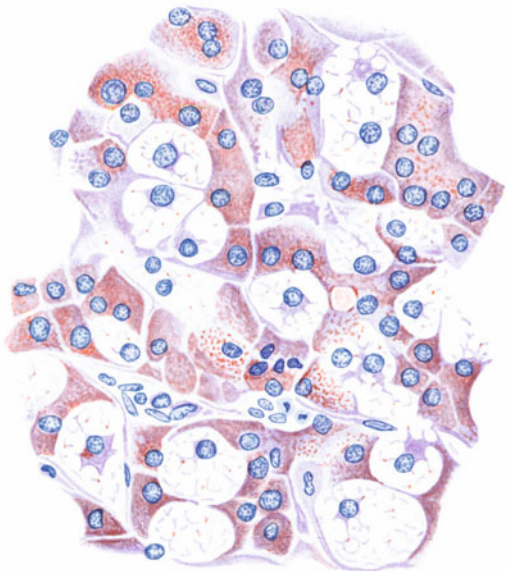


Abb. 21. Wabige Umwandlung der Rindenzellen zugleich Lipidschwund. Sepsis nach Wundinfektion.

Den dritten Formenkreis stellt eine schwere, offenbar auch stürmischer auftretende Zellveränderung dar. Bei gleichzeitigem Lipidschwund werden die Zellen durch Flüssigkeitsaufnahme aufgebläht, das Protoplasma zu einem Netzwerk auseinandergedrängt. Es entsteht ein wabenförmiges, oft an Pflanzenzellen erinnerndes Aussehen (Wabenzellen, wabige Degeneration). Kleine Lipoidtröpfchen hängen wie zersprengt in dem Netzwerk, während benachbarte Zellen vielleicht noch größere Tropfen enthalten. Den Ausgang bildet der Zellzerfall unter Verblässen und Verkleinerung des Kernes (Karyolysis).

Bei schweren Sepsisfällen nach Wundinfektion hat DIETRICH eine wabige Umwandlung fast der ganzen Faszikulata beobachtet, in anderen Fällen kommt sie nur fleckweise oder inmitten der Zellsäulen auf einzelne Zellen oder Gruppen beschränkt vor. WÜLFING bestätigte die Befunde für septische Erkrankungen aller Art. Der Zerfall einzelner Zellen in den Säulen führt zu drüsenähnlichen Hohlräumen, in deren Mitte die Entstehung aus wabigen Zellen noch erkennbar sein kann oder aber nur Trümmer und homogene Massen liegen. Aber derartige Drüsenbildungen entstehen auch durch Zelluntergang ohne vorherige wabige Umwandlung oder dadurch, daß die Ausscheidung von fädigerinnender Substanz die Zellsäulen auseinanderdrängt. Es ist dies dann eine Teilerscheinung des Ödems (THOMAS). In die Lücken treten Leukozyten ein und beladen sich mit den Lipoidtrümmern, auch monozytäre Wanderzellen, so daß dann Körnchenzellen in dem Hohlraum liegen.

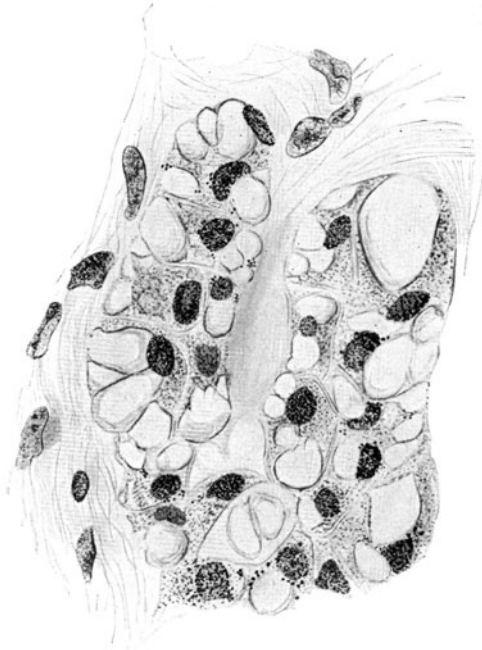


Abb. 22. Vorgeschriftene Vakuolenbildung. Sept. Marasmus infolge Vereiterung des Kreuzdarmbein gelenkes. (76 Tage nach Verw.)

Diese drüsenartigen Bildungen in der Nebennierenrinde sind bereits seit längerer Zeit bekannt und verschieden gedeutet worden. Daß es nicht echte Drüsen sind, wie früher KÖLLIKER und EBERTH angenommen haben, darüber herrscht wohl jetzt Übereinstimmung. ASKANAZY fand sie nicht selten, sie beruhen auch nach BECKMANN auf Ausscheidungen zwischen die Epithelzellen, ebenso nach STÖERCK. DEMOLE, der sie nur bei infektiös toxischen Störungen häufig, regelmäßig bei Diphtherie fand, möchte sie als Zeichen einer Hypersekretion ansehen, doch bildet er Zellzerfall im inneren der Zellsäulen als Vorstufen der Drüsenlumina ab. Eine sichere Beurteilung ist nur möglich an Gefrierschnitten mit Fettfärbung, die das Schicksal der Lipide verfolgen lassen und die feinen Quellungsstrukturen gut erhalten. Überhaupt ist Voraussetzung eine ausgezeichnete Erhaltung der Nebennieren, die frühzeitig nach dem Tode entnommen werden müssen.

Die wabige Degeneration stellt eine schwere Zellschädigung dar, die nicht nur als weitere vitale Steigerung in Nekrobiose übergehen kann, sondern auch postmortal zum raschen autolytischen Zerfall führt. Nur bei Untersuchung wenige Stunden nach dem Tode lassen sich schöne Bilder des Wabenzustandes gewinnen, später nur vorgeschrittene Auflösung des Zelleibes. Das kann dann bereits als Erweichung der Nebenniere erscheinen, über deren Bewertung noch zu sprechen sein wird.

Neben der Aufnahme zerfallenen Materials durch die Leukozyten lassen sich aber auch Resorptionserscheinungen an den Endothelzellen der Gefäße der Faszikulata in Form von Lipoidtröpfchen nachweisen. Derartige Zellen treten vereinzelt auf oder auch auf einer längeren Gefäßstrecke, besonders deutlich erkennbar, wenn in der Umgebung die Rindenzellen lipoidfrei sind. Man hat die Endothelien der Nebennierenkapillaren dem retikulo-endothelialen Stoffwechselapparat (ASCHOFF) zugerechnet. Sie nehmen nach STERNBERG

an dem Cholesterinstoffwechsel teil, indem sie sich bei zunehmender Speicherung, z. B. in der Schwangerschaft, mit Fetttropfen beladen. So könnte auch hier entweder eine Aufnahme infolge einfacher Kreislaufstörung (Stromverlangsamung) vorliegen oder ein Liegenbleiben des Lipoids bei verminderter Abnahme seitens der geschädigten Rindenzellen. Aber dagegen spricht die ungleichmäßige Verteilung des Lipoids bei im ganzen gleichen Kreislaufverhältnissen in der ganzen Rinde. Daneben finden sich noch Zellen mit Ausläufern oder runde Zellen dicht gefüllt mit Fetttropfchen; diese sind als endotheliale Wanderzellen anzusehen, die sich an der Resorption des Lipoids aus untergehenden Rindenzellen beteiligen. Somit scheint die Bedeutung der Endothelverfettung als Anzeichen eines resorptiven Vorganges einleuchtender.

d) Beteiligung des Kreislaufs.

Der Kreislauf beteiligt sich an den Vorgängen in erster Linie durch eine Hyperämie und Erweiterung der Kapillaren, sowohl in der Rinde wie im Mark. BEITZKE stellt die Hyperämie in den Vordergrund der Veränderungen, auch MOLTSCHANOFF hebt sie bei Diphtherie hervor, und nach den experimentellen Erfahrungen PFEIFFERS bestimmt sie den Ablauf der Erscheinungen. Bei akuten infektiösen Schädigungen, z. B. bei Peritonitis, kann die Hyperämie schon auf dem Durchschnitt an der Verbreiterung und rotgefleckten Zeichnung der Rinde erkennbar sein, dagegen tritt sie bei chronisch septischem Marasmus, bei dem sich die großtropfigen Vakuolen finden, zurück. Vielfach kommen in akuten Fällen kleine Blutungen in der Rinde hinzu, die als Staseblutungen aufzufassen sind. Wieweit sie agonale Erscheinungen sind, läßt sich wohl nicht entscheiden.

Zugleich ist eine Vermehrung des Flüssigkeitsgehalts im ganzen Organ schon durch die Schwellung und Gewichtszunahme erkennbar, vornehmlich auch durch Breite und Feuchtigkeit der Rinde. Mikroskopisch ist das Stützgewebe aufgelockert. Es liegt ein Ödem vor, das bereits THOMAS erwähnt, auch WEISSENFELD, DEUCHER und ASCHOFF als regelmäßige Erscheinung anführen. Die Zellsäulen der Faszikulata werden auseinandergedrängt und dadurch flüssigkeitshaltige Lücken (drüsenähnliche Räume) gebildet. Auch chemisch läßt sich erhöhter Wassergehalt nachweisen (KUTSCHERA, MATERNA, s. S. 999).

In den großen sinuösen Gefäßen an der Grenze von Retikularis und Mark fällt bei vielen Fällen akuter oder chronischer Infektion die Ansammlung kleiner Blutplättchenhaufen und feiner Fibringerinnsel auf. Von diesen werden blasse, kuglig-tropfige Gebilde eingeschlossen. Derartige Sekretröpfchen haben wir bereits bei Besprechung der Adrenalinbildung erwähnt und ihre Bedeutung erörtert. Mögen sie auch als physiologische Bildungen vorkommen, so sind sie doch bei den infektiös-toxischen Erkrankungen in reichlicherer Menge

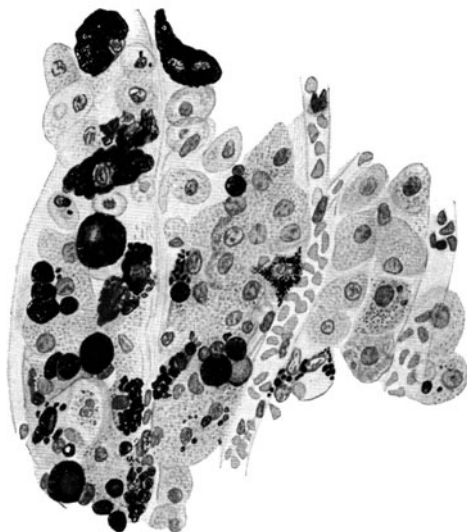


Abb. 23. Verfettete Endothelien und Resorptionszellen in der Rinde. Chronische Sepsis. (30 Tage nach Verwundung.)

anzutreffen und ihre Beziehungen zu den Kapillarthromben bemerkenswert. Sie scheinen den Anstoß zu der Thrombenabscheidung zu geben. Die Entstehung der Tropfen, vor allem die Frage einer Verschiedenheit der Zusammensetzung muß aber noch weiter geklärt werden.

Weiter ist Leukozytenanhäufung in einzelnen Gefäßen der Rinde und Auswanderung in das angrenzende Gewebe zu vermerken; ihr Eindringen in die drüsenähnlichen Lücken ist bereits erwähnt. Die Leukozyten können kleine Herdchen bilden, aber bei schweren akuten Schwellungen sehen wir auch eine diffuse Verteilung in der Rinde. Dann wird nach dem herrschenden Brauch von einem entzündlichen Vorgang gesprochen. Darüber hinausgehende Leuko-

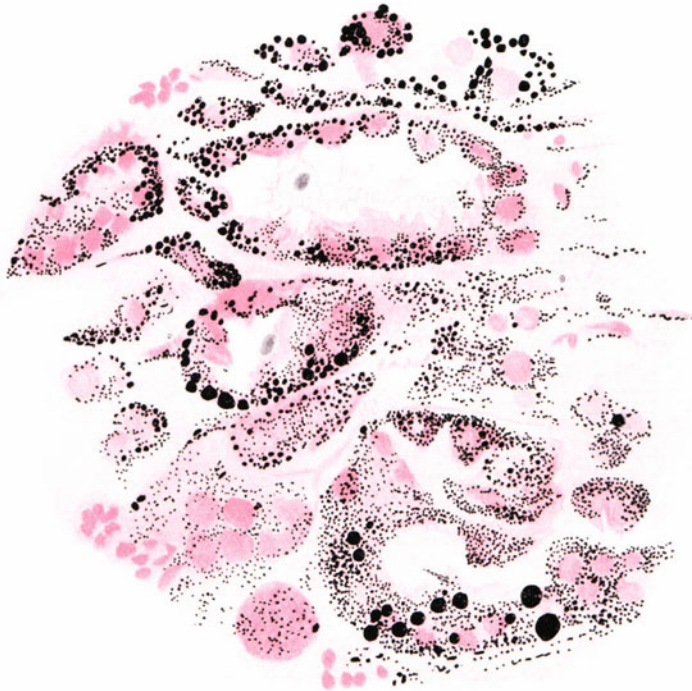


Abb. 24. Drüsenartige Hohlräume, entstanden durch Zellerfall (FLEMMING, Saffranin).

zytenbeteiligung aber nach Art einer phlegmonösen Durchsetzung oder umschriebenen Abszeßbildung haben wir nicht gesehen. Dazu scheint es bei den Folgen allgemeiner infektiöser Schädigung nicht zu kommen. Wohl aber sind metastatische Abszeßbildungen erwähnt, z. B. von JANOWSKI.

Von den frischen Leukozyteninfiltraten sind die kleinen umschriebenen Zellherdchen der Rinde zu unterscheiden, die viel besprochen sind. Sie bestehen aus kleinen Monozyten, die gewöhnlich als Lymphozyten gedeutet werden, daneben auch aus Plasmazellen und finden sich schon vom Kindesalter an in wechselnder Menge. Sie wurden früher wohl als entzündliche Bildungen aufgefaßt, zuerst von MAY, dann von GIERKE, SIMMONDS, KARAKASCHEFF, THOMAS, LUCKSCH u. a. oder auch als reparative Erscheinungen (LANGERHANS); dann wurden sie als Lymphknötchen angesehen (ROLOFF, ORTH, BITORF u. a.), während sie WIESEL und GOLDZIEHER von Sympathikusbildungszellen ableiteten. ASCHOFF, der mit COHN die Häufigkeit derartiger Herdchen in allen Lebensaltern feststellte, weist aber auf die Notwendigkeit einer Unterscheidung von drei Formen hin: zuerst im kindlichen Alter von Sympathogonienhaufen, sodann von Blutbildungsherdchen, vor allem bei

angeborener Lues, endlich in allen Lebensaltern von Lymphozytenherdchen, die einen chronischen Reizzustand anzeigen; er konnte auch experimentell derartige Rundzellherdchen durch fortgesetzte Adrenalininjektionen erzeugen. OBERNDORFER kommt zu gleicher Häufigkeit der Befunde, aber überwiegend bei infektiösen Erkrankungen, während LANDAU die Herdchen des höheren Alters als Rückbildungserscheinungen ansieht, ähnlich den Infiltraten in Schrumpfnieren. LUBARSCH konnte in einigen Fällen das Zusammentreffen mit all-

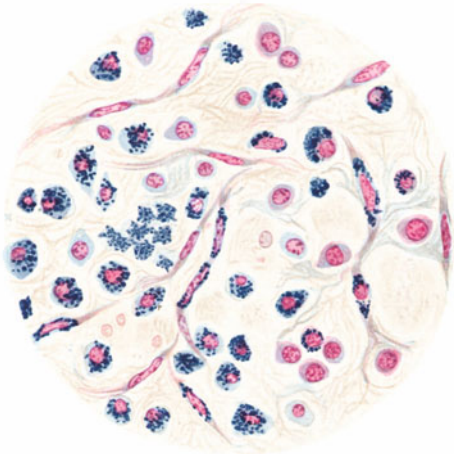


Abb. 25. Rundzellherd in der Nebenniere mit Anhäufung von Hämosiderin (Turnbullreaktion). 56jähriger Mann. (Nach PAUNZ.)

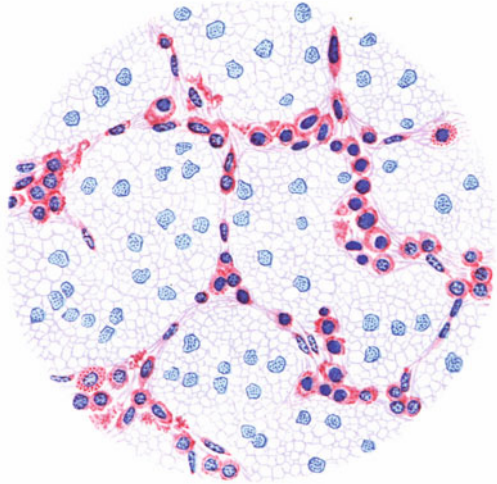


Abb. 26. Plasmazellanhäufungen in der Nebennierenrinde (Retikularis) als Vorstufe der Rundzellherde. (Nach PAUNZ.)

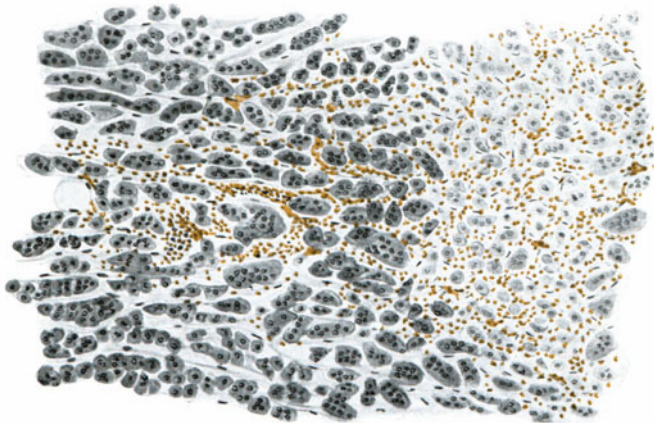


Abb. 27. Infiltration der Nebenniere mit oxydasehaltigen Monozyten bei Scharlach. (57jährige Frau.)

gemeinen lymphozytären Reaktionen in anderen Organen darlegen. PAUNZ hat sodann die Untersuchungen in großem Umfang aufgenommen und kommt ebenfalls zu einer Häufigkeit von 17% in Nebennieren aller Altersstufen. Hauptsächlich wies er aber in der Hälfte aller Herdchen eine Eisenspeicherung nach und zeigte, daß sie keineswegs einen einheitlichen Lymphozytenbau darbieten, sondern oft in der gleichen Nebenniere verschiedene Bildungsstadien erkennen lassen. Im Anfang bestehen sie aus vergrößerten Retikulumzellen und Makrophagen, die Speicherungsvorgänge zeigen, andererseits aber auch aus Plasmazellen in unregelmäßiger Lagerung. Allmählich werden durch Rückbildung die kleinen indifferenten

Rundzellen daraus, in deren Mitte Pigmentschollen außerhalb der Zellen frei liegen bleiben, auch werden Zellen mit großen Fetttropfen (Fettgewebszellen, PAUNZ, FURUTA) beschrieben, die ebenfalls Reste von resorptiven Vorgängen darstellen.

PAUNZ fand derartige Häufchen wohl bei infektiösen Erkrankungen häufig, aber auch bei so viel verschiedenen andersartigen Krankheiten, daß sicherlich keine unmittelbaren Beziehungen zu bestimmten Ursachen bestehen; auch POPPER sah sie bei akuten Entzündungen kaum häufiger als bei anderen Erkrankungen. Wir hatten an den Nebennieren bei Wundinfektionen den Eindruck, als wären sie bei chronisch septischen Vorgängen im Körper reichlicher und regelmäßiger zu beobachten. Aber das Alter der Herdchen ist nicht abzuschätzen und so kann man sie nicht immer mit dem augenblicklichen Krankheitszustand in Verbindung bringen. Wir werden die kleinzelligen Herdchen mit PAUNZ, FURUTA u. a. als Überreste resorptiver Prozesse im weitesten Sinne zu deuten haben, sowohl auf dem Boden exogener infektiös-toxischer Schädlichkeiten als endogener (autotoxischer) Einflüsse, wie schon THOMAS annahm. Jedenfalls sind sie nicht ohne weiteres als Anzeichen eines noch bestehenden Reizzustandes oder entzündlichen Prozesses anzusehen. Bei Scharlach beobachteten wir Infiltrate vorwiegend monozytärer Zusammensetzung, die vom Mark zwischen die Zellreihen der Faszikulata ausstrahlen. Sie gleichen den Infiltrationen der Nierenrinde, die bei demselben Fall bestanden. Mit der Benzidinreaktion ließ sich Oxydase im Plasma nachweisen (Abb. 27).

e) Schwerere Zerstörungen der Nebennieren.

Die Kreislaufstörungen können zu tiefergreifenden Veränderungen Anlaß geben, die schon länger bekannt sind, z. B. VIRCHOW, als die feineren degenerativen Zellumwandlungen der Rinde. Sie sind besonders von GOLDZIEHER eingehend behandelt worden, auch von LOESCHKE, LISSAUER, SIMMONDS, HANNES, WEISSENFELD, FRÄNKEL bei verschiedenen Infektionskrankheiten beschrieben. Außer den kleinen Blutungen der Rinde sind es in erster Linie größere blutige Durchsetzungen des Gewebes (hämorrhagische Infarzierung), weiterhin vollständige hämorrhagische Zerstörungen, so daß ein bluterfüllter Hohlraum entsteht. Das mikroskopische Präparat zeigt außer allgemeiner Stase der Gefäße und Blutaustritt eine weitgehende Nekrose der Rindenzellen, die entweder noch Lipoid enthalten oder bereits eines der vorstehend besprochenen Stadien regressiver Veränderungen darbieten. Hämorrhagische Zerstörung kann schon auf dem Boden allgemeiner toxischer Stase erfolgen, aber meist ist sie mit Thrombose der Zentralvene verbunden, so daß also die mechanische Stauung die toxische Gefäßschädigung verstärkt. Es ist unbefriedigend, derartige Thromben als marantische (SIMMONDS) anzusehen, vielmehr werden sie als Fortsetzung der kleinen hyalinen oder Fibrinplättchenthromben in den sinuösen Gebieten der Rindenmarkgrenze zu betrachten sein, die wir schon in den Anfängen infektiös-toxischer Schädigungen besprochen haben. Die Ableitung derartiger Thromben von retrograder Embolie, der man noch gelegentlich begegnet, stützt sich nur auf eine rege Phantasie, aber nicht auf sichere Befunde.

Nekrosen der Nebenniere auf dem Boden arterieller Embolie (anämische Infarkte) sind sehr viel seltener als hämorrhagische Zerstörung. FURUTA beschreibt einen Fall von multiplen anämischen Herden bei einer ulzerösen Endokarditis, bei der auch anderweitige Embolien erfolgt waren. Auch WEISSENFELD erwähnt anämische Nekrosen bei septischer Grippe mit gleichzeitiger Venenthrombose.

Neben den sicher intravitalem hämorrhagischen Zerstörungen kommen in den Nebennieren Zerfallserscheinungen in Form von Spaltbildungen und breiiger Umwandlung der inneren Schichten bis zur Entstehung von Zerfallszysten mit bräunlichem Inhalt vor, die nicht leicht von den ersteren zu unterscheiden und oft wohl falsch gedeutet worden sind; z. B. ist die Abgrenzung von GOLDZIEHER nicht genügend scharf durchgeführt. Es liegt ein Zerfall nach Art der autolytischen Auflösung vor, der in den inneren Schichten der Retikularis beginnt und diese von dem Mark abhebt. Man hat früher jeden Zerfall der Nebenniere als Leichenerscheinung (kadaveröse Erweichung) betrachtet, entsprechend dem gewohnten Befunde an älteren Leichen, der zu der Bezeichnung Capsulae suprarenales geführt hat (s. S. 947). MATERNA fand Spaltbildungen in 25% aller Obduktionen, in 88%

dieser Fälle lagen aber akute infektiöse Erkrankungen vor. Außerdem war das Nebennierengewicht erhöht und es ließen sich neben Ödem, Blutungen, Nekrosen, auch häufig kleine Thromben nachweisen, also die vorgehend beschriebenen toxisch infektiösen Veränderungen. Demnach faßt MATERNA die Spaltbildungen als intravitale toxische oder auch zirkulatorische Schädigungen auf, die bei älteren Leuten häufiger als bei Kindern eintreten. Auch Überreste geheilter Spaltbildungen beschreibt MATERNA in Form bindegewebiger Organisation und kavernomartiger Gefäßerweiterungen, auch zystischer Hohlräume. Ebenso glaubt er Verwachsungen der Nebennieren mit der Umgebung darauf zurückführen zu können. Daß derartige Narbenbildungen vom Untergang größerer Teile der Nebennierenrinde infolge infektiöser Schädigung zurückgeblieben sein können, ist ohne weiteres zuzugeben, aber nicht erwiesen scheint uns, daß sie von den vorgenannten Spaltbildungen oder Erweichungen stammen.

Nach unseren Erfahrungen, besonders bei den Wundinfektionen, kommt Erweichung und Spaltbildung bei schweren akuten infektiösen Schädigungen z. B. bei Gasödem schon so früh nach dem Tode vor, daß mindestens eine agonale Entstehung anzunehmen ist; stets findet sich dann eine wabige Degeneration der Rindenzellen. Die Erweichung ist also die Fortführung des Zellerfalls, der wahrscheinlich postmortal beschleunigt verläuft, wie auch WEISSENFELD, KRAUS und SUSSIG annehmen. Die Beurteilung einer Spaltbildung oder Erweichungshöhle ist also nach Ausschaltung mechanischer Schädigungen von der Zeit nach dem Tode, dem allgemeinen Erhaltungszustand und dem Befund der erhaltenen Rindenzellen, auch dem Gehalt an Blut, abhängig zu machen.

f) Ausgänge der infektiös-toxischen Veränderungen.

Gewöhnlich werden die vorstehend geschilderten Erscheinungen bei schweren akuten oder chronischen infektiösen Krankheiten gefunden, die keine Heilungsneigung erkennen lassen. Aber bei chronisch septischem Marasmus haben wir neben degenerierten Rindenzellen auch Reihen von Zellen mit dunklerem Protoplasma und scharf gefärbtem Kern gesehen, die den Eindruck jugendlicher Zellformen machen und auf Regenerationen deuten, ähnliche Zellen sind im Tierversuch beobachtet (DIETRICH und KAUFMANN). Weiterhin ist darauf schon hingewiesen, daß kleinzellige Infiltrate (Rundzellherde) mit Pigmenteinschlüssen Überreste resorptiver Vorgänge sein können, die lange bestehen bleiben. Aber wir möchten auch die Möglichkeit zur Erörterung stellen, daß aus degenerativen Vorgängen der Rinde eine schwierige Atrophie hervorgehen kann. Wir haben sie als Grundlage von Addisonkrankheit besprochen und betont, daß bis jetzt an die infektiöse Ursache dieser chronischen Veränderung noch zu wenig gedacht wurde. Diese Frage müßte noch näher geprüft werden.

g) Ursache und Bedeutung der infektiös-toxischen Schädigungen.

Die dargestellten Veränderungen kommen bei den verschiedensten infektiösen Erkrankungen vor. Keine einzige Veränderung und kein bestimmter Grad der Ausbildung ist für eine bestimmte Erkrankung kennzeichnend, vielmehr hängt die Ausprägung von der allgemeinen Schwere der Erkrankung und ihrer Dauer, vor allem aber von einem bestimmten toxischen Einfluß ab. Verhältnismäßig geringfügig sind gewöhnlich die Veränderungen bei Typhus, auch bei Pneumonie wechselnd, stärker schon bei septischen Formen der Grippe (FRÄNKEL), vor allem aber lassen Scharlach und Diphtherie, an denen THOMAS zuerst seine Befunde erhob, die ganze Reihe der Schädigungen bis zu den schwersten Graden erkennen. Bei Dysenterie sind sie von SHIMBO (zit. bei ASCHOFF) beschrieben; sehr erheblicher Lipoidschwund, Ödem und wabige Umwandlungen sind bei Weilscher Krankheit (Icterus infectiosus) zu beobachten. Ebenso sind bei rezidivierender Sepsis mit Endokarditis (Sepsis lenta) sehr verschiedene

Grade der Ausbildung von Nebennierenveränderungen zu sehen. FURNO beschreibt schwere Zerstörungen bei akuter Malaria (fälschlich als Addisonkrankheit), IWABUCHI Degenerationen der Rinde bei Skorbut.

Unter den Wundinfektionen erwähnt DIETRICH sehr frühe Umwälzungen der Rinde bei Gasödem, wobei auch GERINGER raschen Lipoidschwund feststellte; GOORMAGHTIGH und WOLFF bestätigen dies, während ASCHOFF so hochgradige Veränderungen nicht sah. Schon 24—48 Stunden nach Verletzung ist bei akuten Fällen der ganze Formenkreis der Rindenschädigungen zu beobachten. Septische Infektionen durch Streptokokken und Staphylokokken und Mischinfektionen geben eine außerordentlich verschiedene Ausbildung der Erscheinungen. Besonders aber ist akute Peritonitis, wie DEUCHER übereinstimmend mit DIETRICH angibt, ausgezeichnet durch frühes Auftreten und vielfältige Ausbildung von Rindenveränderungen. Daß hierbei anfangs eine gewisse Erhöhung des Lipidgehaltes auftreten kann (WELTMANN, DIETRICH), ist bereits erwähnt, aber schon nach 18 Stunden sind tiefgreifende Störungen mit wabiger Degeneration und Hohlrumbildung, auch kleine Thromben in den Markgefäßen zu bemerken. Endlich ist noch der toxische Verbrennungstod anzuführen (KOLISKO, NAKATA), der nach PFEIFFER auf Resorption von Eiweißspaltprodukten beruht. Hierbei bieten die Nebennieren oft den einzigen deutlichen Organbefund, makroskopisch durch Schwellung und streifige Fleckung erkennbar, mikroskopisch ausgezeichnet durch Ödem, Hyperämie, Aufsplitterung des Lipoids und durch alle weiteren Grade der Rindenzerstörung.

Die an Menschen erhobenen Befunde sind durch Tierversuch bestätigt worden, zuerst wieder bei Diphtherieinfektion und Intoxikation, wie oben erwähnt (ROUX und YERSIN, BOGOMOLEZ, OPPENHEIM und LOEPER, HANNES, STRUBELL, LEWY u. a.). DIETRICH und KAUFMANN stellten hierbei den Einfluß des Antitoxins auf den Eintritt der Nebennierenschädigung fest. Bei Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Diphtherieserum blieben die Veränderungen nach Diphtherietoxin nicht ganz aus, waren aber geringfügig; bei Nachbehandlung waren sie stärker und ließen außer den regressiven Veränderungen auch Resorptionserscheinungen und Andeutungen von Zellersatz erkennen. NIEMEYER verglich verschiedene Giftwirkungen (Saponin, Natr. taurochol., Chloroform) mit den Schädigungen durch Verbrühung; SALLE und DOMARUS stellten gleichsinnige Einwirkungen von Thorium fest. Vor allem hat PFEIFFER die Veränderungen der Nebenniere nach nervösen und toxischen Schädigungen verschiedener Art, darunter auch Verbrühung vergleichend untersucht. Die Vorgänge in den Nebennieren spielen sich nach ihm in bestimmter, gleichbleibender Reihenfolge ab; zuerst treten Verschiebungen des Lipoids ein, vor allem Auftreten dieses in sonst freien Rindengebieten, ferner Hyperämie, als Zeichen einer Funktionssteigerung. Darauf kommt es zu einer Umkehr der Vorgänge, zum Lipoidschwund, Verlust der Chromierung, stärkster Hyperämie und Blutungen. Hierin drückt sich eine Überlastung des Organes aus.

In den Nebennierenveränderungen sieht PFEIFFER sekundäre Erscheinungen einer allgemeinen Giftwirkung (Überschwemmung mit peptolytischem Ferment), auf die bei sinkendem Lipoid des Blutes eine Zunahme des antitryptischen Titors als Reaktion einsetzt. Diesem Vorgang parallel geht der Lipoidschwund der Nebennierenrinde, bis die Überbelastung zu tieferen Schädigungen führt. Ob hierbei besondere Bindungen der schädlichen Produkte in der Rinde eintreten, die eine Aufrechthaltung der Markfunktion ermöglichen, läßt er noch offen. Jedenfalls legt PFEIFFER Wert darauf, daß auch diese Vorgänge nicht für die Rinde allein betrachtet werden dürfen, sondern nur in bezug auf eine Änderung der Gesamtarbeit der Nebenniere.

Das so frühe Hervortreten der Rindenveränderungen hat aber andere Untersucher eine besondere Rolle der Rinde annehmen lassen, als eines Reaktionsortes gegen infektiös-toxische Schädigungen (DIETRICH). Auch ASCHOFF hält den Zusammenhang des Lipoidschwundes in der Nebennierenrinde mit einer örtlichen Giftbindung für wahrscheinlich. Wie aber schon GOLDZIEHER darlegte, daß gerade solche Zellen, die in der Bindung und Unschädlich-

machung giftiger Substanzen ihre physiologische Bedeutung haben, auch bei gesteigerter Giftwirkung zuerst untergehen müssen, so können wir die toxischen Allgemeinsymptome bei Infektionskrankheiten, z. B. bei Diphtherie, die dem Nebennierenausfall weitgehend gleichen, mit der Erschöpfung und Zerstörung der Nebennierenrinde in Verbindung bringen.

VIII. Tuberkulose der Nebenniere.

Die Tuberkulose der Nebenniere wird vorwiegend unter dem Gesichtspunkte der Addisonschen Krankheit behandelt, deren weitaus häufigste Grundlage sie bildet, wie wir sahen. Wenig wird dagegen auf die Veränderungen eingegangen, die sie in der Nebenniere hervorruft, und vor allem finden wir nirgends den Versuch einer Einteilung. Wir können aber entsprechend dem Verhalten in anderen Organen folgende Formen aufstellen:

a) Die disseminierte, miliare oder kleinknotige, Tuberkulose.

Bei allgemeiner disseminierter Miliartuberkulose kann man mikroskopisch in der Nebenniere kleinste Epitheloidknötchen feststellen, in der Rinde oder Marksubstanz. Diese Knötchen sind mit bloßem Auge, ähnlich wie auch in der Leber, nicht erkennbar; irgendwelche andere Veränderungen des Gewebesaues, außer einer Lymphozyteninfiltration der Umgebung, werden durch sie nicht bedingt, vor allem tritt kein Verlust der Chromierbarkeit im Mark und keine Änderung des Lipoidgehaltes der Rindenschichten ein. Bei chronisch disseminierter Tuberkulose des Kindesalters, aber auch des Erwachsenen findet man gelegentlich zerstreute, etwas größere Knötchen. Sie haben eine verkäste Mitte, umgeben von Epitheloidzellen, auch Riesenzellen und lymphoide Randzone. Eine größere reaktive Zone fehlt in der Regel. Auch derartige in verschiedenen Teilen des Organs liegende Knötchen lassen eine wesentliche Veränderung der übrigen Nebenniere vermissen.



Abb. 28. Vollständige tuberkulöse Verkäsung. Morbus Addisonii.

b) Großknotige, käsige Tuberkulose.

Diese Form ist weitaus am häufigsten beschrieben, vor allem auch bei Addisonscher Krankheit. Entweder ist ein Teil der Nebenniere von einem verkästen Knoten eingenommen, der sich allseitig vorbuchtet, oder die ganze Nebenniere bildet einen einzigen verkästen Knoten, der das Doppelte oder Mehrfache ihrer Größe erreichen kann. ALEZAIS und ARNAUD erwähnen eine verkäste Nebenniere von 60 g Gewicht. Nur die Pyramidenform und der dreieckige Durchschnitt lassen noch etwas von dem Organ erkennen. Die Verkäsung ist meist eine trockene, feste, und man kann oft, ähnlich wie an den großknotigen Hirntuberkeln, eine ringförmige Zeichnung, entsprechend dem fortschreitenden Wachstum („Jahresringe“) bemerken. Manchmal kommt aber Erweichung hinzu; es entsteht ein mit grünlicher, eiterähnlicher Zerfallsmasse erfüllter Hohlraum. Darin können Tuberkelbazillen bald spärlich, bald reichlich nachgewiesen werden. Es wird gelegentlich von kaltem Abszeß gesprochen, z. B.

DEGLOS. Am Rande der verkästen Massen findet sich wiederum epitheloidzellreiches Granulationsgewebe mit Riesenzellen, auch wohl vereinzelt deutliche Epitheloidknötchen. Diese Schicht geht dann in ein dichteres, fibröses Gewebe über, das mehr oder weniger von Lymphoidzellen durchsetzt ist. Gewöhnlich ist es von der Nebennierenkapsel gebildet und stellt vielfach eine breite schwartige Verdickung dar, die sich ohne Grenze in das umgebende Bindegewebe verliert, so daß die Nebenniere sich nur schwer aus der Nachbarschaft herauslösen läßt.

In weniger vorgeschrittenen Fällen von verkäsender Tuberkulose lassen sich Reste von Nebennierengewebe nachweisen. Entweder sind an einem Pol ganze Teile erhalten mit Mark und Rinde, oder in der Granulationsschicht und dem schwierigen Rand sind mehr oder weniger große Reste von Rinde eingesprengt. Die Rindenzellen können Lipoid enthalten oder auch lipoidfrei sein, weniger wohl von dem Einfluß der örtlichen Tuberkulose abhängig, als von dem Allgemeinzustand des Körpers. Aber es finden sich auch regressive Veränderungen, die auf einen Untergang infolge Kreislaufschädigung deuten.

c) Die indurierende (fibröse) Tuberkulose.

Sie vereinigt sich meist, wie auch in anderen Organen, mit der verkäsenden bei chronischem Verlauf, indem, wie erwähnt, am Rande der Verkäsung die Granulationsschicht in schwielige Verdichtung der Kapsel und der Umgebung übergeht. In vielen Fällen überwiegt jedoch die Bindegewebsneubildung derart, daß sie ganz das Bild beherrscht. Die verkästen Teile liegen eingedickt und trocken in der Mitte, sie können verkreidet oder verkalkt sein. Auch Verknöcherung auf dem Boden solcher Verkalkung ist beschrieben. Diese Reste sind umhüllt von dichten Schwielen, die sich weit auf die Umgebung erstrecken; sie können auf das Ganglion coeliacum und auf den Nervus splanchnicus übergreifen, wie in den Arbeiten über die Addisonkrankheit vielfach eingehend geschildert wird. Die Nebenniere kann bei dieser fibrösen Umwandlung vergrößert erscheinen, aber sie erfährt meist eine Schrumpfung. In einigen Beschreibungen wird von spärlichen, narbigen Resten gesprochen, in denen sich noch verkalkte Knötchen nachweisen ließen.

In den fibrös-geschrumpften Nebennieren ist wohl kaum etwas von erhaltenem Gewebe nachzuweisen; in den indurierten, aber vergrößert erscheinenden können Reste von Mark oder Rinde erhalten sein, wie vorher geschildert. Hierbei ist auf die Rolle akzessorischer Rindenknötchen hinzuweisen, die erhalten bleiben können, oder vielleicht im Anfang der pathologischen Umwandlung eine kompensatorische Vergrößerung erfahren haben (KAISERLING).

Dem Verhältnis der Nebennierentuberkulose zur tuberkulösen Erkrankung des übrigen Körpers ist mehr Aufmerksamkeit geschenkt worden. Überraschend ist zunächst das ungemein häufige doppelseitige Auftreten, das gerade für die Entstehung der Addisonkrankheit so bedeutungsvoll ist. ELSÄSSER fand unter 530 Fällen der Literatur, die allerdings vorwiegend aus den Zusammenstellungen über Addisonkrankheit entnommen sind, die Doppelseitigkeit 472 mal erwähnt, gleich 89%. Unter 19 Fällen des pathologischen Instituts Tübingen waren 12 mal oder in 63% beide Nebennieren befallen. Ferner stellte ELSÄSSER 96 Fälle zusammen, in denen die Nebennieren isoliert, ohne anderweitige Tuberkulose des Körpers ergriffen waren.

Auf diese Beobachtungen legte er besonderes Gewicht und er glaubt sie nach BAUMGARTEN nur durch erbliche Übertragung der Tuberkelbazillen auf das unentwickelte Ei erklären zu können. Eine hereditäre Entstehung, wenigstens durch placentare Übertragung der Bazillen, ist bei dem von SCHMORL und KOCKEL beobachteten Fall einer isolierten, fast völligen Nebennierenverkäsung bei einem 12 Tage alten Kind sehr wahrscheinlich; es bestand eine Tuberkulose des Endometriums. Aber im ganzen konnte ELSÄSSER doch

nur bei 5 Fällen die isolierte Erkrankung der Nebennieren als „ganz sicher“ bezeichnen, z. B. in der Beobachtung von MARCHAND. In den anderen Fällen erscheint sie mehr oder weniger wahrscheinlich. Die meisten Fälle stammen aber aus einer Zeit, wo die Anschauungen über die Entstehung der Tuberkulose und ihre Erscheinungsformen ganz andere waren als heute. Es ist wohl sicher auf kleine, abgeheilte Primärherde in der Lunge noch nicht genügend geachtet worden. Ich verweise auf die gleiche Schwierigkeit, eine angebliche isolierte Knochentuberkulose, z. B. der Wirbelsäule aus älteren Obduktionsberichten zu beurteilen. Gar zu leicht können auch heute noch abgeheilte Primärherde der Untersuchung entgehen. Daher können wir die Möglichkeit einer hereditären Entstehung der Nebennierentuberkulose in einzelnen Fällen wohl erörtern, aber im übrigen müssen wir uns darauf beschränken, die auffallende Tatsache anzuerkennen, daß die Nebenniere oft nur den alleinigen wesentlichen Sitz der Tuberkulose bildet, von irgendeinem abgeheilten oder geringfügigen primären Infektionsherd aus.

WIESEL erklärt sich diese besondere Krankheitsbereitschaft aus einer Hypoplasie der Nebennieren und des ganzen chromaffinen Systems, die dem Tuberkelbazillus das Haften ermöglicht. Daher kommt es nach ihm auch, daß die tuberkulöse Erkrankung der Nebennieren so leicht die Addisonkrankheit auslöst, da der Ausgleich durch das übrige chromaffine System ungenügend sei. Für diese Auffassung wird das Zusammentreffen der Nebennierentuberkulose mit anderen Zeichen einer hypoplastischen Konstitution angeführt, wie Status thymicolymphaticus, Hypoplasie des Herzens und Gefäßsystem und der Genitalien. Wir haben schon oben darauf hingewiesen, daß die Beurteilung schwierig ist, wie weit diese sicherlich häufigen Störungen primär sind oder durch den allmählichen Ausfall der Nebennierenfunktion ausgelöst wurden. HANSEMANN erörtert aber auch einen disponierenden Einfluß einer entzündlichen Atrophie der Nebennieren.

Außer den 96 Fällen sicherer oder wahrscheinlicher, alleiniger Nebennierentuberkulose fand ELSÄSSER die Nebennieren 235mal mit Lungentuberkulose vereint, 85mal mit nur ganz vereinzelter, sonstiger chronischer Tuberkulose und 133mal mit ausgebreiteter chronischer Tuberkulose des Körpers; ähnliche Zahlenverhältnisse läßt die Zusammenstellung von LEWIN erkennen. Die Häufigkeit frischer miliärer Tuberkulose der Nebenniere läßt sich aus der Literatur nicht zusammenstellen.

ELSÄSSER glaubt, daß vielfach die Ausbreitung der Tuberkulose im Körper von der Nebenniere ausgehen könne. Dafür haben wir ein einleuchtendes Präparat in der Sammlung des Kölner Instituts. Hier geht von einer Nebennierentuberkulose eine Intimatuberkulose der Nebennierenvene aus, die bis in die Vena cava reicht; es bestand allgemeine Miliartuberkulose. Doch sind solche Fälle wohl sehr selten. In der Mehrzahl dürfte nach unseren heutigen Anschauungen von der Entstehung und Ausbreitung der Tuberkulose im Körper die Nebennierentuberkulose als eine sekundäre Erkrankung aufzufassen sein, die hämatogen von einem anderen Primärherd, vorwiegend der Lunge, entstanden ist, selbst dann, wenn sie in ihrer Größe und in ihrer Rolle für den Organismus die größere Bedeutung erlangt hat.

IX. Syphilis der Nebennieren.

Die Nebennieren werden durch angeborene, sowie auch durch erworbene Syphilis in Mitleidenschaft gezogen.

Veränderungen der Nebennieren wurden schon von VIRCHOW (1859) und BÄRENSPRUNG (1864) beschrieben. Ersterer gab Vergrößerung und totale Verfettung an, letzterer stellte miliare Knötchen fest. Entsprechend den Veränderungen, die kongenitale Syphilis in anderen Organen hervorruft, haben wir drei verschiedene Formen zu unterscheiden, die jedoch häufig miteinander vorkommen.

Die erste Veränderung besteht in Nekrosen und akut entzündlichen Erscheinungen. Sie treten als kleinste Herde auf, die Miliartuberkeln gleichen (KOKUBO, GULEKE), aber können auch erbsengroß werden (KOKUBO, GIRODE), selbst größere, keilförmige Bezirke, wie anämische Infarkte, einnehmen (ASCHOFF).

Mikroskopisch zeigen diese Herde das Bild von Koagulationsnekrosen mit reichlichen, fein zersplitterten Kerntrümmern. Stellenweise sind noch Schatten von Epithelzellen zu erkennen, aber nichts deutet auf voraufgegangene Granulationswucherung, vielmehr stammen die meisten der dicht gedrängten Kerntrümmer von Leukozyten, die noch am Rande eine Infiltrationszone bilden. Neben diesen Nekroseherden finden sich Kapselverdickung und interstitielle Bindegewebsbildung, wie sie noch zu beschreiben sind. Wir haben solche Nekrosen auch inmitten der verdickten Kapsel gesehen und öfter in Rinde oder Mark kleinste, makroskopisch überhaupt nicht erkennbare Fleckchen. Gemäß den Untersuchungen von SCHNEIDER an gleichartigen, miliaren Leberherdchen haben wir solche Stellen auf Spirochäten untersucht, aber keine stärkere Anhäufung, vor allem keine Zopfbildungen feststellen können. Sicher sind viele in der älteren Literatur erwähnte miliare Gummata, namentlich wenn sie nur makroskopisch betrachtet sind, derartige einfache Nekrosen, aber es

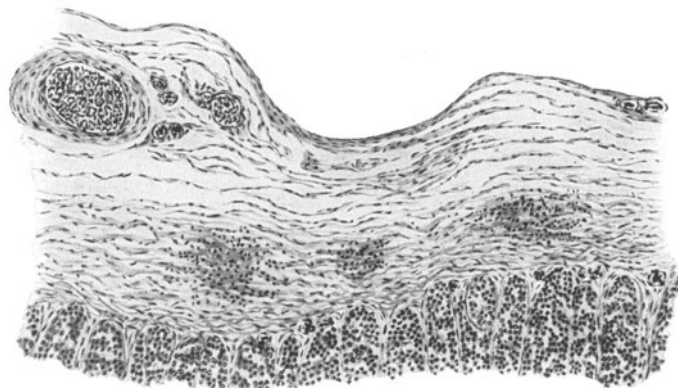


Abb. 29. Kapselverdickung und miliare Nekrosen bei angeborener Lues.

geht wohl zu weit, wenn KOKUBO überhaupt das Vorkommen echter Gummiknoten bei angeborener Syphilis bezweifelt.

Gummiknoten müssen die Grundlage einer Granulationsbildung mit lymphozytärer Infiltration erkennen lassen, bei ausgedehnter Verkäsung wenigstens noch am Rande. Die miliaren Gummata (HECKER, GULEKE) lassen, wie bemerkt, diese Entstehung nicht zweifelsfrei erkennen. Doch beschreibt OBERNDORFER auch kleine, richtige Gummiknoten. GIRODE sah einen haselnußgroßen, zentral verkästen Gummiknoten bei einem Kind, das 10 Stunden nach der Geburt starb, und WINOGRADOW gibt bei einem 1 Jahr alten Mädchen sogar ein walnußgroßes Gumma an. Auch die von HENNIG (nach HERXHEIMER) beschriebene vollständige Umwandlung der Nebenniere in eine gelatinöse, mit dem Zwerchfell verwachsene Masse, läßt sich wohl als Gummibildung auffassen.

Weitaus am häufigsten werden aber diffuse, produktiv-entzündliche Veränderungen beschrieben, die als interstitielle Entzündung oder diffuse Sklerose bezeichnet werden. Vor allem ist die Kapsel verdickt, durch zellreiches fibrilläres Gewebe (Perihypernephritis, SIMMONDS), und von hier drängen sich Gewebszüge zwischen die Balken der Rinde ein. Die Randschichten, Glomerulosa und äußere Faszikulata, werden dadurch zuerst zur Atrophie gebracht, aber auch die inneren Schichten auseinander gedrängt; in der primären Markschicht findet sich nur um die Venen vermehrtes Bindegewebe. Mit dieser

interstitiellen Gewebsvermehrung kann das Vorkommen kleiner Nekrosen in allen Schichten verbunden sein, auch das Auftreten gummöser Herde.

In vielen Fällen von angeborener Lues sind wesentliche Veränderungen der Nebennieren nicht festzustellen, aber trotzdem gelingt es, Spirochäten in großer Menge, verteilt in allen Gewebsschichten zu finden. SIMMONDS wies schon bei den ersten Nachprüfungen mit der LEVADITI-Methode nach, daß die Nebenniere zu den Organen gehört, in denen die Spirochätendarstellung am leichtesten und regelmäßigsten gelingt. Sie werden andererseits manchmal vermißt, wenn ausgesprochene Gewebsveränderungen vorhanden sind, wobei das Alter des Kindes und vorausgegangene Behandlung von Bedeutung sind.

Bemerkenswert ist endlich noch das Vorkommen kleiner Herde blutbildenden Gewebes, die HICKEL bei angeborener Syphilis beschreibt. Ihre Entstehung aus Epithelzellen ist entschieden abzulehnen. Auch ASCHOFF faßt mit COHN einen Teil der kleinen Rundzellerde bei Kindern als solche Blutbildungsherdchen auf und weist auf ihre Häufigkeit bei kongenitaler Lues hin.

Erworbene Syphilis.

Frische Stadien erworbener Syphilis sind so gut wie nicht bekannt (vgl. WILE). Klinisch ist sie bei einem Fall Addisonischer Erkrankung angenommen worden, der durch antiluetische Behandlung zurückging (CROHN). Dagegen liegt es nahe, bei Fällen von schwieriger Umwandlung (Sklerose, fibröse Atrophie), die als Grundlage von Addisonkrankheit ohne Tuberkulose gefunden werden, an die Endzustände syphilitischer Erkrankung zu denken (SIMMONDS). Gleichzeitige luische Erkrankung anderer Organe (FOÀ) macht dies noch wahrscheinlicher. Die Veränderungen der Nebennieren selbst sind in diesen fertigen Endstadien nicht mehr irgendwie gekennzeichnet. Frühere Stadien hat SCHWYZER gesehen und als diffuse gummöse Infiltration beschrieben. Knotige Gummibildungen erwähnen BIRCH-HIRSCHFELD und GORDON.

Sonst ist noch darauf hinzuweisen, daß bei tertiärer Syphilis eine Amyloid-entartung der Nebenniere nicht selten vorkommt (HERXHEIMER).

X. Die Geschwülste der Nebennieren.

a) Die homologen, von der Nebennierenrinde ausgehenden Geschwülste (Hypernephrome).

1. Ausgereifte Rindengeschwülste.

Aus lipoidhaltiger Rindensubstanz bestehende, umschriebene Adenomknoten der Nebennierenrinde sind ein häufiger Befund. Meist stellen sie sich als hirsekorn- bis hanfkorngroße, buttergelbe, deutlich abgrenzbare Knötchen in den äußeren Rindenschichten dar, die sich mitunter unter Verdrängung der Rindensubstanz nach der Kapsel zu vorwölben und vor allem, wenn sie in der Mehrzahl vorhanden sind, zu einer höckerigen Auftreibung der Oberfläche führen (adenomatöse Hypertrophie). Oft sitzen solche kleine Knoten in großer Zahl nebeneinander in ein und derselben Nebenniere und fast durchweg sind sie doppelseitig anzutreffen. Sie finden sich in dieser Form bei fast 33% aller Erwachsenen in jedem Alter und ohne Unterschied des Geschlechts. Es kommen aber auch größere Adenome vom Ausmaß einer Erbse bis zu einer Haselnuß vor, und mitunter erreichen sie eine Größe, die das ganze Organ um ein Vielfaches übertrifft (PRYM, M. B. SCHMIDT). Gerade auch diese großen Knoten sind gewöhnlich doppelseitig entwickelt. Gelegentlich zeigen sie eine kugelige

Gestalt und sind unter Verdrängung des eigentlichen Organgewebes gut von diesem abzugrenzen, wenn auch eine ausgesprochene Bindegewebskapsel meist fehlt. Sie lassen dann gewöhnlich eine annähernd radiäre Zeichnung erkennen, sind bald gleichmäßig gelb, bald gelb und braun gefleckt. Mitunter sind die inneren Teile durchblutet oder von weißlichem schwieligen Gewebe eingenommen. In seltenen Fällen durchsetzen sie das Organ so vollständig, daß seine Struktur und Form nicht mehr erkenntlich sind (Struma suprarenalis). In kleineren Adenomen liegen die Zellen gewöhnlich in Balken und Reihen, so daß ihr Bau mit dem der Zona fasciculata große Ähnlichkeit hat.

Mitunter erinnern aber die peripheren Schichten in Anordnung und Aussehen der Zellen etwas an die Glomerulosa und auch in den zentralen Ab-

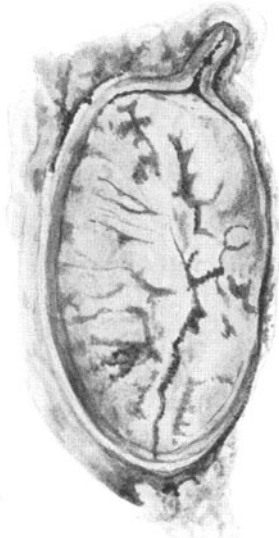


Abb. 30. Adenomatöse Hyperplasia bei Schrumpfnieren.

schnitten kommen bei Lockerung der Zellverbände und beim Vorhandensein weiter Kapillaren Bilder zustande, die mit der Zona reticularis vergleichbar sind, vor allem dann, wenn die Geschwulstzellen eine deutliche Lipofuszinpigmentierung aufweisen. In größeren Knoten ist aber meist eine besondere Anordnung der Zellen nicht zu erkennen, wenn auch Balkenbildungen wenigstens stellenweise anzutreffen sind. Durchweg besitzen die Adenome ein feines, bindegewebiges Gerüst, mit zahlreichen, oft sehr weiten Kapillaren. Regelmäßig sind ihre Zellen aufs dichteste mit Neutralfetten und doppelbrechenden Lipoiden erfüllt, so daß sie im mit Alkohol behandelten Schnittpräparat als große, blasse, schaumige Zellen von pflanzenzellartigem Aussehen mit kleinen Kernen erscheinen. Auch bei Zuständen, wo die übrige Nebenniere fettfrei oder fettarm ist, ist der Lipoidgehalt in den Adenomzellen immer sehr deutlich. Glykogen enthalten sie (wenigstens in nennenswerter Menge) bis auf verschwindend wenige Ausnahmen (LUBARSCH) meist nicht. Dadurch unterscheiden sie sich grundsätzlich von den stets glykogenreichen hypernephroiden Geschwülsten der Niere. Wie in der normalen Nebennierenrinde treten nicht so selten in

ihren Zellsträngen mikroskopische Spalt- und Hohlräumbildungen auf, die freilich keine echten „Drüsen“lumina sind, sondern wie auch sonst in der Rinde unserer Auffassung nach durch den Zerfall hydropischer Zellen zustande kommen. Ausgesprochene Schlauch- und Papillenbildungen, wie in manchen hypernephroiden Nierengewächsen sind jedoch, wir betonen das besonders, in den Adenomknoten der Nebennierenrinde nie anzutreffen, wenn sie auch gelegentlich, wie in dem bekannten von PRYM genauer beschriebenen Falle eines großen doppelseitigen Rindenadenoms durch die besonderen Verhältnisse des Stützgerüsts vorgetäuscht werden.

In fast jedem größeren Adenom fällt mitunter schon mit bloßem Auge durch die dunkelbraune Färbung eine oft sehr beträchtliche Pigmentierung vor allem der innersten Zellagen auf. Ganz eindeutig handelt es sich dabei um das gleiche Pigment, das schon normalerweise in der Zona reticularis anzutreffen ist und dessen Eigenschaft als fetthaltiges Abnutzungspigment heute sichergestellt ist (TUCZEK, HUECK). Wir können LUCKSCH darin nicht folgen, wenn er aus ganz unzureichenden Gründen hier von Melanin redet, das identisch sein soll mit dem der Haut und wenn er solche „pigmentierte

Adenome“ als Ausgangspunkt der berüchtigten primären Melanosarkome der Nebenniere darstellt. Damit soll keineswegs geleugnet werden, daß vor allem in großen Adenomknoten der Lipofuzingehalt der Geschwulstzellen sehr beträchtlich sein kann, wenn freilich auch so starke Pigmentierungen, wie sie neuerdings M. B. SCHMIDT bei einem doppelseitigen Nebennierenrindenadenom bekannt gegeben hat, nicht zu den gewöhnlichen Befunden gehören. Einen ganz entsprechenden Fall, (freilich ohne allgemeine Amyloidose, die wohl auch im Falle von SCHMIDT eher durch die Störung des Eiweißstoffwechsels infolge der Bronhektasen als durch das Adenom bedingt sein dürfte), haben wir bei einem älteren Tabiker mit starker Atherosklerose gesehen und durch WACHENDORFF beschreiben lassen.

Die schwierigen hyalinen Abschnitte in der Mitte großer Adenome entstehen wohl meist durch Blutungen, deren Pigmentreste oft noch nachweisbar sind. Größere Zystenbildungen haben wir nie beobachtet.

Die Rindenadenome stehen vor allem, was ihre Entwicklung angeht, in engster Beziehung zu den schon erörterten „akzessorischen Rindenknoten“ im Bereiche des Hauptorganes. Wie diese finden sie sich teils im Kapselgewebe, oft noch durch einen Stiel mit dem Hauptorgan verbunden, teils in der Rindensubstanz und schließlich inmitten des Organs und der Marksubstanz. Oft wird es bei der Kleinheit der in Rede stehenden Gebilde überhaupt schwer sein, einen Unterschied zwischen akzessorischem Rindengewebe und Adenomknoten zu machen. Andererseits wird aber damit die Frage von Bedeutung, ob es berechtigt ist, in den Adenomen, vor allem den größeren, geschwulstmäßige Wachstumsstörungen auf der Grundlage solcher akzessorischer Rindenteile zu sehen. Es ist schon betont worden, daß die Entwicklung der akzessorischen Rindenknötchen eng verknüpft ist mit den Prozessen der Oberflächenausgestaltung, wie sie im Gefolge der intrauterinen Rindenfaltung und des postfötalen Umbaues, aber auch beim Erwachsenen nach mannigfachen Rückbildungsprozessen etwa nach der Gravidität oder auch im Greisenalter, schließlich auch im Gefolge entzündlicher Veränderungen sich abspielt. Immerhin sind, wie insbesondere LANDAU betont, die auf diese Weise entstehenden akzessorischen Rindenknoten sehr klein und auch sonst sind Zweifel an ihrer weiteren Wucherungsfähigkeit durchaus berechtigt. Insbesondere für die in den ersten Lebensjahren entstehenden Knoten ist es ja bekannt, daß sie im Laufe des Lebens in das Hauptorgan aufgenommen werden. Zudem stehen sie zahlenmäßig in gar keinem Verhältnis zu den Adenomknoten, die fast in einem Drittel aller Nebennieren zu finden sind, im Alter noch häufiger vorkommen als in der Jugend und vor allem in lipoidreichen Rinden zweimal so häufig, als in lipoidarmen gefunden werden, wogegen zwischen akzessorischen Rindenknötchen einerseits, dem Alter, dem Geschlecht, dem allgemeinen Ernährungszustand der Krankheit und dem Lipoidreichtum der Rinde gar keine Beziehungen greifbar sind (LANDAU). Nach LANDAU entfällt etwa ein Drittel aller Adenome auf Zustände, die erfahrungsgemäß mit Lipoidreichtum der Rinde einhergehen und bei denen auch tatsächlich die Rinde lipoidreich zu finden ist, während in ausgesprochen lipoidarmen Nebennieren Adenomknoten sehr selten sind. Oft besteht freilich, und das ist besonders beachtenswert, insofern eine gewisse Ausnahme von diesem Verhalten, als fettreiche Adenomknoten gerade bei solchen Zuständen angetroffen werden, „die zwar erfahrungsgemäß mit Lipoidreichtum einhergehen, die aber tatsächlich lipoidarm gefunden werden und umgekehrt bei solchen Zuständen, die gewöhnlich Fettarmut der Rinde zufolge haben und im gegebenen Falle Fettreichtum nachweisen. Die Mehrzahl der Fälle entspricht also solchen Zuständen, bei denen einander entgegenwirkende Ursachen den Lipoidgehalt beeinflussen“. Daraus ergibt sich, daß im deutlichen Gegensatz zu den

akzessorischen Rindenknoten die Adenome in einer freilich nicht ganz übersehbaren Beziehung zur Funktion und zum Chemismus der Nebenniere stehen, wenn es auch nicht angängig ist, sie ohne weiteres als den Ausdruck einer Überfunktion zu deuten. Daß ein Adenom den gleichen Lipoidgehalt wie die umgebende Rinde hat, ist sicherlich sehr selten, meist sind sie lipoidreicher, oft freilich auch fettärmer als die Umgebung und mitunter ist auch mikrochemisch eine andere Zusammensetzung der Fettsubstanzen erweisbar (STEINKE). Ist man geneigt, in gleicher oder ähnlicher Weise, wie in den akzessorischen Rindenknoten so auch in den Adenomen Fehlbildungen zu sehen, so mag es gerade damit zusammenhängen, wenn sie sich chemisch und funktionell etwas anders verhalten als die Umgebung, auf jeden Fall auf Eingriffe am Lipoidgehalt viel träger ansprechen als die übrige Rinde. Es ist andererseits auch nicht von der Hand zu weisen, daß gerade die zur Speicherung gelangenden Fettsubstanzen in den abgeschlossenen träger reagierenden Rindenzellkomplexen wachstumsfördernd wirken. Das oft gegensätzliche Verhalten zwischen normalen Rinden und Adenomzellen hat jedenfalls mit dazu beigetragen im Gegensatz zu THOMAS, dem eigentlichen geordneten Rindengewebe die Fähigkeit zur Knotenbildung abzusprechen und dafür auch beim Erwachsenen Gewebsbezirke verantwortlich zu machen, die schon früher im Innern der Rinde als isolierte Gebilde vorhanden waren und auch hier als Produkte einer Fehldifferenzierung anzusehen sind. Sie wären dann zurückzuführen auf mehr oder minder scharf abgegrenzte, meist rundliche Parenchymbezirke, die inmitten des geordnet gebauten Gewebes eingelagert sind, sich in der Hauptsache in der Glomerulosa und der äußeren Faszikulata finden, aber auch in den inneren Schichten vorkommen. Das gilt insbesondere auch für die Adenome im Zentrum und der Marksubstanz, deren Weiterentwicklung aus verlagerten Rindenzellen unumstritten ist. Dessen ungeachtet möchten wir die Frage stärker in den Vordergrund gestellt sehen, ob nicht die Entwicklung der Adenome, insbesondere derjenigen, die unter dem Bilde der knotigen Rindenhypertrophie auftreten, den Ausdruck eines mehr oder minder ausgedehnten Umbauprozesses der Rindensubstanz darstellt. Wenn man sich der großen Häufigkeit degenerativer bis zum Gewebszerfall sich auswirkender Rindenschädigungen bei fast allen infektiös-toxisch wirksamen Allgemeinerkrankungen bewußt ist, andererseits auch der unbestritten großen Regenerationsfähigkeit des Rindengewebes Rechnung trägt, dann ist die Vorstellung, wenigstens in manchen Adenomen örtliche Regenerate nach Ausfall anderer Rindenbezirke zu erblicken, unleugbar sehr bestechend. Sie gewinnt vor allem auch dadurch an Wahrscheinlichkeit, daß Adenome bei keiner einigermaßen deutlichen Atherosklerose der kleinen Nebennierenarterien fehlen und gerade hierbei in auffallendem Gegensatz zu atrophischen Rindeninseln stehen. Daß dabei funktionelle Mehrbeanspruchungen die Weiterentwicklung der jugendlichen Gewebsbezirke fördernd beeinflussen, liegt auf der Hand. Es mag hier ein Hinweis auf gewisse gleichgerichtete physiologische Altersveränderungen (nicht nur der Nebenniere, sondern aller parenchymatösen Organe) erlaubt sein, die in dem dichten Nebeneinander atrophischer und hyperplastischer Gewebsbezirke die große Bedeutung ähnlicher, funktioneller bzw. kompensatorischer Regulationsmechanismen enthüllen.

2. Geschwülste der Nebennierenrinde mit mangelnder Gewebsreife und destruirendem Wachstum.

Im Vergleich zu der Häufigkeit gutartiger Adenome der Nebennierenrinde sind entsprechende bösartige Neubildungen der Rindensubstanz sicher sehr viel seltener. In der Literatur liegen nur wenige, einwandfreie Beschreibungen

solcher Geschwülste vor, zumal bei einem großen Teil der als primäre Nebennierenkarzinome von GRAWITZ-Typ beschriebenen Fälle es sehr fraglich ist, ob hier wirklich die Nebennierengeschwulst den Primärtumor darstellt. Das gilt insonderheit für einige Fälle von WINKLER, wo es sich z. B. in Fall 5 um ein sicheres primäres Lungenkarzinom mit doppelten Nebennierenmetastasen handelt; in anderen Fällen liegen anscheinend primäre Nierengeschwülste vor, die erst sekundär auf die Nebenniere übergegriffen haben. Ich erwähne nur die in der Literatur über die hypernephroiden Nierentumoren oft angeführte Beobachtung von LÖWENHARDT, nach dessen Angaben die von ihm beschriebene Geschwulst von der Nebenniere ihren Ausgang nahm, während die Abbildung deutlich erkennen läßt, daß es sich um einen typischen Nierentumor mit Übergreifen auf das Kapselgewebe handelt, wo sogar in der Beschreibung betont wird, daß „unabhängig vom Tumor eine Stück Nebenniere“ vorhanden ist. Ebenso kann der Fall I von GERLACH ebensogut von der Niere als der Nebenniere seinen Ausgang nehmen, und das gleiche gilt für einige der von WINKLER beschriebenen Neubildungen (Fall 3). Auf jeden Fall sind viele der in der Literatur niedergelegten Beschreibungen von sog. primären malignen Hypernephromen und Nebennierenrindenkarzinomen nur mit Vorsicht zu verwerten. Das muß deshalb besonders betont werden, weil man leicht geneigt ist, in den bösartigen Hypernephromen der Nebenniere ortsständige Analoga zu den „Grawitzschen Tumoren“ der Nieren zu sehen, die ihren Ausgang von versprengtem Nebennierengewebe nehmen sollen.

Wir müssen uns, ohne zu der Frage der hypernephroiden Nierentumoren hier Stellung zu nehmen, was das Vorkommen dieser etwa gleichwertigen Nebennierengeschwülste angeht, ganz in Übereinstimmung mit IPSEN dahin aussprechen, daß, abgesehen vielleicht von einer Beobachtung DOBBERTINS bei einem neugeborenen Mädchen, keine einzige sichere primäre maligne Nebennierengeschwulst beschrieben ist, die auch nur Ähnlichkeit mit dem GRAWITZschen Nierentumor hätte. Durchweg wird vielmehr für die sicheren Nebennierenrindenkarzinome das Fehlen von Papillen, Zotten und großen, hellen fettfreien „Grawitzzellen“ besonders hervorgehoben, während sonst fast übereinstimmend die meist knolligen makroskopisch grau bis graugelb erscheinenden Geschwülste als solide Karzinome beschrieben werden, mit meist geringem, oft fehlenden Lipoid- und Glykogengehalt, gelegentlich mit Neigung zu nekrotischem Zerfall inmitten der Zellennester. Die Geschwulstzellen tragen deutlich epithelialen Charakter, sind teils in Strängen, teils aber ganz regellos angeordnet, mitunter sollen sie in enger Anlehnung an Gefäße nach Art eines „Perithelioms (WINKLER) sich ausbreiten. In den meisten Fällen zeigen sie die Neigung zur Bildung mehrkerniger Riesenzellen und anderer Zelltypen, so daß oft Bilder entstehen, die sarkomähnliche Strukturen bedingen. In anderen Fällen (MARCHAND) ist trotz großer Bösartigkeit der Typus des Nebennierengewebes in hohem Grade gewahrt. Blutungen und größere Erweichungen kommen vor, wie in allen anderen bösartigen Neubildungen. In einer großen Zahl der sicheren im Schrifttum niedergelegten, hierhergehörigen Beobachtungen waren die Geschwulstzellen in die Nebennierenvenen eingebrochen und gelegentlich bis in die Vena cava als Geschwulstthromben weitergewachsen. Häufig fanden sich Lungenmetastasen, seltener Tochtergeschwülste in anderen Organen wie in den Nieren und den Eierstöcken. Die überwiegende Mehrzahl der sicheren Fällen von malignen epithelialen Nebennierenrindengeschwülsten betrifft das Kindesalter.

Es ist beachtlich und auch für die Stellung und Auffassung der hypernephroiden Nierengeschwülste von gewisser Bedeutung, daß ein großer Teil der bösartigen, aber auch der gutartigen Nebennierenrindengeschwülste ver-

gesellschaftet ist mit Störungen in der Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Das Zusammentreffen solcher Hypernephrome mit morphologischen und funktionellen Veränderungen der Geschlechtszeichen ist jetzt so häufig, und zugleich in mannigfacher Art beobachtet worden, daß ein innerer Zusammenhang nicht mehr zu verkennen ist (SCHNEIDER). Namentlich MATTHIAS und BRUTSCHI, sowie VAN DAM und SCHMIDT haben neuerdings alle hierhergehörigen Fälle kritisch gesichtet, nachdem früher bereits BULLOCH und SEQUEIRA zum Teil auch NEUGEBAUER solche Beobachtungen gesammelt haben und zum ersten Male von LINSER und DIETRICH auf den Zusammenhang einer Nebennierengeschwulst mit geschlechtlicher Frühreife, von MARCHAND auf ihre Vergesellschaftung mit heterosexuellen Geschlechtsmerkmalen aufmerksam gemacht

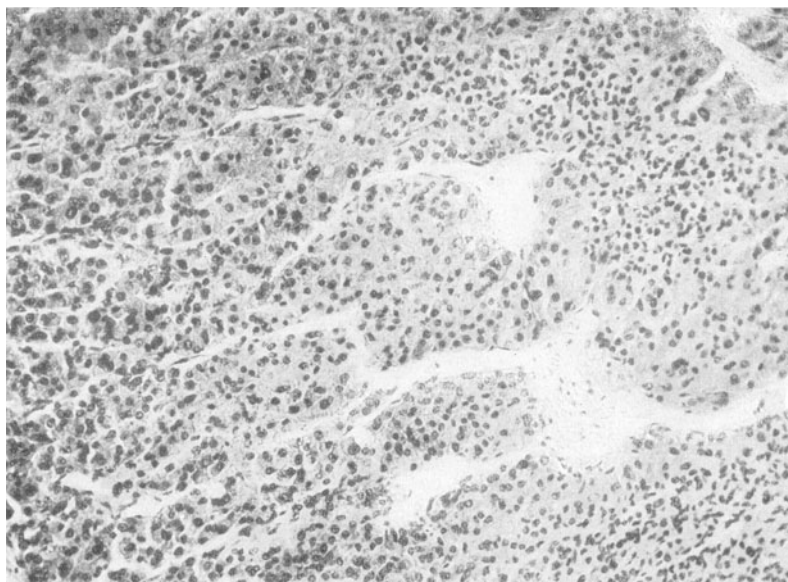


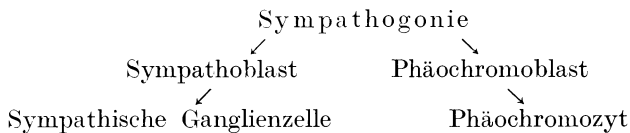
Abb. 31. Unreife Rindengeschwulst mit sexueller Frühreife. (Fall DIETRICH-LINSER.)

worden ist. Nur Neubildungen des Rindengewebes, seien es einfache Hyperplasien, Adenome oder maligne Hypernephrome zeichnen sich durch solche morphogenetische Wirkungen aus, während die Geschwülste der Marksubstanz Nebennierentumoren anderer Art (ebensowenig Grawitzsche Nierengeschwülste) bisher nie in dieser Kombination angetroffen wurden (s. S. 1017).

Dabei hängt nach MATTHIAS die Besonderheit der hypernephrogenen Sexualeinwirkung und ihr Verlauf wesentlich von zwei Faktoren ab, der Art, bzw. dem Reifegrad der Neubildung und der Zeit ihres Auftretens (BIEDL). Einfach hyperplastische Prozesse und gutartige Geschwülste der Nebennieren wirken langsamer, die bösartigen Hypernephrome führen in wenigen Jahren meist in früher Kindheit zum Tode. Damit hängt es zusammen, daß in solchen Fällen die Sexualveränderungen nicht so tiefgreifend sind, sich aber rascher entwickeln. Je unentwickelter die Geschlechtszeichen bei der Entstehung der Geschwulst noch sind, um so eingreifendere Störungen sind möglich. Je nach dem die Nebennierenveränderung bei Männern oder Frauen, bei Neugeborenen vor der Geschlechtsreife oder nach abgeschlossener Geschlechtsentwicklung einsetzt, wird die Wirkung eine weitgehend verschiedene sein.

b) Die von der Marksubstanz ausgehenden Neubildungen der Nebenniere.

In der Zugehörigkeit des Nebennierenmarks zum sympathischen Nervensystem liegt es begründet, daß seine im ganzen seltenen Geschwülste nur eine besondere örtliche Variante der auch sonst im Sympathikus, seinen Ganglien und Paraganglien vorkommenden Geschwulstformen darstellen. Ihre Gruppierung hat ebenso, wie die der übrigen Sympathikustumoren unter Berücksichtigung der Histogenese und des Reifungsgrades zu erfolgen. Maßgebend dafür sind die ontogenetischen Entwicklungsstadien der chromaffinen Marksubstanz, wie sie sich uns heute nach den Untersuchungen von KOHN, WIESEL, POLL und anderen darstellen (s. S. 953). Danach entwickeln sich sowohl die phäochromen Zellen wie die sympathischen Ganglienzellen des Nebennierenmarks aus einer gemeinsamen, früher als Lymphozyten angesehenen Sympathikusbildungszelle (Sympathogonie) über Zwischenstufen, wie Phäochromoblasten bzw. Sympathoblasten, so daß sich folgendes Schema ergibt:



Diese zweifache Entwicklungsrichtung kommt auch in den geschwulstmäßigen Neubildungen des Nebennierenmarkes deutlich zum Ausdruck, als wir sowohl unter den ausreifenden, wie den unreifen Formen zwei charakteristische Gruppen unterscheiden können, von denen die eine eine Differenzierung in Richtung auf die chromaffine, die andere auf die sympathische Ganglienzelle aufweist. Die ausgereiften Geschwulstformen am Ende dieser Entwicklungsreihe werden vertreten durch den chromaffinen Tumor (Paragangliom, Phäochromozytom) bzw. das Ganglionneurom, während am Anfang beider als vollständig unreife Geschwulstform das Neuroblastoma sympathicum embryonale (Sympathogoniom) steht.

1. Unreife Geschwülste mit mangelnder Gewebsdifferenzierung. (Sympathogoniom, Sympathoblastom.)

Die hierhergehörenden Geschwülste sind abgesehen von ihrer histologischen Struktur charakterisiert durch ihr fast ausschließliches Vorkommen bei jungen Kindern und Frühgeburten, ihr gelegentliches Auftreten in beiden Nebennieren und ihre Neigung zu Zerfall und Blutungen. Ihrer mangelnden Gewebsreife entspricht die große Neigung zu infiltrierendem Wachstum und zur Setzung von Tochtergeschwülsten, die besonders gerne in den retroperitonealen Lymphknoten, der Leber und im Skelettsystem auftreten. Makroskopisch erscheinen sie meist als große, die Nebennieren mehr oder minder vollständig zerstörende Neubildungen von weicher Beschaffenheit und weißer Grundfarbe, die aber durch rötliche und braune Blutflecken und gelbe Nekroseherde ein buntscheckiges Aussehen gewinnt. Die eigentliche Geschwulstzelle entspricht in allem der sympathischen Bildungszelle: sie besitzt ein spärliches Protoplasma, das nur hier und da etwas reichlicher ist und fadenförmige, auch keulenähnliche Ausläufer zeigt. Sie ist etwas größer als ein kleiner Lymphozyt und zeigt einen mittleren Durchmesser von $7,5 \mu$. Der Kern ist meist rundlich, seltener oval oder polygonal. Er besitzt eine deutliche Kernmembran, ist stark färbbar, steht aber in seinem Chromatinreichtum dem Lymphozytenkern nach. Die

Zellen liegen in einer Zwischensubstanz, die bei guter Fixierung als ein überaus zartes Faserwerk erscheint, gewöhnlich aber etwas körnig aussieht. Zum Teil besteht sie aus einfachen, faserigen Zellausläufern, zumeist aber aus isolierten, feinsten Fibrillen von oft bedeutender Länge. Diese treten oft zu Bündeln von wechselnder Breite zusammen, die gestreckt oder im Bogen verlaufend, einzelne Zellhäufchen miteinander verbinden. Alle diese Bilder entsprechen ähnlichen Gewebsformationen im frühembryonalen Nebennierenmark. Die Fibrillen sind nach v. GIESON hellgelb, nach MALLORY rötlich färbbar und wurden früher von KÜSTER und SCHILDER für Glia gehalten.



Abb. 32. Sympathoblastom der Nebenniere. (♀ 9 Monate.)
(Inaug.-Diss. ESSER, Köln.)

Heute wissen wir, daß LANDAU und PICK Recht haben, wenn sie von einer primitiven fibrillären Differenzierung des Plasmas neuroektodermaler Zellen reden, nachdem HERXHEIMER ihre spezifische Darstellung mit der BIELSCHOFSKY-Methode gelungen ist. An ihrer Auffassung als embryonale Nervenfasern besteht heute kein Zweifel. Ein besonders charakteristisches Merkmal bekommt die Geschwulst durch die Neigung der Zellen, sich zu einzelnen Zellhäufchen zusammenzulegen und dadurch, daß an vielen Stellen Zellrosetten auftreten, in deren Innern die Fäserchen ein durch-einandergeflechtes Netzwerk bilden, dessen Fasern oft mit Zellausläufern in Verbindung stehen und zwischen den Zellen hindurchlaufen. SCHILDER nannte diese Bildungen seinem

Standpunkte getreu Gliaballen und -rosetten, PICK bezeichnet sie richtiger als Sympathogonienkapseln. Die Größe des Durchmessers der Rosetten beträgt 30–40 μ .

Es ist kein Wunder, daß die eigentliche Natur dieser Rundzellgeschwülste als Neuroblastome erst verhältnismäßig spät erkannt worden ist. So lassen sich in der Geschichte dieser bemerkenswerten und seltenen Neubildungen deutlich drei Perioden unterscheiden. Sie wurden zunächst fast stets als Rundzellensarkome oder Lymphosarkome gedeutet, wenn auch vielfach die feine granuläre Zwischensubstanz besonders betont und die Neigung zu Blutungen als auffallend bezeichnet wird. Oft wird auch auf die charakteristischen Metastasenbildungen der Leber

hingewiesen, so in den Fällen von KARKER, VON DALTON, GADE, PAPPER und DE RUYTER. Diese Fälle betreffen ebenso wie einige andere durchweg Kinder in den ersten Lebensjahren. Eine deutliche fibrilläre Differenzierung der Grundsubstanz und Neigung zur Rosettenbildung zeigt auch der sicher hierhergehörende Fall von doppelseitigem Nebennierentumor AMBERTS, der bereits auf die Ähnlichkeit der Tumorzellen mit den Nebennierenmarkzellen eines jungen Embryo hinweist. Auch eine Reihe von Beobachtungen der neueren Zeit, die als Rundzellensarkome der Nebennieren bezeichnet werden, weisen durch ihre histologischen Besonderheiten und die Art der Metastasierung in Leber und Knochen darauf hin, daß es sich um Sympathikusbildungszellgeschwülste gehandelt hat

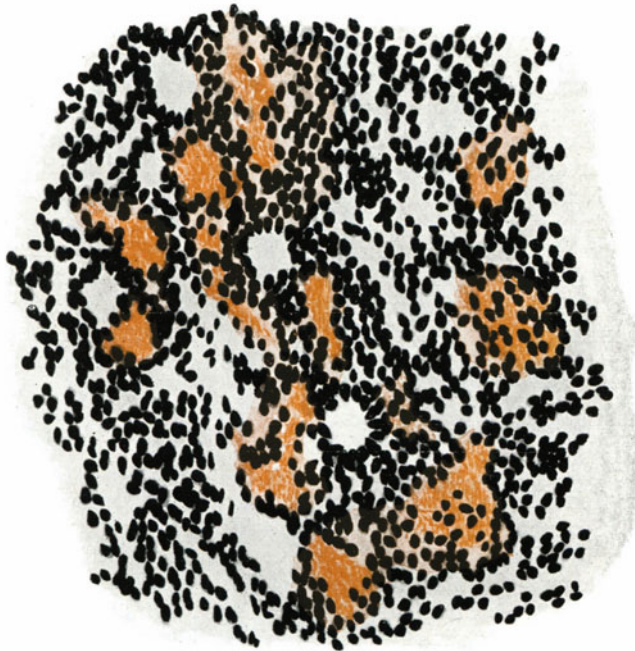


Abb. 33. Sympathogonion der rechten Nebenniere. 2jähriges Mädchen. (Präparat von Dr. LAUCHE-Bonn.)

(RICHARDS, HUTCHINSON, HECHT, WINKLER). Der erste, welcher die Rundzellengeschwülste der Nebenniere bewußt vom Sympathikus ableitete, war RIBBERT und sein Schüler KÜSTER. Freilich wurden sie durch das Aussehen der feinfaserigen Substanz und die rosettenförmigen Bildungen veranlaßt, die Tumoren als Gliome aufzufassen, wenn ihnen auch eine positive Gliafärbung nicht gelang. Zwar hat WIESEL bald darauf aufmerksam gemacht, daß die Tumorzellen, wie sie KÜSTER beschreibt, durchaus den von ihm im Nebennierenmark zuerst beschriebenen Sympathikusbildungszellen entsprechen und daß er auch schon früher die Rosetten im embryonalen Nebennierenmark unter der Bezeichnung von Markballen beschrieben habe. Aber trotzdem wurden auch in der Folgezeit die in Rede stehenden Nebennierenmarkstumoren unter Hinweis auf die mit Pikrinsäure gelb färbbare fibrilläre Zwischensubstanz und das Auftreten von Rosetten weiterhin als Gliome bezeichnet. So besonders

von LAPOINTE und LECÉNE und von SCHILDER. Erst in den beiden letzten Jahrzehnten haben dann WRIGHT, PICK und LANDAU unter Berufung auf ältere Hinweise von MARCHAND, KRETZ und WIESEL einige eigene Beobachtungen genauer unter dem Gesichtspunkt ihrer histogenetischen Entstehung und Auffassung untersucht und sie im Gegensatz zu KÜSTER und SCHILDER als Neuroblastome im eigentlichen Sinne bezeichnet. Insbesondere hebt PICK auf Grund eigener Vergleiche und Untersuchungen hervor, daß die Zellen, Fasern und alle Gewebsformationen in diesen Nebennierenmarksgeschwülsten durchaus den bei der Entwicklung des Sympathikus und seiner Nebenorgane zu findenden Bildern entsprechen. Die rosettenförmigen Bildungen, die von den Gliarosetten vollständig abweichen, bezeichnete er als Sympathogonienkapseln. Er betont, daß die Gliamethoden stets negativ ausfielen und daß die Fasern bei der MALLORYschen Phosphorwolframsäure-Hämatoxylin-Methode rötlich wie Achsenzylinder, nicht blau, wie Glia sich darstellen lassen. Typisch für die Fasern der Tumoren sei nicht das Filzwerk, sondern die Anordnung als Faserbündel, wie sie sich bei jungen Gliafasern niemals finde. Auch LANDAU trat entschieden der Deutung der Neubildungen als Gliome entgegen und vergleicht alle ihre Strukturen mit der physiologischen Ontogenese der Bildungszellen des sympathischen Nervensystems. Auch er identifiziert die feinsten Fasern mit embryonalen Nervenfasern, deren Anordnung zwar vom physiologischen Typ gelegentlich abweicht und deren Differenzierungshöhe mit dem Alter der Geschwulstträger zunimmt. Der endgültige Beweis, daß die feinen Fibrillen der Grundsubstanz embryonale Nervenfasern darstellen, wurde jedoch erst im Jahre 1913 von HERXHEIMER erbracht, der mit Hilfe der BIELSCHOWSKYschen Methode einwandfrei dartun konnte, daß jede einzelne Fibrille der Färbung und dem Aussehen nach eine deutliche Nervenfasern sei, deren Verhalten mit dem markloser Nervenfasern auch inmitten von Blutungen vollständig übereinstimmte. Nervenscheiden und Scheidenkerne fehlten in seinen und allen übrigen Fällen vollständig, so daß eine Nervenfasernbildung auf dem Wege von Zellketten Schwannscher Zellen hier vollständig ausgeschlossen werden kann, die Fasern vielmehr den Sympathikusbildungszellen selbst ihren Ursprung verdanken.

Die Zahl der in der Literatursammlung von HERXHEIMER niedergelegten Beobachtungen solcher Neuroblastome beträgt bis zum Jahre 1913 28. Die Geschwulstträger sind ausschließlich Kinder, deren Ältestes neun Jahre war, während 12 Kinder noch nicht einmal ein Alter von drei Monaten erreicht hatten. Uns selbst standen die Präparate von vier hierher gehörigen Fällen, die von SCHOTT, HERWEG, LAUCHE-Bonn und ESSER (zum Teil in Dissertationen) näher beschrieben sind zur Einsicht zur Verfügung. Gerade ein Vergleich dieser vier Fälle hat uns gezeigt, daß innerhalb dieser Geschwulstgruppe entsprechend früheren Angaben von LANDAU selbst wieder verschiedene Differenzierungsgrade erreicht werden können. Die unreifsten Fälle zeigen nichts von Zellballenbildung und Rosetten. Bei ihnen ist auch die feine fibrilläre Differenzierung meist nur stellenweise angedeutet. Fälle mit ausgesprochenen Rosetten und Markballen entsprechen einem ganz bestimmten Reifungsgrad, der sich erst bei weiterer Fortentwicklung des Bildungszellmaterials einstellt.

Gerade die unausgereiften Nebennierenmarksgeschwülste zeichnen sich durch besondere Bösartigkeit und großartigste Metastasenbildungen aus. Interessanterweise sitzen die Tochtergeschwülste oft auffallend reichlich im Skelettsystem, besonders im Schädelknochen. Durch die weitgehende Zerstörung des Knochenmarks kann unter Umständen das Blutbild schwer beeinträchtigt sein, vor allem dann, wenn Geschwulstzellen selbst zur Ausschwemmung gelangen (HERWEG-ESSER). Die Erkrankung kann sich zu Lebzeiten dann unter dem klinischen Bilde des Chloroms (HERWEG) oder der perniziösen Anämie darbieten.

Eine andere Gruppe von Fällen ist ausgezeichnet durch die ausgedehnte Metastasenentwicklung in der Leber und in den paraaortalen Lymphknoten. In der ausländischen Literatur werden geradezu zwei Typen von unreifen Neuroblastomen unterschieden, ein Typ PEPPER mit vorzüglicher Entwicklung der Metastasen in der Leber und den Lymphknoten und ein Typ HUTCHINSON mit Metastasen im Knochensystem, insbesondere im Schädel. Doch läßt sich von pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten, auch hinsichtlich des Alters der Geschwulstträger, eine solche Unterscheidung nur schwer durchführen, da wiederholt Fälle beschrieben sind, wo Leber, Lymphknoten und Knochen in gleicher hochgradiger Weise von Tochtergeschwülsten durchsetzt waren. Einen kurzen Hinweis verdienen diejenigen Fälle, bei denen die Geschwülste in beiden Nebennieren zur Entwicklung gelangt waren (AMBERG, LANDAU, HECHT, WINKLER).



Abb. 34. Sympathogonienhaufen in der linken Nebenniere des gleichen Falles wie Abb. 33. (Nach einem von Herrn Dr. LAUCHE überlassenen Präparat.)

Es ist schwer zu entscheiden, ob es sich hier um Metastasen in die andere Nebenniere oder um eine selbständige doppelseitige Geschwulstentwicklung gehandelt hat. Doch spricht viel dafür, daß die Geschwülste gleichzeitig auf dem Boden von Fehldifferenzierungen des Sympathikusanteils der Nebenniere in beiden gleichzeitig entstanden sind (LANDAU).

Vor allem möchten wir in dem Sinne die von LAUCHE, WILKE, AMBERG und uns gemachte Beobachtung verwerthen, daß beim Bestehen eines Neuroblastoms der einen Nebenniere in der anscheinend makroskopisch unveränderten anderen, bei histologischer Untersuchung, große Anhäufungen undifferenzierter Sympathogonienballen zu finden sind, die nach Lage und Aussehen sicherlich keine Metastasen sind. Auffallend ist in diesen Fällen auch der Umstand, daß in der anscheinend unversehrten anderen Nebenniere die Differenzierung von reifen Markelementen außerordentlich weit gegenüber der Norm zurückgeblieben ist. Die übrigen Sympathikusanteile sind jedoch in solchen Fällen, soweit sie untersucht worden sind, nicht weiter verändert befunden worden (LANDAU). Daß entsprechende Geschwülste aus Sympathogonien mit den gleichen Eigentümlichkeiten, wie die des Nebennierenmarkes auch in anderen Abschnitten des

Sympathikus wiederholt zur Beobachtung gelangt sind, bedarf hier nur eines kurzen Hinweises.

Die bisher erörterten, nur bei Kindern beobachteten bösartigen Neuroblastome des Sympathikus erheben sich, was ihre Differenzierungshöhe angeht, nicht über das Stadium der Sympathogonien hinaus. Sie sind daher konsequenterweise als Sympathogonione zu bezeichnen und damit abzugrenzen von Neuroblastomen mit weiter vorgeschrittener Gewebsdifferenzierung. Freilich sind hierher gehörige Beobachtungen außerordentlich selten. Immerhin möchten wir den Fall von SCHOTT und vielleicht auch den von BARNEWITZ hierher rechnen, die bemerkenswerterweise ältere Individuen betrafen und bei denen neben Sympathogonien und Sympathogonienkapseln auch Sympathoblasten und vielleicht auch Gliafasern zur Entwicklung gekommen sind. In dem Falle von SCHOTT finden sich einmal die typischen Bilder des Sympathogonions mit kleinen dunklen Zellen, Markballen und Sympathogonienkapseln. Außerdem aber, größere, hellere Zellen, deren Kern feine Chromatinfäden und Kernkörperchen besitzt und die in allem den Sympathoblasten entsprechen. Ferner fand sich neben den typischen Rosetten eine andere Art von Rosettenbildung mit zentralem Hohlraum und beinahe epithelial zu deutender Anordnung der Kerne, deren Ähnlichkeit mit gliomatösen Bildungen viel größer ist als bei den Rosetten der ersten Art, mit dem durch Faserwerk ausgefüllten Zentrum. Ob es berechtigt ist, hier von einer Differenzierung der Grundsubstanz in Richtung gliösen Gewebes zu reden, muß freilich mangels eines positiven Ausfalles entsprechender Färbungen unentschieden bleiben, immerhin spricht das ganze Verhalten der Neubildung für eine über die gewöhnliche Differenzierungshöhe hinausgehende Entwicklung eines sympathischen Neuroblastoms. Bemerkenswerterweise befand sich auch der Geschwulstträger bereits in höherem Alter, was im gewissen Sinne den höheren Reifegrad der Geschwulstbildung verständlich machen könnte.

Schließlich ist hier noch die viel angeführte Beobachtung von MARCHAND zu erwähnen, die gewissermaßen den Übergang zu den ausreifenden Neuroblastomen darstellt. Sie betrifft den Befund einer kleinen Geschwulst in der Nebenniere eines 2jährigen Mädchens, die im wesentlichen aus großen hellen Zellen aufgebaut war, die MARCHAND mit gewisser Vorsicht als Vorstufen bzw. Jugendformen von Ganglienzellen deutet. Unserer heutigen Nomenklatur nach wäre diese Geschwulst als ein reines Sympathoblastom zu bezeichnen.

2. Homologe ausreifende und ausgereifte Geschwülste des Nebennierenmarks mit Entwicklungsrichtung zum Ganglioneurom.

Die hierher gehörenden Geschwülste sind im ganzen selten, und stellen an der Nebenniere auch nur eine Standortsspielart von sonst im Sympathikusbereich auftretenden Geschwülsten dar. Ihre am weitesten ausgereifte Form ist das typische Ganglioneurom, das lediglich aus Ganglienzellen und Nervenfasern besteht, während andere Geschwülste gewöhnlich als Ganglioneuroblastome bezeichnet (ROBERTSON) neben den Ganglienzellen noch andere, weniger differenzierte Zellelemente aus der Entwicklungsreihe der sympathischen Zellen aufweisen. Im einzelnen ist es schwer zu unterscheiden und aus den Literaturangaben meist nicht mit der gewünschten Sicherheit zu entnehmen, in welchem Ausmaße neben den ausgereiften Ganglienzellen und Nervenfasern noch unreife sympathische Elemente vorhanden waren. Sicherlich wäre es berechtigt, mit A. VON FISCHER die Gruppe der Ganglioneuroblastome (ROBERTSON) noch weiter aufzulösen in ausreifende Formen, zu denen das Ganglioneuroma simplex, das Ganglioneuroma immaturum und das Ganglioneuroma imperfectum zu rechnen wären, und in teilweise ausreifende Formen, die als Neuroblastoma ganglio-

cellulare und wucherndes Ganglioneurom zu bezeichnen wären. Das Ganglioneuroma simplex dadurch, daß sich im Tumor noch Bildungszellen in ruhendem Zustande vorfinden. Aus ihm kann das wuchernde Ganglioneurom dadurch entstehen, daß die einzelnen Geschwulstbestandteile selbständig zu wachsen anfangen. Den späteren Stadien des Ganglioneuroma immaturum entsprechen dann die verschiedenen Formen des Neuroblastoma gangliocellulare, die sich vom Ganglioneuroma immaturum durch die maligne Wachstumstendenz seiner Bildungszellen unterscheiden (FISCHER).

Freilich betont FISCHER selbst, daß die Abgrenzung der einzelnen Gruppen vielfach auf Schwierigkeiten stößt und nicht immer scharf durchgeführt werden kann. Für die im Bereiche der Nebenniere vorkommenden Geschwulstformen ist das auch deshalb ohne Belang, weil es sich in weitaus der größten Mehrzahl der wenigen beobachteten Fälle um reife hochdifferenzierte Ganglio-

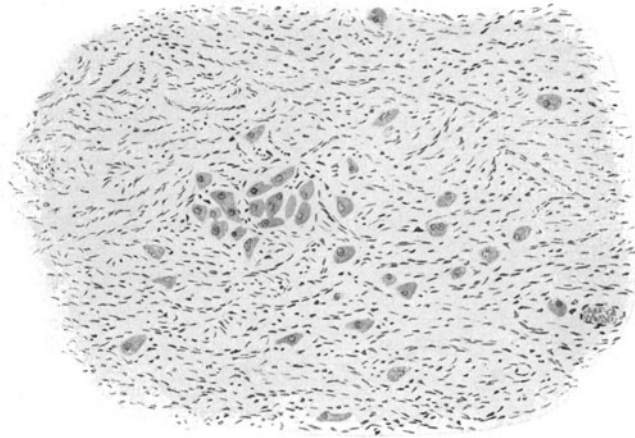


Abb. 35. Ganglioneurom des Nebennierenmarks. (Fall WASSMUTH, von Dr. LAUCHE-Bonn überlassen.)

neurome handelt, und andere unreife Formen nur selten vorkommen und meist zu ungenau beschrieben sind.

Das typische Ganglioneurom wird gewöhnlich zufällig bei der Sektion gefunden. Es stellt sich dann als eine, meist rundliche harte, fibrilläre Neubildung von grauweißlicher Farbe dar, die sich deutlich und scharf gegen die Nachbarschaft abgrenzt. Im mikroskopischem Bilde besteht die Geschwulst aus einem wirren Geflecht von marklosen Nervenfasern, Zellen der Schwannschen Scheide und typischen Ganglienzellen, die meist in Gruppen zusammenliegend in der Geschwulst verstreut sind, — mitunter wie im Falle von WASSMUTH vorwiegend in den peripheren Abschnitten zu finden sind. Die Ganglienzellen selbst zeigen oft geringe Abweichungen vom normalen Verhalten. Sie sind oft mehrkernig, fast stets pigmentlos. Stützgewebe und Blutgefäße sind gewöhnlich sehr spärlich. Die Geschwülste unterscheiden sich in nichts von den typischen Ganglioneuromen, wie sie auch sonst in allen anderen Abschnitten des sympathischen Nervensystems gefunden werden.

Mitunter wird in Beschreibungen der Geschwülste erwähnt, daß sich inmitten des Geschwulstgewebes kleine lymphozytenartige Zellen meist in perivaskulärer Lagerung finden, welche alle Übergänge zu kleinen Ganglienzellen aufweisen. Solche Bildungsnester von Ganglienzellen können als Beweis für eine

mangelhafte Gewebsreife herangezogen werden, wenn man anerkennt, daß es sich hier um Sympathikusbildungszellen und nicht um Lymphozyten handelt, eine Entscheidung, die freilich oft schwer zu treffen ist. Wo sich in solchen Fällen wie in der Beobachtung von OBERNDORFER außerdem noch ein Einwuchern der Geschwulstzellen in die Nebennierenrinde erweisen läßt, wird man, (vor allem, wenn auch sonst noch Zeichen der Unreife vorhanden sind, wie sie der Mangel an Scheidenzellen um Ganglienzellen und zahlreiche Degenerationsformen anzeigen), um so mehr berechtigt sein dürfen, von einer unausgereiften Geschwulst zu reden.

An die Beschreibung der Ganglioneurome ist oft die Frage angeknüpft worden, ob sich aus diesen Geschwülsten auf die Entstehung und Bildungsweise der Nervenfasern Schlüsse ziehen lassen. HERXHEIMER betont mit Recht, daß auch die Auffassung dieser pathologischen Bildung ganz von jeweils herrschenden anatomischen Grundrichtungen abhängig ist. Fast sämtliche Beschreibungen der Ganglioneurome fallen in die Zeit der Herrschaft der Neuronentheorie, so daß es nicht Wunder nimmt, wenn überall die Anschauung vertreten wird, daß die Nervenfasern als Abkömmlinge der Ganglienzellen aufzufassen sind, eine Ansicht, die ihren schärfsten Ausdruck in den Arbeiten von RIBBERT, BENEKE und OBERNDORFER findet. Seitdem aber die Neuronentheorie ins Schwanken gekommen ist und die Schwannschen Scheidenzellen direkt als Neuroblasten bezeichnet werden, seitdem vor allem von OSKAR SCHULTZE die Entstehung der Nervenfasern aus Zellketten verfochten wird, werden auch diese Vorstellungen zur Erklärung der Verhältnisse in den Ganglioneuromen herangezogen (FALK-SCHMINCKE). HERXHEIMER selbst betont aber, daß irgendein Beweis oder auch nur eine Wahrscheinlichkeitsdeutung für die Entstehung der Nervenfasern aus Zellketten der Schwannschen Scheide in den Beschreibungen der einzelnen Fälle keineswegs erbracht ist. Auch heute noch ist vielmehr gar kein Grund vorhanden, zu bezweifeln, daß die Nervenfasern von den Ganglienzellen bzw. deren Ausläufer stammen. Die Befunde von nackten Achsenzylindern sprechen direkt dagegen. Besonders auffällig ist auch von vielen das quantitative Überwiegen der Nervenfasern über die Ganglienzellen gefunden worden. Bereits BENEKE betont aber mit Recht, daß sämtliche Ganglienzellen, auch die schon zugrunde gegangenen für die Entstehung der Fasern in Betracht gezogen werden müssen, weil die von ihnen gebildeten Fasern erhalten bleiben können, während die Zellen selbst degenerieren. Ausschlaggebend ist aber der Hinweis von HERXHEIMER, daß bereits von ganz unreifen Sympathikusbildungszellen feinste Nervenfasern erzeugt werden, und zwar schon zu einer Zeit, zu der Ganglienzellen noch nicht ausgebildet sind. Stellt man sich auf den Standpunkt, daß ebenso wie die unreifen Neuroblastome auch die ausgereiften Ganglioneurome einer Entwicklungsirrtum ihren Ursprung verdanken, die hier „infolge ihrer geringen Malignität die Zeit zum Ausreifen und zur Bildung von Ganglienzellen hat finden können“, so wird es verständlich, daß Nervenfasern auch von den ursprünglichen Sympathogonien zu einer Zeit gebildet wurden, zu der eigentliche Ganglienzellen noch nicht vorhanden waren. Gerade bei Berücksichtigung dieser Verhältnisse hat die quantitativ übermächtige Entwicklung der Nervenfasern gar nichts Erstaunliches. Eine Entstehung der Fasern auf dem Umweg von Zellketten der Schwannschen Scheide braucht jedenfalls nicht angenommen zu werden, wogegen umgekehrt die starke Entfaltung der Schwannschen Scheidenzellen in manchen Fällen als Folge und nicht als Ursache der massenhaften Bildung von Nervenfasern zu verstehen ist.

Im einzelnen sind in dem uns zugänglichen Schrifttum folgende hierhergehörige Fälle von Ganglioneuromen der Nebennieren niedergelegt:

WEICHSELBAUM (1881): 76jähriger Mann. Ausgereiftes Ganglioneurom mit vereinzelt markhaltigen Nervenfasern.

M. B. SCHMIDT (1899): 37jähriger Mann. Kuglige Geschwulst zwischen linker Niere und Nebenniere. Ganglioneurom mit ungleichgroßen, oft mehrkernigen und pigmentlosen Ganglienzellen.

BRÜCHANOW (1899): 65jährige Frau. Kuglige scharf abgegrenzte 1 cm große Geschwulst der linken Nebenniere.

DEFABRIS (1903): 4jähriges Mädchen. Orangegroßer Tumor der linken Nebenniere aus marklosen Nervenfasern und gruppenförmig gelegenen Ganglienzellen.

RIBBERT (1904): Beschreibt zwei Geschwülste. Die eine von 5 cm Höhe und 2 cm Dicke in der Abschnitte Nebenniere erhalten waren, die andere Geschwulst war rundlich. Beide bestehen aus Nervenfasern und vereinzelt Ganglienzellen in Nestern. Daneben Nerven-scheiden, spärliche Gefäße, Bindegewebe und Fettzellen.

OBERNDORFER (1907): 12jähriges Mädchen. Hühnereigroße Geschwulst an Stelle der linken Niere. Unreifes Ganglioneurom mit Ganglienzellen in verschiedenen Größen bis zur 4–5fachen Größe einer gewöhnlichen Spinalganglienzelle. Viele Zellen mehrkernig

und pigmentiert. Achsenzylinder völlig nackt. Perivaskulär lymphozytenartige Zellen mit allen Übergängen zu kleinen Ganglienzellen. Einwuchern der Geschwulstelemente in die Nebennierenrinde.

HOOK (1911): 14jähriger Knabe. Ausgereiftes Ganglioneurom mit Degenerationserscheinungen an den zum Teil mehrkernigen Ganglienzellen. In der Nähe der Gefäße zahlreiche Plasmazellen. Die Geschwulst sitzt hauptsächlich außerhalb der Nebenniere und ragt nur mit einem Teil in sie hinein.

GOLDZIEHER (1911): 3 $\frac{1}{2}$ cm langer Tumor am oberen Pol der linken Nebenniere. Massenhaft große, ungewöhnlich reich pigmentierte Ganglienzellen.

GELLER (1913): 16jähriges Mädchen. Ausgereiftes Ganglioneurom der rechten Nebenniere.

WASSMUND (1919): 26jähriger Mann. Walnußgroßer, glatter Tumor der rechten Nebenniere. Typisches Ganglioneurom. Gleichzeitig bestand eine beträchtliche Hypertrophie der Hoden.

3. Ausreifende Geschwülste der Marksubstanz mit vorzugsweiser oder abschließlicher Entwicklung chromaffiner Zellen. (Paragangliom, Phäochromozytom).

Die hierher gehörenden Geschwülste des Nebennierenmarks gehören mit gleichartigen Neubildungen der Paraganglien zu den seltensten Geschwulstbildungen überhaupt. Sie sind erst seit 1896 bekannt, als MANASSE einen, aus chromaffinen Zellen bestehenden Tumor beschrieb. Das Charakteristische dieser Geschwulstform liegt in der Eigenschaft der Geschwulstzellen sich mit Chromsalzen zu bräunen. ALLEZAIS und PEIRON gaben solchen Geschwülsten, die auch sonst an anderen Stellen des chromaffinen Systems zur Ausbildung gelangen (S. 1070) den Namen Paragangliome. Auch als chromaffine Tumoren (SUZUCKI, KAWASHIMA, WEGELIN) oder als Struma medullaris cystica suprarenalis sind solche Geschwülste bezeichnet worden. PICK hat für sie die Benennung Phäochromozytome vorgeschlagen. Die wenigen bisher beobachteten Geschwülste dieser Art sind ausschließlich bei Erwachsenen in höherem Lebensalter als zufälliger Befund bei der Sektion entdeckt worden. Ihre Farbe wird grauweiß bis graurötlich bezeichnet, mitunter auch als bräunlich. Sie sind weich, stark durchblutet und oft besonders in den Randteilen von kleineren und größeren Zysten durchsetzt. Die Grenzen gegen die Umgebung sind meist unscharf. Das Geschwulstgewebe besteht aus großen, epithelähnlichen Zellkomplexen, die oft eine ausgesprochene alveoläre Anordnung besitzen, so daß KAUFMANN und RUPPANNER (für eine entsprechende Geschwulst der Karotisdrüse) geradezu von alveolären Geschwülsten reden. Die Haupteigentümlichkeit der Geschwulstzellen beruht in der Fähigkeit nach Behandlung mit Chromsalzen sich braun zu färben. Dabei ist, wie noch auseinanderzusetzen sein wird, die Stärke der Färbung bei den einzelnen Zellen auch in ein- und derselben Geschwulst oft sehr unterschiedlich. Die chromaffinen Zellen liegen in kleinen Häufchen zusammen, die von dünnen Bindegewebssepten umspinnen werden. Der Gehalt der Zellnester an einzelnen Zellen ist sehr verschieden. Sie können zwei, drei aber auch bis zu zehn, ja zwanzig oder noch mehr Zellen umfassen. Vor allem in den erweichten Tumorteilen finden sich große Zellhaufen fast ohne jede bindegewebige Umhüllung. Die Zellen sind bald polygonal, bald mehr rundlich. Innerhalb der Zellnester stößt Zelle an Zelle, so daß es mitunter schwer ist, ihre Grenzen zu erkennen (THOMAS). Der Kern der Geschwulstzellen ist groß, meist rund, seltener oval, ausgesprochen bläschenförmig, meist mit deutlichen Kernkörperchen und wenig zahlreichen feinen Chromatinkörnchen. Er liegt meist etwas exzentrisch, beachtenswert sind die oft angegebenen Unterschiede in seiner Färbbarkeit. Neben stark färbbaren Kernen gibt es solche, die sich nur ganz schwach färben. Mitunter enthalten die letzteren bläschenartige Einschlüsse. Fast regelmäßig finden sich mehrkernige Zellen, so daß oft von Riesenzellen gesprochen wird. Häufig sind auch

verschiedenartige Degenerationsformen neben guterhaltenen Zellen vorhanden. In ungefärbten Schnitten zeigt der Zelleib eine feinste, lichtbrechende Granulierung, die meist diffus verteilt ist, seltener um den Kern dichter angeordnet ist. Die Träger der chrombraunen Farbe sind aber nicht die Granula, sondern das intergranuläre Protoplasma (THOMAS). Mitunter finden sich — vor allem in den Randteilen der Geschwulst — größere, gelbliche und bräunliche Körnchen oder Tröpfchen im Zelleib. Im ungefärbten Präparat sind diese Körnchen grünlich-bräunlich, etwas lichtbrechend und von starkem Glanz. Fettfarbstoffe nehmen sie nicht an. Sie geben keine Eisenreaktion, gegen Wasserstoffsperoxyd und Kaliumpermanganat sind sie unempfindlich. Wo die Tröpfchen größer sind, erscheinen sie als vakuolenähnliche Gebilde von brauner Farbe. Oft sieht man in mancher Zelle kleine braune Tröpfchen und braungelbe Vakuolen nebeneinanderliegen. Die Vakuolen werden immer größer und farbloser, sehen schließlich ganz hell aus und scheinen schließlich den Protoplasmaleib zu sprengen, so daß sie fast zwischen die Zellen zu liegen kommen. Nervenfasern sind bisher wenigstens in hierhergehörigen Geschwülsten nie beschrieben worden, dagegen sind oft kleine Anhäufungen von ausgereiften Ganglienzellen und von Zellen beobachtet, die als Sympathogonien und Sympathoblasten gedeutet worden sind. An Stellen starken Zerfalles kommen auch Leukozyten vor.

Das Stützgerüst ist im allgemeinen nur spärlich ausgebildet. Mitunter nimmt es wenigstens fleckweise einen breiteren Raum ein und besteht aus kernlosen homogenen und hyalinisierten Fasern, so daß sich Bilder finden, die an ein Zylindrom erinnern (KAUFMANN und RUPPNER). Feinere Faserfärbungen (MILLER) ergeben, daß auch innerhalb der Epithelnester Fibrillen und feine Kapillaren verlaufen. In Erweichungsbezirken ist die Gerüstsubstanz gequollen und ödematös; sie kann bei Chrombehandlung braune Farbe annehmen. Die Lymphspalten und die Kapillaren verlaufen innerhalb der Bindegewebssepten. Die Blutgefäße enthalten oft neben roten und weißen Blutkörperchen Geschwulstzellen einzeln oder in Verbänden (BIEBL), meist auch tropfenartige stark lichtbrechende Gebilde. Auch das in ihnen enthaltene Blutsrum kann braungelb gefärbt sein. Im Falle von THOMAS und MILLER ist in der Wand größerer Venen eine auffällige Verdickung der Längsmuskelschichten festgestellt worden, die in etwa an den Bau der großen Nebennierenvenen erinnern.

Die in den Geschwulstzellen oft vorhandenen gelblichbraunen Körner und Tropfen, die sich nach WEGELIN auch zwischen den Zellen des Tumors finden, werden als das spezifische Produkt der Geschwulstzellen angesehen. WEGELIN hält diese braunen Körner für wahrscheinlich identisch mit den von OBERNDORFER beschriebenen kugeligen Zelleinschlüssen, die in Markzellen vorkommen. Sie färben sich mit Karbol-Fuchsin leuchtend rot. Auch SCHMINCKE hält diese Zelleinschlüsse für den morphologischen Ausdruck einer Sekretion. Beachtenwert ist der Befund von MILLER, der im Mallorypräparate eine auffallende Übereinstimmung der Sekrettropfen mit einem großen Teil der sich different färbenden Zellkerne aufweist. Mit aller Vorsicht ist er geneigt, die farbigen Kugeln, deren Identität mit dem Adrenalin ihm nach den Untersuchungen mehrerer Autoren gesichert erscheint, als ein Kernprodukt aufzufassen. Einen Hinweis verdient auch die Angabe von THOMAS, daß die braunen Körnchen nur in unmittelbarer Nähe noch erhaltener Rindenzellinseln vorkommen, während sie sonst nirgends im Tumor festzustellen waren, ebenso wie auch die größeren, intrazellulären bräunlichen Tropfen nur in diesen oberflächlichen Schichten sich fanden. Er hat den Eindruck, als ob die Nähe der Rindenzellen insbesondere deren Lipoidgehalt in Wechselbeziehung zur Bildung dieser braunen Körnchen und mithin zur Bildung von Adrenalin stünde. Doch sind

auch in chromaffinen Tumoren außerhalb des Nebennierenbereiches die gleichen Tropfen gefunden worden. Die größeren braunen Tropfen gehen offenbar aus den kleinsten und kleinen dunkelbraunen Körnchen im Protoplasma hervor, indem diese immer größer werden, dabei ihre Braunfärbung immer mehr verlieren, bis sie schließlich nur noch große, farblose Kugeln darstellen, die sich nach Bersten des Zelleibes dann zum größten Teil zwischen den Zellen vorfinden. Durch eine Anhäufung solcher heller, offenbar aus den Zellen ausgetretener Kugeln erhalten manche Geschwulstteile ein zerklüftetes Aussehen, indem helle Spalten zwischen den einzelnen Zellen sich bilden. Solche Bilder mögen es auch gewesen sein, die ALLEZAIS und PEYRON veranlaßt haben, in Paragangliomen neben dem Blutgefäßsystem ein zweites „Gefäßsystem“ anzunehmen, das inmitten der Zellhaufen und Epithelstränge verläuft. Es enthält Haufen von feinwolkigem und körnigem Aussehen. Sein Inhalt scheint ein Zerfallsprodukt oder Sekretionsprodukt der Geschwulstzellen zu sein. WEGELIN hält die zahlreichen kleinen Lücken und Spalten, die sich zwischen den Zellen vorfinden zum Teil für Kunstprodukte infolge der Fixation, zum Teil entstünden sie dadurch, daß das flüssige Sekret die Zellen auseinander drängt, bevor es in die Kapillaren übergetreten ist.

Glykogen ist kein typischer Bestandteil der Geschwulstzellen. Es findet sich wohl gelegentlich in geringer Menge, aber keineswegs regelmäßig. Auch Fett findet sich nur in nächster Nähe der Nekrosen und Erweichungen. HERDE möchte gerade in dem Fehlen von Fett ein Unterscheidungsmerkmal dieser Geschwülste gegenüber den Rindengeschwülsten erblicken. Doch wird freilich der Hauptwert für die Erkennung der Paragangliome weniger auf das Fehlen von Fett als auf die Fähigkeit der Geschwulstzellen zur Chrombraunfärbung zu legen sein. Die Neigung zu Erweichungen und Zystenbildungen, wie sie SUZUKI, HEDINGER, HERDE und THOMAS beschreiben, hängt mit der geringen Blutversorgung der Geschwulst zusammen. Ob auch eine direkte Schädigung der Geschwulstzellen durch das in Überschuß gebildete Adrenalin (wie HERDE annimmt) zustande kommt, muß sehr fraglich erscheinen. Außer den chrombraunen Zellen fanden sich in der Beobachtung von SUZUKI kleinere Geschwulstzellen, die als Phäochromoblasten bezeichnet werden. In anderen Beobachtungen sind in Gruppen zusammenliegende lymphozytenähnliche Zellen als Sympathikusbildungszellen angesprochen worden. SUZUKI und HEDINGER sahen auch Ganglienzellen.

Die Stellung der Geschwülste unter denen der Nebennierentumoren ist vollständig klar. Sie werden gewöhnlich als Hamartome im Sinne von EUGEN ALBRECHT aufgefaßt. Metastasen sind nie beobachtet worden. Im einzelnen sind uns aus dem uns zugänglichen Schrifttum folgende Fälle bekannt geworden:

MANASSE (1896): Hühnereigroßer Tumor des Nebennierenmarkes mit chrombraunen Zellen.

AUBERTIN (1906): 32jähriger Mann. Erbsengroße, scharf abgegrenzte chromaffine Geschwulst der rechten Nebenniere. Melanodermie.

SUZUKI (1909): 62jähriger Mann. 10 cm große kuglige Geschwulst der linken Nebenniere. Neben chromaffinen oft mehrkernigen Zellen Sympathogonien.

SUZUKI (1909): 60jährige Frau. $\frac{1}{2}$ cm großer Knoten in der rechten Nebenniere, aus chromaffinen Markzellen und Sympathogonien. Viel mehrkernige und Riesenzellen. Vereinzelte Ganglienzellen. Allgemeine Neurofibromatose.

SUZUKI (1909): 82jährige Frau. Chromaffine Zellen neben reichlichen sympathischen Bildungszellen. Wenig ausgereifte Form.

WIESEL und NEUSSER (1910): 43jähriger Mann. Zystische und hämorrhagische Geschwulst der rechten Nebenniere. Neben chromaffinen Zellen Sympathikus-Bildungszellen. Mit dem Tumorextrakt vorgenommene Blutdruckversuche fielen positiv im Sinne von Adrenalin aus.

HEDINGER (1911): 37jährige Frau. Zystische Geschwulst der linken Nebenniere mit vielen mehrkernigen Zellen. Braunfärbung ungleichmäßig. Nahe der Kapsel reichlich

Ganglienzellen und vereinzelte Sympathikusbildungszellen. Die grün gefärbte zur Fixierung benutzte Formalinlösung enthielt Adrenalin.

HERDE (1912): 62jährige Frau. Zystische Geschwulst der rechten Nebenniere. Reichlich Riesenzellen und Vakuolen.

HERDE (1912): 45jährige Frau. Doppelseitige Markgeschwulst der Nebenniere aus chromaffinen Zellen.

WEGELIN (1912): 39jährige Frau. Geschwulst der rechten Nebenniere mit ausgesprochener Chromaffinität der Geschwulstzellen, vereinzelt Sympathogonien und Übergangsformen.

HELLY (1913): 55jähriger Mann. Chrombrauner Tumor der rechten Nebenniere bei allgemeiner Neurofibromatose.

ORTH (1914): Enteneigroße Geschwulst der rechten Nebenniere bei 47jährigen Mann mit Herzhypertrophie; Atherosklerose. Adrenalinnachweis im Tumorfiltrat positiv.

THOMAS (1915): 80jährige Frau. Kirschgroßes Gewächs der linken Nebenniere aus chromaffinen Zellen mit kleinen Zysten.

BERGSTRAND (1920): Phäochromozytom der linken Nebenniere mit Hypertrophie des linken Herzens.

BIEBL und WICHELS (1925): 36jähriger Mann. Doppelseitige Nebennierengeschwulst, ausschließlich aus chromaffinen Zellen bestehend, zahlreiche Gefäßeinbrüche. Hochgradige Arteriosklerose und linksseitige Herzhypertrophie.

Von den chromaffinen Geschwülsten des Nebennierenmarks waren bezeichnenderweise einige vergesellschaftet mit multiplen Neurofibromen bei allgemeiner Recklinghausenscher Neurofibromatose. Dazu gehören die Beobachtungen von CHAUFFARD, MARCHAND, SUZUKI, KAWASHIMA und HERXHEIMER. Gerade dieses Zusammentreffen mit anderen geschwulstmäßigen Fehlbildungen im Bereiche des übrigen Nervensystems spricht sehr zugunsten der Auffassung der Paragangiome als Hamartome und für die Berechtigung des von MILLER herangezogenen Vergleichs als „Naevi“ des Sympathikus.

Trotz der in den Paragangliomen doch bestehenden Massenzunahme des chromaffinen Gewebes und der zweifellosen Mehrbildung von Adrenalin, bzw. adrenalinartigen Sekreten, sind auffälligerweise Rückwirkungen einer beträchtlicheren Hyperadrenalinämie im Sinne einer Hypertonie und entsprechender Gefäßwandveränderungen nur ganz vereinzelt beobachtet worden; lediglich in dem Falle von ORTH fand sich eine Hypertonie von 230 mm Hg, eine mäßige Sklerose der Aorta und eine starke Hypertrophie der linken Herzkammer. Neuerdings ist von BIEBL und WICHELS ein Fall von Paragangliom beider Nebennieren bei einem 36jährigen Manne mitgeteilt worden, bei dem eine ausgedehnte Sklerose des ganzen Arteriensystems eine beträchtliche Hypertonie und Herzhypertrophie bestand. Der Tod war durch eine Hirnblutung eingetreten. Ob in diesem Falle der großartige Einbruch von chromaffinen Geschwulstzellen in das Gefäßsystem für diese Veränderungen mit verantwortlich zu machen ist, muß dahin gestellt bleiben.

c) Andere im Bereich der Nebennieren beobachtete selbständige Neubildungen.

Die im älteren Schrifttum gelegentlich erwähnten Lipome der Nebennieren sind wohl nicht immer echte Fettgewebsgeschwülste gewesen, sondern oft mit lipidreichen Rindenadenomen verwechselt worden. Doch kommen auch echte Lipome zweifellos, wenn auch selten vor. Sie sind, soweit das Schrifttum Auskunft gibt, immer im Rindengewebe gelegen. So beschreibt BRÜCHANOW eine 2/4 mm große Fettgeschwulst in der linken Nebenniere einer 67jährigen Frau, MARCHETTI ein 1 cm großes Lipom in der Nebennierenrinde eines Mannes, WEISSENFELD ein mikroskopisch kleines, VAN DAM eine 12,5 : 7,8 : 5,7 cm große Geschwulst aus Fettgewebe bei einer 50 Jahre alten Frau. Wir selbst sahen ein walnußgroßes Lipom dicht neben einem stark pigmentierten Adenom,

bei einem alten Tabiker mit starker Atherosklerose. Die Entstehung dieser Geschwülste wird allgemein auf Entwicklungsstörungen zurückgeführt. Einer besondern Erwähnung bedürfen hier noch die Beobachtungen von GIERKE, MIEREMET und HOFF, die inmitten von größeren und kleineren Herden von Fettgewebszellen in der Nebennierenrinde Anhäufungen myeloischen Gewebes fanden, so daß die ganze Gewebsinlagerung an blutbildendes Knochenmark erinnerte. GIERKE erwähnt auch als einen öfters von ihm erhobenen Befund das Vorkommen von stark durchbluteten Fettgewebszellen mit Lymphozyteninlagerungen und Hämosiderinpigment, Herde, die er in dieser Kombination als eine typische Bildung bezeichnet. Höchstwahrscheinlich handelt es sich dabei um die auf S. 1024 erörterten „Rundzellenherde“.

Als Adenoangioliipom beschreibt LETULLE eine Geschwulst in einer hyperplastischen Nebenniere eines Hermaphroditen, in der es (nach der Beschreibung zu urteilen) auch zur Differenzierung von Blutzellen gekommen ist. Das Vorkommen von Knochenmarksgewebe in der Nebenniere erwähnen auch DIECKMANN und HIRSCHFELD. Auf die verschiedenen Auffassungen über die Bedeutung und das Zustandekommen solcher extramedullärer Blutbildungsherde kann hier nicht eingegangen werden.

Ebenso selten wie Lipome sind andere, selbständige Geschwülste des Stützgewebes in der Nebenniere. In der Literatur sind nur einige Fälle von Lymphangiomen und Hämangiomen beschrieben, die im folgenden zusammengestellt sind:

BOSSARD beschreibt (1900) als zufälligen Sektionsbefund bei einer 25jährigen Frau ein zystisches Lymphangiom. Die ganze Nebenniere war von vielen mikroskopisch kleinen bis kirschgroßen Hohlräumen durchsetzt, die mit einer gleichmäßigen hellgelben Masse ausgefüllt waren. Als Auskleidung der Zystenwände fanden sich nur vereinzelte Endothelzellen, sonst war die Begrenzung durch Bindegewebe erfolgt. In den Zystenwänden lagen einige kleinere Kalkkonkremente. Er führt den Ursprung der Lymphzysten auf embryonale Verwerfungen zurück.

Ganz ähnlich ist ein Fall, den OBERNDORFER 1901 mitteilte: Er fand bei einem 34jährigen Mann an Stelle der linken Nebenniere eine kleinapfelgroße Geschwulst, die sich als Zyste erwies, welche mit klarer, unter starkem Druck stehender Flüssigkeit erfüllt war. In dem Rest des Nebennierengewebes fanden sich bei mikroskopischer Untersuchung multiple Lymphangiektasien, die stellenweise zur Bildung kleiner Zysten geführt hatten. Diese waren von dickem, fibrösen Bindegewebe umgeben und von einem flachen Endothel ausgekleidet. Auffallend war der große Gehalt der Nebenniere an prall gefüllten Blutgefäßen, so daß geradezu angiomatöse Bildungen vorgetäuscht wurden. OBERNDORFER läßt es unentschieden, ob vielleicht die Stauung das primäre gewesen ist, in deren Gefolge dann die zystische Degeneration der Nebenniere eintrat.

Einen ganz ähnlichen Fall mit größeren und kleineren Zysten und multiplen, nur makroskopisch wahrnehmbaren Lymphangiektasien sahen wir selbst bei einem 5jährigen Kinde. Zwischen den Zysten und inmitten des erhaltenen Rinden- und Markgewebes lagen in Haufen und Strängen zusammen Herde von kleinen, dichten Rundzellen, die sich in nichts von Sympathogonien unterschieden. Von diesem Falle stammt Abb. 36.

Ein großes Lymphangiom der rechten Nebenniere ist 1903 von SICK beschrieben. Die rechte Nebenniere bildete einen auf das Dreifache ihres normalen Volumens vergrößerten zystischen Tumor. Die Wände der Zysten waren mit Endothel ausgekleidet. Nahe am Rande der Neubildung war das Bindegewebe von Rundzellhaufen durchsetzt und von „kleinen, zackigen Hohlräumen mit lymphatischem Inhalt“. Wegen dieser, sicher vorhandenen neugebildeten Lymphgefäße hält SICK die ganze Geschwulst für ein echtes Lymphangiom.

Einen Fall von doppelseitigen Nebennierenzysten hat DE VECCHI bei einer 33jährigen Frau beobachtet. An der rechten Nebenniere saß, durch feine Bindegewebsfasern mit ihr verbunden eine erbsengroße Zyste mit flüssigem Inhalt. Bei der histologischen Untersuchung wurden neben der großen Zyste viele kleinere entdeckt, die zum Teil mit Blut gefüllt waren, so daß an einigen Stellen das Aussehen der Veränderung einem kavernösen Angiom ähnlich war. Die bindegewebige Wand der Zysten war mit abgeplatteten Zellen ausgekleidet, die DE VECCHI für Gefäßendothelien hielt. Die Gefäße waren stark verdickt, dicht neben ihnen lagen Spalten und Hohlräume teils mit eigener Wand, teils zwischen Bindegewebs- und Muskelfasern der Gefäße, ohne eigene Wand, ohne sichtbaren Inhalt,

augenscheinlich Lymphlakunen und perivaskuläre, stark erweiterte Lymphgefäße. An der linken Nebenniere saß ebenfalls eine erbsengroße Zyste mit flüssigem opaleszierenden Inhalt. Die Wand bestand aus einer fibrösen Kapsel mit vielen elastischen Fasern und platten Zellen mit bläschenförmigem Kern. In der Wand dieser Zyste, wie auch in der der rechten Nebenniere waren gelbe Flecken, die sich als Nebennierenreste mit teilweiser Verkalkung erwiesen. Neben der großen Zyste waren auch hier kleinere Zysten aber weniger als rechts. DE VECCHI hält seinen Fall für eine doppelseitige Lymphangiektasie der Nebenniere, bei welcher sich sekundär eine große Zyste gebildet hat. Die Entstehung der Lymphzysten führt er auf die Gefäßveränderungen zurück.

Ähnlich sind die Veränderungen, die NOWICKI 1912 bei einem Fall doppelseitiger Nebennierenzysten bei einer 32jährigen Frau beschreibt: in beiden Nebennieren lag eine große Anzahl von Lymphzysten verschiedener Größe, in der linken hauptsächlich in der Marksubstanz, in der rechten an der Grenze zwischen Rinde und Marksubstanz und in der Retikularis. Die Zysten der linken Nebenniere standen in unmittelbarer Verbindung mit der Adventitia der Markvene oder lagen direkt in ihrer Wandung. In der Retikularis sah man in der Umgebung kleiner Zysten ein wucherndes, kleinzellig infiltriertes Gewebe. Die Zysten waren mit einschichtigem Endothel ausgekleidet. Der Inhalt war zum Teil verkalkt. Die

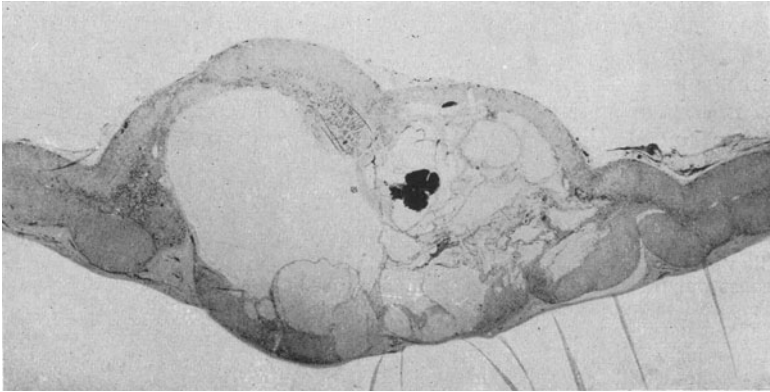


Abb. 36. Zystisches Lymphangiom der Nebenniere. 5jähriges ♀. Eigene Beobachtung.

großen Markvenen waren stark verdickt, ihre Adventitia ging unmittelbar in die Zysten über. Auf Grund dieses Verhaltens führt er die Entstehung der Zysten auf die Gefäßveränderung zurück.

Eine Lymphzyste der linken Nebenniere bei einer 58jährigen an Tuberkulose verstorbenen Frau ist schließlich von PREUSSE beschrieben: Der zystische ovale Tumor mit einem größten Durchmesser von 13 cm saß am oberen Pol der linken Nebenniere. Sein Inhalt bestand aus einer homogenen, glasig weißen, geronnenen Masse. Bei mikroskopischer Untersuchung fanden sich überall zahlreiche, kleinere und größere spaltförmige oder unregelmäßig zackige Hohlräume, die das umgebende Gewebe auseinanderdrängten und verschoben. Stellenweise war an diesen Hohlräumen ein deutlicher Endothelbelag zu sehen. Dazwischen war an einigen Stellen zellreiches, von spärlichen Lymphozyten durchsetztes, junges Bindegewebe. In beiden Nebennieren bestand außerdem eine ausgedehnte amyloide Entartung der Blutgefäße und des Bindegewebes besonders der Rinde. PREUSSE hält die Neubildung für ein echtes, zystisches Lymphangiom, dessen Entstehung vielleicht mit Kreislaufstörungen infolge der amyloiden Entartung des Stromas in Verbindung gebracht werden kann.

Wir haben die Beschreibungen dieser Neubildungen hier zum Teil mit den Worten der Verfasser wiedergegeben, ohne eine Erörterung über ihre Deutung und Benennung eintreten zu wollen. In vielen Fällen wird eine Unterscheidung zystischer Lymphgefäßgeschwülste von alten Blutungszysten wohl kaum möglich sein.

Ebenso selten, vielleicht noch seltener als die Beobachtungen von Lymphangiomen ist das Vorkommen von Hämangiomen in den Nebennieren.

Einen einschlägigen Fall beschreibt SETTI 1910 bei einem 61 jährigen Mann:

In der beträchtlich vergrößerten linken Nebenniere lag ein blaßgelber Knoten mit einzelnen kleinen hämorrhagischen Flecken und steinharten Stellen. Er erwies sich als ein kleines kavernöses Hämangiom, mit teilweiser Verödung der Gefäßräume und Umwandlung in narbiges Gewebe. An einigen Stellen fanden sich Kalkablagerungen und Knochenbälkchen mit Markräumen.

Ein bohnen großes kavernöses Angiom der Nebennieren ist ferner kurz bei GOLDZIEHER erwähnt. Ausführlich beschreibt LUCKSCH 1916 einen hühnereigroßen Tumor der rechten Nebenniere bei einer 60 jährigen Frau, der aus einer Unzahl kleiner und kleinster Gefäßchen und Wucherung von Endothelien bestand, die durch junge Fasern miteinander verbunden waren. In den Zellen und außerhalb von ihnen fand sich massenhaft eisenhaltiges Pigment. Der Tumor ist der Beschreibung nach ein typisches Hämangioendotheliom.

Ein letzter Fall eines kavernösen Angioms ist von VOLKMUTH (1919) beschrieben. In der rechten Nebenniere einer 59 jährigen Frau fand sich von einem schmalen Rindensaum umgeben ein erbsengroßer, fast schwarzer Bezirk von etwas weicher, fast schwammiger Konsistenz. Die Neubildung besteht histologisch aus kleineren und größeren stark gefüllten Bluträumen, die teilweise miteinander in Verbindung stehen. Zwischen den Bluträumen geht wie ein Maschennetz ein zellreiches Bindegewebe hindurch. In der Mitte der Geschwulst liegen hauptsächlich größere Bluträume, während am Rande kleine und

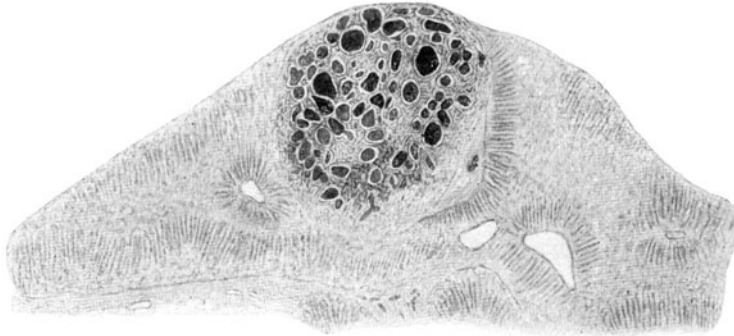


Abb. 37. Kavernöses Hämangiom der Nebenniere.

kleinste kapillarähnliche Gefäße in die Rinden- und Marksubstanz vordringen. Manche Bluträume sind stellenweise mit einem deutlich zu erkennenden Endothelbelag ausgekleidet, an anderen Stellen fehlt das Endothel. Die Neubildung ist gegen die Umgebung nicht scharf abgegrenzt, sondern läßt ein infiltrierendes Wachstum erkennen. Sie steht mit der Wand einer größeren Arterie in engster Verbindung. Die Neubildung ist in die Gefäßwand hineingewachsen, hat diese zum Teil verdrängt und durchbrochen und ragt schließlich in die Gefäßlichtung selbst hinein.

Andere, ausgereifte Stützsubstanzgeschwülste sind uns in den Nebennieren nicht bekannt geworden.

Noch viel seltener als reife Stützsubstanztumoren scheinen Sarkome zu sein, sofern man darunter Stützsubstanzgeschwülste mit mangelnder Gewebsreife verstehen will. Wohl erwähnt KAUFMANN das Vorkommen von Spindelzell-, Rundzell- und Angiosarkomen, doch haben wir weder in der zur Verfügung stehenden Literatur noch aus eigener Anschauung uns ein Urteil über die Häufigkeit und das Aussehen solcher Neubildungen bilden können. Zudem scheint es uns, daß der größte Teil der sog. Rundzell- und Lymphosarkome der Nebenniere vor allem derjenigen, die, wie die Fälle von WINKLER u. a. bei Kindern in der frühesten Jugend beobachtet worden sind, anders gedeutet werden muss. Höchstwahrscheinlich handelt es sich hier um Geschwülste des Markgewebes, die sich von Sympathogonien und Sympathoblasten herleiten und als Neuroblastome zu bezeichnen sind (s. S. 1040). Und auch manche Riesenzell-Spindelzell-, Angiosarkome werden wohl stark anaplastische unausgereifte Rindengeschwülste gewesen sein.

Bemerkenswerterweise sind die beiden einzigen Fälle von metastasierendem Fibroxanthosarkom, die im Schritttum durch DIETRICH und seinen Schüler NÖTHEN niedergelegt sind, höchstwahrscheinlich von den Nebennieren ausgegangen. Im Falle DIETRICHs, saß der primäre Tumor im retroperitonealen Gewebe der rechten Nebennierengegend. Die Nebenniere war vollständig zerstört, Niere und Leber von der Geschwulst durchwachsen. Metastasen fanden sich in den verschiedenen Organen. Das charakteristische der Geschwulst beruht in der Einlagerung kristallinischer zum Teil doppeltbrechender Fettsubstanzen, die in den spindelförmigen, stellenweise rundlichen Bindegewebszellen

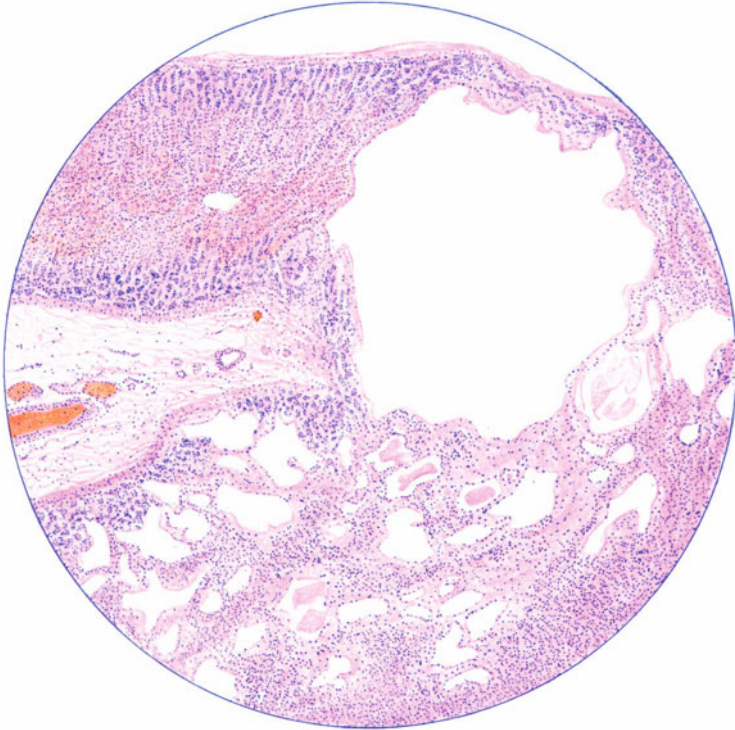


Abb. 38. Zystisches Lymphangiom der Nebenniere. (Beobachtung von LUBARSCH. Hämalaun-Eosin.)

nachzuweisen waren. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse in dem von NÖTHEN beschriebenen Fall, der eine 33jährige Frau betrifft. Der Haupttumor saß hier in der Gegend der linken Nebenniere und hatte auf die Niere, Milz, Zwerchfell und Gefäße übergreifen und außerdem auf dem Blutwege die verschiedensten Organe mit unzähligen Tochtergeschwülsten überschüttet. Diese wie der Primärtumor waren aufgebaut aus spindelförmigen Zellen nach Art eines Fibrosarkoms, mit massenhaften Lipoideinlagerungen.

Über die in der Literatur einigmal beschriebenen sog. primären meist doppelseitig auftretenden Melanosarkome der Nebennieren möchten wir uns nur mit großer Zurückhaltung äußern. Wir sind nicht überzeugt, daß es sich hier wirklich um autochthone Bildungen des Nebennierengewebes gehandelt hat. Zumal wir erst vor kurzem einen von DIECKMANN demonstrierten Fall in unserem Institut beobachtet haben, der auf den ersten Blick auch als ein

doppeltes, primäres Melanosarkom beider Nebennieren von Faustgröße mit zahllosen Metastasen in allen Organen und allgemeiner Melanose hätte erscheinen können, wenn nicht eine nähere Nachforschung ergeben hätte, daß einige Monate vor dem Tode eine melanotische nävusartige Neubildung der Mundhöhle entfernt worden war. In ganz ähnlicher Weise wird es sich wohl auch in den anderen Fällen von sog. primären Melanosarkomen um Metastasen schwer zu entdecken-der Primärtumoren handeln. So liegt dem oft angeführten Fall von DAVIDSOHN sicherlich, wie aus der Krankengeschichte und dem Sektionsbericht hervorgeht, eine primäre pigmentierte Geschwulst des Auges zugrunde, in ähnlicher Weise wie es auch MARCHAND für einen gleichliegenden Fall beobachtet hat. Keinesfalls kann in dem Nachweis einer adrenalinartigen blutdrucksteigernden Wirkung des Tumorextraktes ein stichhaltiger Grund für die Entstehung der Geschwulst aus Nebennierengewebe gesehen werden, seitdem wir wissen, daß dem melanotischen Pigment überhaupt eine blutdrucksteigernde Wirkung, ähnlich wie dem Adrenalin zukommt. Zudem ist es nicht recht verständlich, von welcher Gewebsart sich die melanotischen Tumoren in der Nebenniere herleiten sollten, nachdem sicher gestellt ist, daß das Pigment der Zona reticularis ein Abnutzungspigment ist, das wenigstens nicht ohne weiteres mit dem Melanin gleichgestellt werden kann. Auch pigmentierte Ganglienzellen oder andere pigmentführende Zellen neuroektodermaler Herkunft kommen als Keimgewebe der Geschwulst wohl nicht in Frage. Man wird gut tun, in Zukunft bei der Beobachtung von melanotischen Nebennierentumoren mit noch größerer Aufmerksamkeit als bisher den Primärtumor an einer anderen für solche Geschwulstbildungen bevorzugten Stelle des Körpers zu suchen.

d) Metastatische Geschwülste!

sind in den Nebennieren nicht selten. Sie kommen oft doppelseitig vor. Nach der Statistik von KITAIN fanden sich unter 452 Fällen von Karzinom 31 mal Nebennierenmetastasen, und zwar bei einem Sitz des Primärkrebses im

Magen	7 mal	Prostata	1 mal
Darm	3 „	Niere	1 „
Uterus	1 „	Thymus	1 „
Mamma	11 „	Lunge	1 „
Ovarium	1 „	Bronchien	2 „
Gallenblase	2 „		

Einzig dastehend ist die Beobachtung von BANNWART, der ein im Nebennierenmark und dem Grenzstrang des Sympathikus metastasierendes Lymphangi endothelium des Peritoneums beschreibt.

XI. Chromaffines System (Paraganglien, Karotisdrüse, Steißdrüse).

a) Die Paraganglien (phäochrome Körper).

1. Bau und Entwicklung des chromaffinen Systems.

Die Grundlage der folgenden Darstellungen bilden die bisher nicht erschütterten Untersuchungen COHNS (1903) und die zusammenfassenden Angaben von POLL in HERTWIGS Handbuch. Danach erscheint die 1. Anlage der phäochromen Zellen nicht gleichzeitig im ganzen Verlauf des Sympathikus, sondern zuerst im Bauchgeflecht. Die ersten Phäochromoblasten treten bei einem 19,5 mm langen Embryo in Form heller Zellgruppen auf, die sich nicht wie die Sympathoblasten zu kleinen dunklen, von Nerven umgebenen Haufen, sondern zu netzförmig verbundenen Strängen ordnen. Man trifft sie in dieser Form zu dieser Zeit sowohl inmitten der paarigen Ganglienhaufen beiderseits der Aorta, als auch ganz

besonders reichlich in einer mächtigen, unpaaren Zellmasse am Schwanzpol des Interrenalorgans. Während die mittleren Abschnitte kopfwärts ihren Charakter als reine nervöse Zellelemente bewahren, durchziehen die Vorstufen der chromaffinen Zellen in Strängen die Mittelpartie distalwärts bis zur Teilung der Aorta. Bei etwas älteren Embryonen heben sich deutlich kleine Haufen kranialwärts und lateralwärts von der mächtigen unpaaren, weiter kaudalwärts reichenden Zellmasse ab. Erst bei einem Embryo von 27 mm Länge tritt auch im Brust-, Hals- und Beckenabschnitt des Grenzstranges eine Sonderung der nervösen Zellen und der chromfärbbaren Bestandteile ein, indem zwischen den dichten, jugendlichen Nervenzellen in kurzen Abständen voneinander helle, zellige Felder auftreten, die von großen, blassen, gleichmäßig aneinandergereihten Phäochromoblasten eingenommen werden. Auch unterhalb des Zwerchfells enthalten von dieser Zeit an alle Ganglien des schon fertigen Bauchgeflechtes derartige Einschlüsse. In mächtiger Ausdehnung entfalten sie sich aber distalwärts von den Zwischenriegen bis zur Teilungsstelle der Aorta hinab, in Form kleiner Körperchen, so daß man schon jetzt und noch deutlicher in weiteren Entwicklungsstadien zwei Hauptzüge phäochromen Gewebes unterscheiden kann:

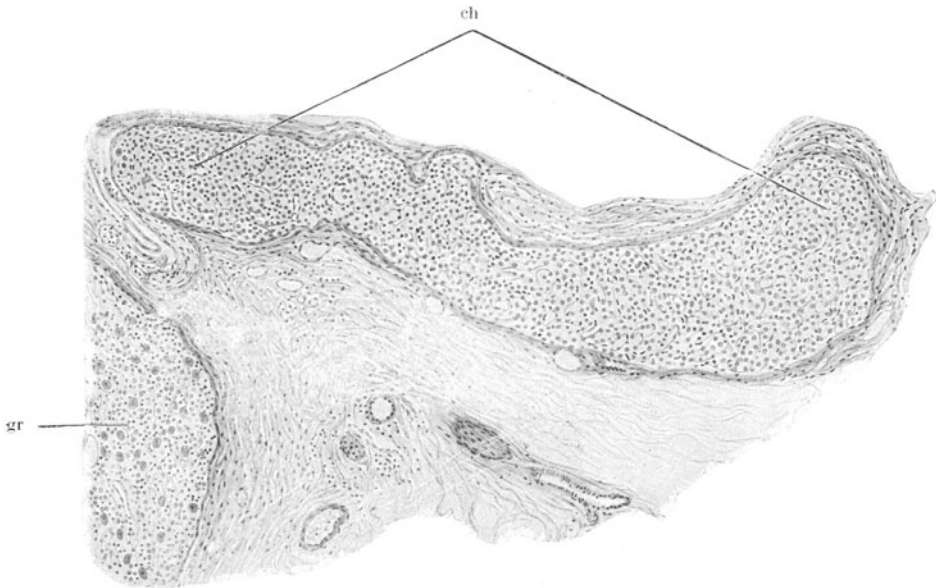


Abb. 39. Neugeborenes Kind. Horizontalschnitt durch einen Interkostalraum. Vergr. 85:1. Chromaffiner Körper (ch) außerhalb der Kapsel des Grenzstrangganglions (gr).

1. Den Grenzstrangzug, der längs der Wirbelsäule vom Halse bis zum Steiße reicht und im wesentlichen nur kleine phäochrome Massen umfaßt und

2. der Bauchfellgeflechtszug, der unterhalb des Zwerchfelles beginnt, zwischen den Zwischenriegen mit der Aorta schwanzwärts zieht, und der die mächtigsten Komplexe chrombraunen Gewebes entwickelt.

In ihm selbst treten wieder eine laterale Nebenreihe und eine mediale Hauptreihe deutlich hervor. Diese zieht teils beiderseits der Aorta, teils unpaarig ventralwärts von ihr gelegen, ununterbrochen bis zur Teilungsstelle hinab. Sie bildet auf dieser Strecke von der medialen Fläche der Nebenniere bis zu den Geschlechtsorganen eine vielfach unterbrochene Kette kleiner Gebilde, die sich bis zur Steißbeinspitze verfolgen lassen. Die laterale Nebenreihe reicht von der medialen Fläche der Nebennieren bis zu den Keimdrüsen herab, besteht an keiner Stelle aus einer zusammenhängenden Masse, sondern nur aus einer Kette größerer und kleinerer Körperchen, die durch den fortlaufenden Zug der sympathischen Geflechte verbunden sind. Sie zieht an der medialen Seite der Nieren und längs der Ureteren entlang.

Die Grundzüge dieser Anordnung sind auch bei älteren Embryonen leicht wiederzuerkennen, wenn auch das Wachstum des Systems weder mit dem des Sympathikus noch mit der Länge des Embryos gleichen Schritt hält. Im Grenzstrangzuge treten sie bald hinter den nervösen Bestandteilen an Menge zurück. Der Bauchgeflechtszug wird in zwei Abschnitte

zerlegt, einen oberen, der die großen Knoten der lateralen Nebenreihe und kleinere Knötchen der medialen Hauptreihe umfaßt, und einen unteren Abschnitt, der kleine Gebilde der lateralen Nebenreihe und die mächtigen Körper der medialen Hauptreihe enthält. In der Regel erscheinen die mächtigen medialen Gebilde überall paarig, ohne sich allerdings einer strengen Symmetrie zu fügen (POLL).

So baut sich das phäochrome System des Neugeborenen einmal aus den Einlagerungen chrombrauner Zellen in den Grenzstrangganglien und den Plexusganglien auf, zweitens aus den selbständigen freien Körperchen, sowohl denen am distalen Nebennierenpol, als besonders den ZUCKERKANDL'schen Organen, die alle übrigen Phäochromkörperchen an Größe weit übertreffen, und endlich aus den kleinen Zellhaufen, die längs des gesamten Urogenitalsystems mit dem Sympathikus bis ins Becken hinabreichen. Besondere Beachtung verdienen von diesen die kleinen Gebilde im Ligamentum latum, die oft in unmittelbarer Nähe von akzessorischen Beizwischennieren angetroffen werden, und wohl häufig mit solchen verwechselt worden sind (ASCHOFF). Lage, Form und Größe der einzelnen Phäochromkörperchen ist in den einzelnen Fällen sehr wechselnd.

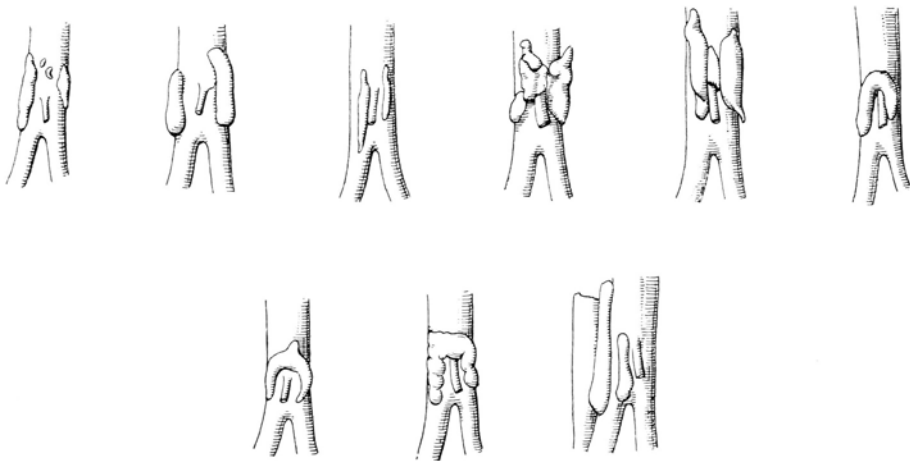


Abb. 40. Die Phäochromkörperchen am Abgange der Arteria mesenterica inferior (Nebenorgane des Sympathikus-ZUCKERKANDL) in ihrer Formvariation. (Nach BONNAMOUR et PINATELLE, 1902.)

Die feineren histologischen Vorgänge bei der Differenzierung im gesamten chrombraunen System verlaufen beim Menschen in der Weise, daß sich zunächst an keiner Stelle im Sympathikus eine scharfe örtliche Abgrenzung zwischen den Vorstufen beider Zellformen geltend macht. Die Grenzzone zeigt immer gemischten Charakter und nur die Form und Lagerungsweise der Zelle ist eine verschiedene. Die jungen, phäochromen Zellen sind größer als ihre sympathischen Altersgenossen, ihre Kerne sind weniger chromatinreich, ihr Aussehen wird infolgedessen immer heller. Sie liegen dicht nebeneinander und werden nicht, wie die Sympathoblasten, von starken Nervenfaserbündeln als einzelne Zellen oder kleinere Haufen isoliert. Wo sie sich in größerer Menge ansammeln, bilden sie erst netzartig verbundene Stränge, später zusammenhängende Körper, in denen das früher reichliche Zwischengewebe immer mehr zurücktritt. In diesem entwickelt sich das sehr stark ausgebildete Gefäßnetz, das gegenüber der Gefäßbarmut der sympathischen Ganglien zu einem charakteristischen Merkmal der Phäochromkörperchen wird. Der endgiltige Gewebscharakter ist beim Embryo von 16 cm Länge bereits erreicht. Hier ist auch schon die Chromreaktion meist sehr deutlich ausgesprochen.

Der Entwicklungsgang des phäochromen Systems ist mit der Geburt nicht abgeschlossen, sondern erfährt auch postembryonal erhebliche und wichtige Umgestaltungen, die sich im wesentlichen in einer Rückbildung äußern. Nach COHN handelt es sich dabei (wenigstens bei Tieren) nur um eine allerdings beträchtliche relative Größenabnahme der Körperchen. Für den Menschen hat jedoch ZUCKERKANDL festgestellt, daß die bei Kindern bis zu 6 Jahren regelmäßig anzutreffenden Phäochromkörperchen am Abgang der Arteria mesenterica inferior bei Erwachsenen stets vermißt werden. Nach WIESEL werden die phäochromen Einlagerungen der sympathischen Ganglien jedoch nicht zurückgebildet, sondern erhalten

sich bis ins höchste Greisenalter. Unter den isolierten, selbständigen, chrombraunen Körpern ist an Größe und Bedeutung das wichtigste, die sog. Karotisdrüse, die sich als paariges Organ beiderseits in der Gabelung der Carotis externa und interna befindet. Ihre Zugehörigkeit zum chromaffinen System ist erst relativ spät (1900) von COHN erkannt worden. Ihre Entwicklung, ihr Bau und ihre Pathologie zeigt mancherlei Besonderheiten und muß daher im Zusammenhang mit ihrer Geschichte (wieder im Anschluß an die Ausführungen von COHN) gesondert besprochen werden.

2. Pathologische Anatomie.

Über krankhafte Veränderungen an den Paraganglien ist nur wenig bekannt. Auf die physiologische Rückbildung der paraortalen chromaffinen Körperchen vom zweiten Lebensjahre an ist schon kurz hingewiesen worden. Die dabei auftretenden Veränderungen sind neuerdings von IWANOFF ausführlich studiert worden. Danach ist zunächst eine hochgradige Hyperämie in den Organen zu

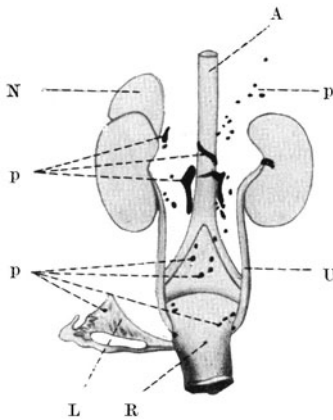


Abb. 41. Phäochromkörperchen (p) eines 45 Tage alten Mädchens. N Nebennieren, A Aorta, U Ureter, R Rektum, L Ligamentum latum. (Nach KOHN, 1903.)

finden, der eine Durchsetzung von Lymphozyten auf dem Fuße folgt. Diese Zellen durchdringen das Organ entweder diffus oder finden sich in Haufen um die Gefäße gelagert. Allmählich gehen sie unter zunehmendem Schwund der chromaffinen Zellen in ein faserreiches, schließlich derbes Bindegewebe über, das das ganze Organ durchsetzt. Die spezifischen Zellen erleiden dabei Verfettungen, zeigen Kern- und Protoplasmazerfall und schwinden schließlich vollständig.

Als seltenes Vorkommnis ist eine räumliche Vereinigung von lymphatischem Gewebe und chromaffinen Zellen zu verzeichnen (IWANOFF). Wieweit es sich hier um physiologische Verhältnisse handelt, bedarf noch eingehender Untersuchung.

Am wichtigsten sind die freilich sehr seltenen Neubildungen im Bereiche des chromaffinen Systems. Die drei bisher von STANGL, ALEZAIS und IMBERT und neuerdings von MILLER beschriebenen Geschwülste,

die hier zu erwähnen sind, stellen typische Phäochromozytome dar, die auch in allen Einzelheiten übereinstimmen mit den Paragangliomen des Nebennierenmarks und gewisse Beziehungen haben zu den Stramen der Karotisdrüse. Wie diese sind sie außerordentlich gefäßreich, neigen zur Bildung vielkerniger Riesenzellen und lassen typische Leistungen der Geschwulstzellen, die sich in dem Befund von Sekretropfen kundgeben, erkennen.

Die Beobachtung von STANGL betrifft einen 32jährigen Arbeiter, bei dem an der Teilungsstelle der Aorta ein retroperitoneal gelegener, braunroter, apfelgroßer Tumor entfernt wurde. Die Geschwulst war von zahlreichen Blutungen durchsetzt und teilweise zystisch erweicht. Die in Strängen und Ballen zusammengelagerten Geschwulstzellen gaben ausnahmslos eine deutliche Braunfärbung nach Behandlung mit Orthoschem Gemisch. Die Zellen selbst waren sehr unregelmäßig, unscharf abgrenzbar, ihr Protoplasma feinkörnig. Die Kerne zeigten ein deutliches Chromatingerüst und enthielten vereinzelte eigentümliche Einschlüsse und Vakuolen. In den zahlreichen Lymphspalten und einigen Venen fand sich ein homogener braungefärbter Inhalt. Als Ausgangspunkt der Neubildung kommt ein Zuckermandlsches Organ in Betracht.

Die Beobachtung von ALEZAIS und IMBERT kann nach MILLER nur mit gewissem Vorbehalt hierher gerechnet werden. Die nußgroße, zwischen Rektum und Steißbein gelegene Geschwulst wurde einem 6jährigen Knaben entfernt. Die weißliche Geschwulstmasse war von zahlreichen ockergelben Inseln durchsetzt und von zahlreichen bindegewebigen

Scheidewänden durchzogen. Der Geschwulstcharakter ähnelt einem papillären Adenokarzinom mit sehr reichlich entwickelten Gefäßen. Die Zellgrenzen sind unscharf, Protoplasma ist nur spärlich vorhanden, die Kerne sind groß und chromatinreich. Über die Chromierbarkeit der Geschwulstzellen wird nichts berichtet. Die Auffassung der Autoren, daß es sich um eine parasymphatische Neubildung handelt, wird von MILLER im Hinblick auf den Chromatingehalt der Kerne und die geringe Entwicklung des Protoplasmas als recht unsicher bezeichnet, wenn überhaupt, so handle es sich „auch in Anbetracht der Jugend des Trägers um die ganz unreife Form des Paraganglioms, um das bisher nur theoretisch konstruierte Phäochromoblastom“.

Am besten untersucht ist der Fall MILLERS, der ein Paragangliom des Brustsympathikus betrifft. Die Geschwulst fand sich zufällig bei der Sektion einer 39jährigen Frau, lag von Pleura überzogen in der rechten Brusthöhle im 6. Zwischenrippenraum dicht neben der Wirbelsäule. Die Neubildung war zweikastaniengroß, hatte ein rostfarbenes Aussehen, war von einer fibrösen Kapsel umschlossen und zeigte etwa milzartige Konsistenz. Durch kleine rundliche, zystenartige Räume und entsprechende längliche Spalten hatte die Schnittfläche ein stellenweise leicht wurmstichiges Aussehen. Die Geschwulstzellen selbst sind protoplasmareich, unregelmäßig polyedrisch, von wechselnder Größe und mit leicht basophilem Protoplasma. Riesenzellen sind nur vereinzelt, vielfach ist das Protoplasma deutlich fein granuliert. Die Kerne sind wechselnd groß, gelegentlich finden sich mehrere Kerne in einer Zelle. Im Mallorypräparat ist ihre Färbung nicht einheitlich. Man sieht einmal etwas schmutzig rötlichviolette Exemplare und zweitens zinnoberrote Gebilde, die in ihrem Farbenton eigenartigen, tropfigen Gebilden entsprechen, die in den Kapillaren und Venen als kugelige oder zylindrische wurstförmige Figuren von etwa Leberzellgröße anzutreffen sind. Höchstwahrscheinlich handelt es sich dabei um die bekannten Sekrettropfen, die schon normalerweise im Nebennierenmark und in fast allen beschriebenen Paraganglien vorkommen. Das Stroma der Geschwulst ist im ganzen nur sehr spärlich. An einigen Stellen erscheint es aber homogen und hyalinisiert, so daß sich Anklänge an zylindromartige Strukturen finden. Die Kapillaren setzen sich bis in die kleinsten Epithelnester fort, so daß die Geschwulstzellen die Kapillarendothelien unmittelbar zu berühren scheinen. Bemerkenswert ist eine unregelmäßige, muskulös elastische Wandverstärkung in den größeren Venen, die manchmal an die Struktureigenheiten der suprarenalen Markvenen erinnert (SCHMINCKE). An einer kleinen Stelle dringt das Geschwulstgewebe in Form kleiner Fortsätze durch die fibröse Kapsel in das benachbarte Fettgewebe. Trotzdem die Chromierbarkeit der Geschwulstzellen nicht mehr festgestellt werden konnte, unterliegt es keinem Zweifel, daß die Neubildung ein typisches Paragangliom darstellt; sie entspricht bis in die kleinsten Einheiten den Paragangliomen des Nebennierenmarkes und hat insbesondere viele Züge mit dem Fall von THOMAS gemein.

Die zahlreich vorhandenen Zell- und Kernatypien und das aggressive Verhalten gegen das Nachbargewebe legen die Annahme einer gewissen Unreife der Geschwulst nahe. Unter Anerkennung der zweifellos epithelialen Natur der hierhergehörigen Geschwülste bezeichnet MILLER sie ganz treffend als Nävi des Sympathikus. Unreife Formen hätten danach den Anspruch auf die Bezeichnung Karzinoide.

Ein Paragangliom des ZUCKERKANDLSchen Organs mit gleichzeitiger Herz- und Nebennierenhypertrophie ist neuerdings von HAUSMANN und GETZOWA beschrieben worden.



Abb. 42. Chromaffiner Tumor des Brustsympathikus. (Präparat von Prof. MILLER-Barmen. Zeiß Ok. 4, Obj. A.)

b) die Karotisdrüse.

Die normale Anatomie der Karotisdrüse ist, wenigstens nach der rein formalen Seite durch die Untersuchungen von LUSCHKA, STILLING, SCHAPER, KOHN u. a. weitgehend klar gestellt. Lediglich über die Auffassung gewisser Strukturen herrschen wohl auch heute noch, wie aus den nicht ganz übereinstimmenden Angaben der normal-histologischen Lehrbücher hervorgeht, Meinungsverschiedenheiten.

Die Organe liegen 1–2 mm oberhalb der Karotisteilung, zwischen der Arteria carotis interna und externa, meist nicht in der Mitte, sondern mehr dorsomedial in der Nähe der großen Nervenstränge. Sie sind bei Erwachsenen platte, etwas in die Länge gezogene Gebilde, von 5–7 mm größtem Durchmesser, 2,5–4,0 mm Breite und 1,5 mm Dicke. Beim Neugeborenen sind sie etwa stecknadelkopfgroß. Um das 20. Lebensjahr erreichen sie ihre größte Ausbildung, im Alter tritt (übereinstimmend nach verschiedenen Angaben) eine geringe Verkleinerung auf. Das die Karotis begleitende Bindegewebe häuft sich oft an der unteren Hälfte des Organes an, so daß eine Art von Hilus gebildet wird. Mitunter kommt es dabei zu einer Teilung in zwei große, oder auch mehrere kleinere Lappen. Entsprechend der Zusammensetzung des Organes aus einzelnen Parenchyminseln, sog. Sekundärknötchen, die durch Zwischengewebe voneinander getrennt sind, ist die Oberfläche meist — vor allem im Alter — etwas höckerig. Die Farbe der Drüsen ist von der Blutfülle in weitem Grade abhängig. Sie erscheinen blaßgrau oder rötlichbraun. Vor allem bei Erwachsenen fühlen sie sich hart und fest an.

Mikroskopisch besteht das Organ aus zahlreichen Gruppen heller Zellen, die in ein bindegewebiges Zwischengewebe eingelagert sind. Die Zellhaufen sind sehr unregelmäßig, zum Teil sehr groß, zum Teil bestehen sie nur aus wenigen Zellen, die im Zwischengewebe verstreut liegen. Die spezifischen Organzellen sind etwa 20–30 $\mu\mu$ groß. Oft kommen jedoch noch weit größere Elemente zur Beobachtung. Mitunter erscheinen sie oval oder polygonal, oft liegen sie aber einander so innig an, daß Zellgrenzen kaum zu unterscheiden sind. Der Kern erscheint gewöhnlich rundlich, deutlich bläschenförmig mit scharf sich abhebendem Chromatingerüst und distinkter Kernmembran. Ob mitunter in größerer Menge auftretende diffus dunkelgefärbte Kerne als Ausdruck verschiedener Funktionsstadien oder einer postmortalen, rasch nach dem Tode einsetzenden Kernschrumpfung aufzufassen sind, ist nicht sicher entschieden (PAUNZ). Die Kerne sind durchschnittlich von der Größe eines Lymphozyten, mitunter jedoch finden sich auch beträchtlich größere, die den schon erwähnten größeren Zellkörpern entsprechen. Das Protoplasma ist ziemlich breit, färbt sich mit den gewöhnlichen Plasmafarbstoffen blaß und erscheint meist feinkörnig. Am menschlichen Material ist eine Chrombräunung meist nicht zu erzielen; auch nicht bei zweckmäßiger Fixierung innerhalb der ersten Stunden nach dem Tode, selbst dann nicht, wenn die Zellen des Nebennierenmarks und anderer Paraganglien eine deutliche Chromreaktion geben. Lediglich MÖNKEBERG hat in einer $\frac{3}{4}$ Stunde nach dem Tode entnommenen Drüse eine sichere Chrombräunung erzielt. Gerade durch dieses Verhalten nimmt, wie auch KOHN zugibt, die Karotisdrüse eine Sonderstellung innerhalb der Paragangliengruppe ein, welcher auch vielleicht in funktioneller Hinsicht besondere Einrichtungen entsprechen.

Das reichliche Zwischengewebe besteht aus Blutgefäßen, Nerven und Bindegewebe. Die Blutgefäße entstammen einer einzigen kleinen Arterie, die meist aus der Arteria carotis communis, seltener von einem ihrer beiden Äste kommt. Innerhalb des Organes gibt die kleine Hauptarterie bald Seitenäste ab, welche nach den Sekundärknötchen verlaufen. Dabei splittert sich der Stamm entweder vollständig auf, oder setzt sich auch nach dem Austritt aus dem Organ als kleine Arterie weiter fort, so daß in solchen Fällen das Gefäß in einem Teile seines Verlaufes mantelartig von der Drüse umhüllt ist. Jedes Sekundärknötchen wird stets von einer besonderen kleinen präkapillaren Arterie versorgt, die sich bald in ein dichtes Netz weiter Haargefäße auflöst, in deren Maschen die spezifischen Zellnester liegen. Das Kapillarnetz geht allmählich in weite, venöse Räume über, welche vor allem in der Peripherie gelegen sind und meist in mehreren Stämmchen das Knötchen verlassen. Jedes Sekundärknötchen stellt somit ein gesondertes Blutversorgungsgebiet dar. Dadurch und vor allem durch die meist kuglige Form der Einzelknötchen entsteht eine gewisse, freilich rein äußerliche Ähnlichkeit mit dem Glomerulus der Niere, ein Umstand, der ARNOLD seinerzeit dazu veranlaßt hat, die Karotisdrüse den Nierenkörperchen an die Seite zu stellen. Die Beziehungen des Gefäßsystems zu den spezifischen Zellen sind außerordentlich innige. Das tritt besonders innerhalb der Sekundärknötchen zutage, wo die Zellhaufen die Kapillaren mantelartig umhüllen und dabei dicht bis an das Endothelrohr reichen. Auch an größeren Arterien erscheinen vereinzelt kleine Zellgruppen in die Adventitia eingebettet.

Die Nerven der Karotisdrüse stammen aus einem dichten Geflecht, das von verschiedenen Ästen des Nervus vagus, glosso-pharyngeus, hypoglossus und vom Sympathikus

gebildet wird. Sie dringen mit zahlreichen Ästen von verschiedenen Seiten in die Drüse ein. Der Reichtum des eigentlichen Drüsenkörpers an Nerven ist außerordentlich groß; treffend sagt MÖNCKEBERG, daß es schwer sei zu entscheiden, ob eine reiche Nervenverastelung in der Drüse liegt, oder ob die Drüsensubstanz in ein dichtes Nervengeflecht eingebettet ist. Im Zwischengewebe zwischen den Sekundärknötchen liegen Bündel markhaltiger und vor allem markloser Nervenfasern, die in das Knötchen eintreten und nach PAUNZ sich als ein feines Netzwerk zwischen den Zellmassen ausbreiten, das viele knotige Anschwellungen, sowie feine mit knopfartigen Enden versehene Ausläufer trägt. (Nervenendigungen?) Auf jeden Fall stehen die engen Beziehungen der Organzellen zum Nervengewebe denen zum Blutgefäßsystem in keiner Weise nach. Öfters finden sich Ganglienzellen in kleinen Haufen, vor allem in der Nähe der Oberfläche. Mitunter sieht es so aus, als ob kleine, im Zwischengewebe liegende spezifische Zellen inmitten eines größeren Nerven eingebettet sind.

Das Zwischengewebe der Karotisdrüse besteht aus dichtgefügt kollagenen und vereinzelt elastischen Fasern. Durch eine parallele Anordnung der Fibrillen zur Oberfläche entsteht eine Art von Kapsel, durch die die Nerven und Gefäße eintreten. Auch die Sekundärknötchen sind von zirkulär angeordneten Fasermassen umgeben. Doch treten die Fibrillen entlang der Arterien auch in das Innere der Zellhaufen ein und bilden hier gemeinsam mit den Blutgefäßen und Nerven ein gröberes Maschenwerk, das schließlich wieder durch feine Zwischenwände aufgeteilt wird. Die einzelne Zellen sind nach Art von Gitterfasern von feinsten Silberfibrillen umspinnen.

Auffallend ist, worauf Marchand zuerst aufmerksam gemacht hat, der große Reichtum des Stützgewebes an Mastzellen. Die Menge des Stützgewebes zeigt in den einzelnen Lebensaltern gewisse Unterschiede. Es ist im frühen Kindesalter sehr spärlich, tritt aber in späteren Lebensjahren immer stärker in den Vordergrund, so daß es oft die spezifischen Zellen überwiegt. Gleichzeitig erscheint es dann zwischen den Sekundärknötchen verbreitert; auch die einzelnen Fibrillen, vor allem diejenigen, welche die Kapillaren begleiten, werden dicker und stellen dann eine Art von Scheidewand zwischen diesen und den spezifischen Zellen dar (MÖNCKEBERG).

Diese im wesentlichen schon von LUSCHKA klargestellten normalen anatomischen Verhältnisse haben zu verschiedenen Zeiten eine verschiedene Deutung erfahren. LUSCHKA (1862) selbst sprach von einem drüsenartigen, dem Hals- teil des Sympathikus zugeordneten Organe und rechnete es zu den „Nervendrüsen“. Demgegenüber hat ARNOLD (1865) die LUSCHKASCHEN Drüsenschläuche für Gefäße gehalten, deren Wand von einer mehrschichtigen Epithellage gebildet werde und deren Dicke von den größeren zu den kleineren Gefäßen zunehme. Wegen der glomerulusartigen Gefäßanordnung hat er geradezu von Glomeruli arteriosi intercarotici gesprochen. Durch die entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen von STIEDA, nach dessen Anschauung sich die Karotisdrüse aus dem Epithel einer Kiemenspalte entwickelt, wurde wieder die epitheliale Natur des Organs in den Vordergrund gestellt. Als aber von JAKOBY u. a. nachgewiesen wurde, daß das von STIEDA als Anlage der Karotisdrüse gedeutete Epithelderivat nicht zum Glomerulus caroticus, sondern zum äußeren Epithelkörperchen wird, kam die alte Ansicht ARNOLDS wieder mehr zur Geltung, daß die Karotisdrüse adventitiellen Ursprungs sei, vor allem nachdem auch KASTSCHENKO, MARCHAND und PALTAUF in der Karotisdrüse ein Geflecht kleiner Gefäße sahen, deren Wandzellen in innigster Verbindung mit den die Gefäße umgebenden epithelähnlichen Zellhaufen stünden. Wegen dieser engen Beziehungen zu den Gefäßwandzellen hat MARCHAND die Organzellen als Gefäßbildungszellen angesprochen, die Drüse selbst als ein rudimentäres Organ aufgefaßt. Auch PALTAUF deutete die zelligen Gewebekomplexe als äußere Gefäßwandzellen im Sinne von Perithelien.

Demgegenüber hat SCHAPER wieder die Selbständigkeit der Zellen trotz ihrer innigen Beziehungen zu den Kapillargefäßen betont. Eine ähnliche Ansicht vertrat auch STILLING, der zum ersten Male neben den typischen Zellen solche fand, die sich mit Chromsalzen braun färbten. Er trennte die chromaffinen Zellen zwar scharf von den bisher bekannten spezifischen Zellen der Karotisdrüse, ist aber geneigt, in ihnen ein Analogon zu den chrombraunen Zellen der

Nebennieren zu erblicken. Erst KOHN (1900) hat auf Grund seiner entwicklungs-geschichtlichen Untersuchung auch die die Chromreaktion nicht gebenden Zellen den die Reaktion gebenden wegen ihres sonstigen, gleichen morphologischen Verhaltens gleichgesetzt und sämtliche Parenchymzellen als chromaffine bezeichnet und wegen der engen genetischen, geweblichen und örtlichen Verknüpfung mit den sympathischen Halsganglien schließlich die Karotisdrüse den Paraganglien des sympathischen Systems zugerechnet. Diese Anschauung hat seither allen Einwänden stand zu halten vermocht, wenn auch vor allem durch MÖNCKEBERG in dem verschiedenen chemischen Verhalten gegenüber Chromsalzlösungen ein Unterschied zwischen den chromaffinen und den nicht färbbaren Zellelementen erblickt wird, dem auch funktionelle Verschiedenheiten entsprechen dürften. Übereinstimmend wird jedenfalls angegeben, und das hat auch KOHN durchaus anerkannt, daß die spezifischen Zellen der Karotisdrüse nur selten und dann meist nur sehr schwach eine Chromreaktion geben, während das chromaffine Gewebe der Nebenniere und andere Paraganglien des Sympathikus stets deutlich färbbar sind. Ob man hierin noch eine besondere spezifische Weiterentwicklung des Organs erblicken darf, muß unentschieden bleiben.

Wie schon erwähnt, sind die wechselnden Ansichten über den anatomischen Aufbau des Organs eng verknüpft mit den wechselnden Vorstellungen über seine Entwicklung. Die STIEDA'schen Angaben, daß die Karotisdrüse sich aus dem Epithel einer Kiemenspalte entwickle, wurden von BORN bald angezweifelt. Von FISCHL, RABL u. a. aber wieder bestätigt, wenigstens in dem Sinne, daß die epitheliale Bildung eines Organs aus einer Schlundtasche beobachtet wurde, ohne daß jedoch der sichere Beweis erbracht wurde, daß es tatsächlich die Karotisdrüse ist, die daraus hervorgeht. Nachprüfungen durch JAKOBY haben dann ergeben, daß das von STIEDA beschriebene epitheliale Gebilde nicht zur Karotisdrüse, sondern zum äußeren Epithelkörperchen wird. Dadurch wurden nun Anschauungen wieder in den Vordergrund gestellt, die zuerst von KASTSCHENKO (1887) u. a. vertreten wurden, nach denen die Anlage der Karotisdrüse in einer Verdickung aus der Adventitia der Karotis selbst entstände und daher mesodermalen Ursprungs sei. Dieser Anschauung schlossen sich auf Grund eigener Untersuchungen MARCHAND und PALTAUF an, die zu dem Schlusse kamen, daß die typischen Zellen der Karotisdrüse Abkömmlinge der Gefäße sind.

Erst im Jahre 1900 ist durch die Arbeiten von KOHN eine endgültige Klärung über die Entwicklung der Karotisdrüse erzielt worden. KOHN fand, daß weder die Ansicht über den epithelialen, noch den adventitiellen Ursprung zutreffend sei, daß vielmehr das Organ aus dem Sympathikus entwickelt werde.

Seine Untersuchungen sind in der Hauptsache an Schweineembryonen angestellt. Wohl fand auch er die von KASTSCHENKO beobachtete Gefäßverdickung der Carotis interna dicht oberhalb der Teilungsstelle. Er stellte auch fest, daß in ihr kleine Gefäßlumina sich entwickelten, die bald mit der Lichtung der Karotis in Verbindung treten, so daß das Gefäß an dieser Stelle einem kavernen Gebilde ähnelt. Dieses Netzwerk von Gefäßen bilde sich aber wieder zurück und die Wandverdickung verschwinde schließlich, ohne daß die Entwicklung der Karotisdrüse damit in irgendeinem Zusammenhang stehe. Dafür konnte er nachweisen, daß vom obersten Halsganglion und in geringem Maße auch vom Ganglion vagi aus starke Nervenzüge nach der Teilungsstelle der Carotis communis zu vordringen und dort ein dichtes Geflecht bilden. Diese Nerven führten auf ihrem ganzen Wege sympathische Ganglienzellen mit, die in besonders großer Menge in dem Nervengeflecht der Karotisgabel angehäuft waren. Bald käme es hier zu einer Differenzierung der Zellen, indem die einen ihren alten Typ beibehalte, während die anderen sich vergrößerten und heller gefärbt erschienen. Diese Zellen legen sich zu kleinen Häufchen zusammen und bilden kleine Zellballen, aus denen dann schließlich ein besonderes Organ gebildet wird, in das Nervenganglienzellen eindringen. Die einzelnen Zellballen werden durch kleine Gefäße umspinnen, deren Gesamtmasse die jugendliche Karotisdrüse ausmacht.

Mit diesen Arbeiten KOHNS scheint ein vorläufiges Endergebnis über die Entwicklung der Karotisdrüse erreicht zu sein. Jedenfalls bringen die Arbeiten von POLL und ZUCKERKANDL keine wesentlichen Ergänzungen.

Vergleichend anatomisch ist zu bemerken, daß seit LUSCHKA die Axillarherzen der Fische und Reptilien als Analoga der Karotisdrüse aufgefaßt werden.

Auch nach KOHN stellten sie Teile des chromaffinen Systems dar, ohne aber den eigentlichen Karotisdrüsen zu entsprechen. Bei Amphibien findet sich an der für die Karotis-

drüse typischen Stelle ein Gefäßknäuel, das zwar allgemein als Karotisdrüse bezeichnet wird, ohne aber chromaffines Gewebe zu enthalten. Es entspricht nach SCHAPER und KOHN dem Gefäßknäuel an der Carotis interna der Säugetiere, der aber im weiteren Verlauf der Entwicklung wieder vollständig schwindet. In der Säugetierreihe ist eine typische Karotisdrüse bei allen daraufhin untersuchten Tierarten gefunden worden. KOHN betont, daß ihr Zwischengewebe bei den einzelnen Säugetierarten recht verschieden stark entwickelt ist. Er unterscheidet vier Gruppen von Karotisdrüsen: Bei dem ersten Typ ist das Zwischengewebe so fein, daß der zellige Charakter des Organs ganz im Vordergrund steht (Katze). Bei Typ 2 ist das Zwischengewebe etwas reichlicher. Es besteht ein einheitliches Organ von meist nierenförmiger Gestalt, durch Septen, die vom Hilus aus eindringen, wird es in einzelne Läppchen geteilt (*Macacus Rhesus*). Bei dem dritten Typ ist das Zwischengewebe so stark entwickelt, daß nur Körnchen (Sekundärknötchen) spezifischen Gewebes erhalten bleiben. Auf diese Weise entstehe eine Art Traubenbildung, wie sie besonders für den Menschen charakteristisch ist. Beim letzten Typ kann von einem einheitlichen Organ gar nicht mehr gesprochen werden. Die typischen Zellen liegen hier in kleinen kugligen Gruppen oder schmalen kurzen Strängen unabhängig voneinander in dem sehr stark entwickelten Zwischengewebe (Nagetiere).

Über die normalen Verrichtungen der Karotisdrüse ist sehr wenig bekannt. Diejenigen Forscher, welche in ihr nur einen Teil des chromaffinen Systems erblicken, sehen ihre Funktion lediglich in den gleichen Verrichtungen, wie sie den übrigen, chromaffinen Körpern zugeschrieben werden, insbesondere also in einem Einfluß auf den Blutdruck und den Kohlenhydrathaushalt. So hat vor allem BIEDL die Karotisdrüse in das Adrenalinsystem eingereiht und ihr eine Sonderstellung innerhalb der übrigen Paraganglien nicht zuerkannt. In ähnlicher Weise äußern sich auch KOHN und POLL. Andere Forscher schrieben ihr eine Sonderstellung im chromaffinen System zu. Tierversuche, die es anstreben, über ihre Funktion Aufklärung zu bringen, sind erst vom Jahre 1903 an in größerem Umfange angestellt worden, vor allem als die Beschreibungen von Karotisdrüsentumoren sich zu häufen angingen. Die meisten Autoren schrieben zunächst der Karotisdrüse eine Funktion zu, die der der Schilddrüse, des Thymus oder der Epithelkörperchen nahe steht, vor allem deshalb, weil noch lange an einer epithelialen Abstammung des Organs festgehalten wurde, auch nachdem von KOHN ihre Beziehungen zum chromaffinen System schon längst bewiesen waren.

Man versuchte zunächst durch Extrakte aus Drüsen, die man anderen Tieren einspritzte ihre Funktion klar zu stellen, doch waren die erzielten Ergebnisse nicht eindeutig. So will MULON eine Blutdrucksteigerung beobachtet haben, in gleicher Weise wie sie durch den Extrakt anderer chromaffiner Zellen zu erzielen ist. Auch soll der Extrakt selbst dieselben chemischen Reaktionen wie die chromaffinen Elemente gezeigt haben.

Im Gegensatz zu MULON beobachtete jedoch VINCENT (1910) nach Einspritzung von Drüsenextrakt ein Sinken des Blutdrucks, doch spricht er selbst seinen Versuchen keine große Beweiskraft zu. Auch FRUGONI (1912) arbeitete mit Extrakten; die von ihm erzielten Wirkungen waren nicht immer gleich. Meist fand er jedoch eine Herabsetzung des Blutdruckes, so daß er zu der Ansicht kam, daß die Karotisdrüse eine von den Nebennieren unabhängige blutdruckherabsetzende Wirkung habe, auf jeden Fall aber eine Rolle in der Regelung der Blutdruckverhältnisse spiele.

In anderer Weise ging VASSALE vor: Er zerstörte bei Katzen die Karotisdrüsen, um Ausfallerscheinungen beobachten zu können. Aber auch seine Versuche führten zu keinem eindeutigen Ergebnisse; auffällig war nur, daß junge Tiere, denen beiderseits die Karotisdrüse zerstört waren, trotz reichlicher Nahrungszunahme, kachektisch wurden, rasch abmagerten, starken Haarausfall bekamen und nach einigen Monaten starben. Ähnliche Versuche wurden 1913 von SCHMIDT angestellt; er exstirpierte an Katzen die Teilungsstelle der Karotis mitsamt den Karotisdrüsen erst auf der einen, nach 18 Tagen auch auf der anderen Seite. Beide Eingriffe wurden stets gut vertragen, insbesondere traten nie Hirnstörungen auf. Abgesehen von einer geringen anfänglichen Glykosurie und einer starken Unlust zu fressen, konnte er aber keinerlei auffallende Erscheinungen an den Tieren beobachten. Die in den ersten Tagen nach der Operation auftretende — auch von anderen Untersuchern beobachtete — Glykosurie erklärte er durch die Narkose, da auch nicht operierte Tiere nach einfacher Narkose gleichfalls eine vorübergehende Glykosurie bekamen. Da nach der Hypothese von FRUGONI nach Exstirpation der Karotisdrüse eine stärkere Affinität des Körpers für die Giftwirkung des Adrenalins bestehen sollte, stellte er auch Versuche über die Größe der tödlichen Adrenalindosis bei intravenöser Einspritzung an, fand

aber keine Unterschiede zwischen gesunden und operierten Tieren. Diese negativen Ergebnisse führten ihn zu der Annahme, daß die Karotisdrüse kein lebenswichtiges Organ sei, vielmehr ein rudimentäres Gebilde darstelle.

Zu überraschenden Ergebnissen ist BETKE gelangt, der (auf Veranlassung von REHN) an ganz jungen Katzen und Hunden die Karotisdrüsen entfernte. Er fand 4—8 Wochen zwischen operierten und normalen Tieren deutliche Unterschiede, die sich zunächst durch ein Zurückbleiben im Wachstum und Gewicht zu erkennen gaben. Die Tiere wurden auch leichter müde als gesunde, zeigten schließlich eine zunehmende Schwäche, die nach Monaten allmählich zum Tode führten. An vielen Tieren machte sich auch ein stärkerer Haarausfall bemerkbar. Bei allen, längere Zeit am Leben gebliebenen Tieren fand er bei der anatomischen Untersuchung ausgedehnte Veränderungen am Knochensystem und an der Milz. Die operierten Tiere zeigten schon mit bloßem Auge deutliche Knochenverbiegungen besonders am Humerus. Im Röntgenbild fiel auf, daß die Epiphysenlinien breiter waren als bei Normaltieren. Die Knochen waren weich und biegsam, die Zähne im Wachstum

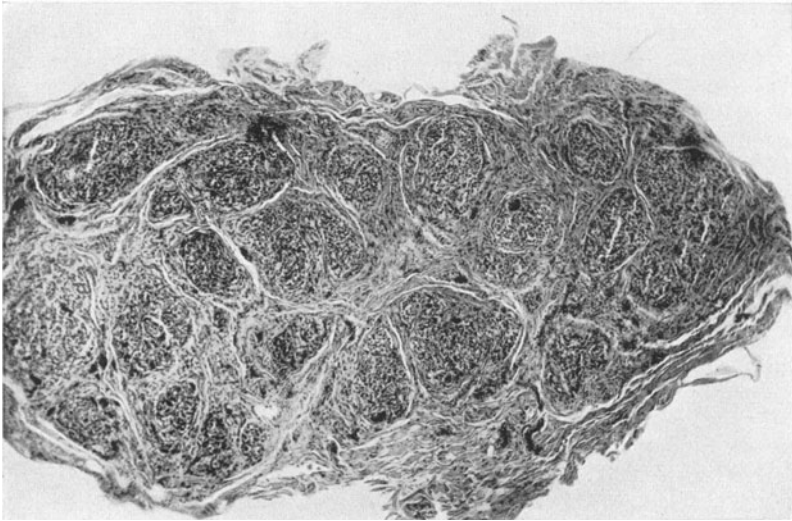


Abb. 43. Normale Karotisdrüse. 21jähriger Mann, † Lungentuberkulose.

zurückgeblieben, die Knochengrenzen an den Rippen nach Art eines rachitischen Rosenkranzes verdickt, das Knochenmark war rötlich gelb statt dunkelgraurot und die Knorpelwucherungszone verbreitert. Bei mikroskopischer Untersuchung wurde bei den operierten Tieren ein ganz unregelmäßiger Verlauf der Verknöcherungslinie, eine Verbreiterung der Zone des wuchernden Knorpels, ein Fehlen regelmäßiger Zellsäulenbildung und eine zackige Begrenzung der Knorpelwucherungszone gegen die Diaphyse festgestellt. Im Knochenmark bestand eine starke Verminderung der Knochenmarkriesenzellen. In der Milz zeigte sich eine Vermehrung des Bindegewebes und eine Abnahme der Follikel. Außerdem bestanden ausgedehnte myeloische Herde in der Milzpulpa. Auf Grund seiner Untersuchungen kommt BETKE zu dem Schluß, daß die Karotisdrüsen zwei Aufgaben haben: 1. einen Einfluß auf die Regelung des Blutdruckes und 2. einen Einfluß auf das Knochenwachstum und vielleicht auch auf die Blutbildung, auf dem Umwege über das Knochenmark. Er meint, ähnlich wie MÖNCKEBERG, daß die chromfärbbaren Zellen an der Reglung des Blutdruckes beteiligt sind, während die anderen spezifischen Elemente mit fehlender Chromreaktion mit dem Knochenwachstum und der Blutbildung in Beziehung stünden. Dabei denkt er an ein Zusammenwirken der Karotisdrüse mit anderen inkretorischen Organen, insbesondere mit der Hypophyse, der Schilddrüse, der Thymusdrüse und den Epithelkörperchen. Bemerkenswerterweise sind diese auffälligen Versuchsergebnisse BETKES in jüngster Zeit durch Untersuchungen von W. FISCHER in weitem Umfange bestätigt worden. FISCHER arbeitete an jungen Katzen, denen er die Karotisdrüsen zweiseitig entfernte. Er stellte fest, daß etwa 6 Wochen nach der Operation Ausfallserscheinungen eintreten, die mit einer verminderten Spiel- und Freßlust beginnen, sich dann in starkem Haarausfall, zurückbleibendem Wachstum, Verzögerung der Zahnung, Kachexie äußern und schließlich zum

Tode führen. Die Milz war atrophisch, die Knochen waren porös und grau und hatten geringeren Kalkgehalt als gewöhnlich. Die Knochenknorpelfugen waren verbreitert und zeigten Unregelmäßigkeiten der Verkalkungszone. Von den Drüsen mit innerer Sekretion waren Nebennieren und Epithelkörperchen hypertrophisch. FISCHER hält es damit für erwiesen, daß der Karotisdrüse außer den Funktionen des chromaffinen Systems auch Aufgaben zukommen, die für den Aufbau des Knochensystems wenigstens im Wachstumsalter von Bedeutung sind. Die neuerlichen Ergebnisse experimenteller Untersuchungen von KLUG sind freilich wieder nicht geeignet, die Ansichten von BETKE und FISCHER zu stützen. Die die Operation überlebenden Tiere zeigten ihm weder körperliche noch geistige Störungen. Das Knochenwachstum ist nur scheinbar gestört, je nach dem Ossifikationsstadium der einzelnen Tiere bei Beginn des Versuches. Knochenkrankheiten wurden nicht beobachtet. Bei dem gleichen Verknöcherungsstadium von Geschwistertieren geht vielmehr die Entwicklung des Knochen auch nach der Operation stets gleichsinnig vor sich.

Einer näheren Nachprüfung bedarf noch die Rolle der Karotisdrüse bei den bewertenswerten, kürzlich mitgeteilten Untersuchungen von E. HERING über die Auslösung von Blutdrucksänderungen bei Reizungen des „Sinus caroticus“ bzw. des „Sinusnerven“, eines Astes des Nerv. hypoglossus, der nach dem Sinus caroticus hinzieht. Es liegt nahe, daran zu denken, daß die auffälligen von HERING erhobenen Befunde in irgendeiner Weise durch Vermittlung der Karotisdrüse zustande kommen. HERING selbst ist freilich nicht geneigt, der Karotisdrüse eine bedeutsame Rolle in diesem Zusammenhang zuzuerkennen. Immerhin werden weitere Untersuchungen nach dieser Richtung notwendig sein.

Leichenveränderungen. Sämtliche Untersucher, die sich mit der Karotisdrüse beschäftigt haben, geben übereinstimmend an, daß das Protoplasma der spezifischen Zellen außerordentlich schwer zu konservieren ist. Es erleidet meist erhebliche Schrumpfungen und wird teilweise aufgelöst, so daß statt der Zellen schmale, sich sternförmig verästelnde, miteinander netzförmig verbundene Gebilde entstehen, welche mehr oder weniger rundliche Hohlräume umgrenzen und dem Bilde dadurch ein retikuliertes Aussehen geben. Nur bei rechtzeitiger Fixierung in Chromsalzgemischen bleiben solche Veränderungen aus. Das beste Resultat soll die ZENKERSCHE Flüssigkeit geben. PAUNZ rechnet zu den postmortalen Veränderungen auch eine Schrumpfung und Verdichtung der Kerne, die fast regelmäßig an Material auftritt, das später als 24 Stunden nach dem Tode zur Verarbeitung gelangt. Die Kernform ist dabei oft gut erhalten, mitunter jedoch verzerrt. Von anderen werden solche Kernverdichtungen auf intravitale funktionelle Unterschiede bezogen.

Über Entwicklungsstörungen der Karotisdrüse ist nicht viel bekannt. Bei Tieren stellen akzessorische Drüsen vor allem im Verlaufe der Nerven die Regel dar. Für den Menschen liegen entsprechende Beobachtungen über akzessorische Drüsenkörper nicht vor. Lediglich PAUNZ erwähnt in drei Fällen, das Vorkommen kleiner Komplexe spezifischer Zellen in nächster Nähe des Hauptorgans, ohne daß es jedoch möglich ist, hier zu entscheiden, ob es sich um sekundäre Aufspaltungen oder um eine getrennte primäre Anlage handelt. Abweichungen von der normalen Form sind insofern häufig, als wiederholt nach unseren Untersuchungen ein deutlicher Hilus an der Stelle des Arterien Eintrittes besteht, der oft weit in das Organ hinein reicht, so daß es mitunter aus zwei Lappen zu bestehen scheint.

Unter den Kreislaufstörungen sind an erster Stelle Blutungen zu nennen, die wir ebenso wie PAUNZ aus den verschiedensten Anlässen gefunden haben. Wiederholt sieht man kleine Blutaustritte in die Kapsel bei Neugeborenen, insbesondere bei Frühgeburten entsprechend der Häufigkeit von Geburtsblutungen im Bereiche der Halsorgane, wie wir es bei unseren darauf gerichteten Untersuchungen feststellen konnten. PAUNZ erwähnt besonders Blutungen nach Strumektomie; das ist weiter nicht verwunderlich, wenn man die nahen örtlichen Beziehungen zwischen Schilddrüse und Karotidgabelung berücksichtigt. Auch bei allgemeiner Purpura und hämorrhagischer Diathese aus den verschiedensten Ursachen haben wir kleine Blutungen im Zwischengewebe der Karotisdrüse einige Male gefunden. Für die Blutungen scheint es

charakteristisch zu sein, daß sie vorwiegend im Kapselgewebe sich ausbreiten. Ein Vordringen ins Organgewebe und eine Parenchymzerstörung haben wir jedenfalls nie beobachtet. Es mag sein, daß die dichte Struktur des Organs ein Eindringen der Blutung ins Drüsengewebe meist verhindert. Von andersartigen Zirkulationsstörungen sind lediglich Stauungszustände zu erwähnen, die als Teilerscheinung einer allgemeinen Stauung bei Herzfehlern auch an der Karotisdrüse sich auswirken und vielleicht eine geringe Reduktion des Parenchyms und Vermehrung des Zwischengewebes veranlassen können.

Häufiger findet man atrophische Prozesse des Drüsengewebes bei Veränderungen der Gefäße, die zum Gebiete der Atherosklerose gehören. Derartige Gefäßveränderungen sind an der Karotisdrüse keineswegs selten.

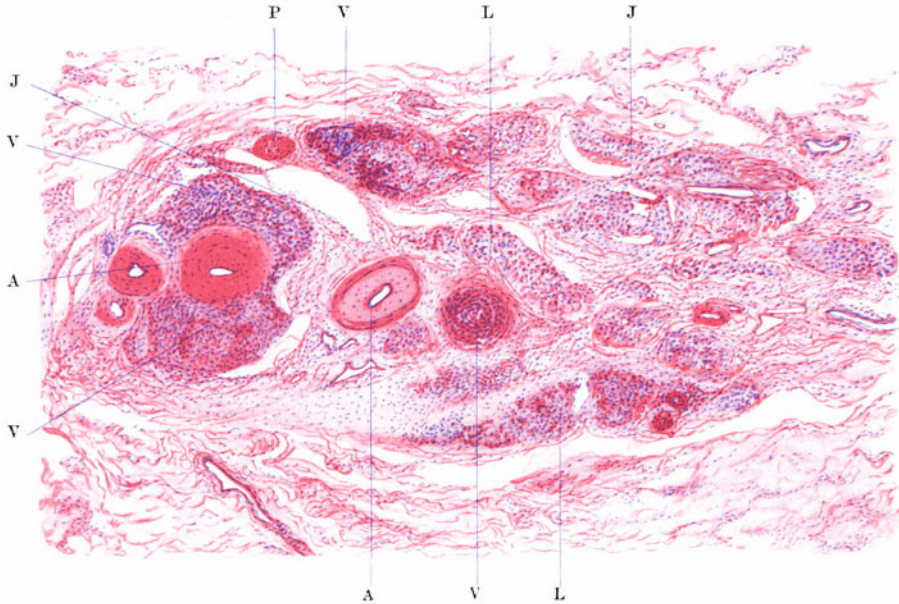


Abb. 44. Arteriosklerose der Karotisdrüse. A Arterien mit Intimaverdickung. P hyalin obliter. präkapill. Art. L normale, V verödete Sekundärknötchen. J Interstitium. — (Aus PAUNZ: Virchows Arch. Bd. 241.)

Sie finden sich bei jeder einigermaßen ausgebreiteten allgemeinen Arteriosklerose teils in Form elastisch hyperplastischer Intimaverdickungen an den größeren Gefäßen, teils in Form schwerer hyaliner Entartungen — oft mit Verfettung einhergehend — an den kleinsten Gefäßen, insbesondere bei Hypertonie. Auf jeden Fall sind sie in der Karotisdrüse weit häufiger, als an anderen inkretorischen Organen, insbesondere häufiger als in der Nebenniere. Fast stets gehen die Gefäßveränderungen mit einer Umänderung in der Struktur des Organs einher, die bei der Arteriosklerose gewöhnlich deutlicher in Erscheinung tritt und ausgedehnter ist, als bei der Erkrankung der größeren Gefäße. Es kommt zum Schwund weiter Parenchymgebiete, zu einer Vermehrung des interstitiellen Gewebes und zum Auftreten von interstitiellen Rundzelleninfiltraten, die vorwiegend aus Lymphozyten und vereinzelt Plasmazellen bestehen. Ganze Sekundärknötchen können durch Bindegewebswucherungen vollständig verödet werden. Die Rundzelleninfiltrate sind unserer Auffassung nach eindeutig als reaktive Prozesse auf den Untergang des Organparenchyms aufzufassen.

Bei schwerer Arteriosklerose ist das Organ unter Umständen vollständig atrophisch. Eine scharfe Trennung von der physiologischen Altersatrophie wird aber in vielen Fällen nicht möglich sein.

Bei allgemeiner Amyloiddegeneration sind die kleinen Gefäße und Kapillaren gewöhnlich an dem Krankheitsprozeß beteiligt. Schwere Veränderungen des Organs selbst sind bisher dabei jedoch nicht beobachtet worden.

Unter den entzündlichen Veränderungen treten eitrige, abszedierende und phlegmonöse Prozesse vollständig zurück gegenüber interstitiellen Veränderungen, die sich in der Anhäufung von Rundzelleninfiltraten im Zwischengewebe geltend machen. Die Infiltrate folgen dabei oft in ausgesprochener Weise den kleinen Gefäßen. Ein Eindringen der Infiltratzellen in die Sekundärknötchen selbst ist jedoch meist nicht festzustellen. Unter den Infiltratzellen überwiegen Lymphozyten und Plasmazellen. Oft finden sich zwischen ihnen Ablagerungen von Blutpigment.

Solche Veränderungen in großartiger diffuser Ausbreitung sind nach PAUNZ ein konstanter Befund bei Lyssa, wo sie sich auch in gleicher Weise in anderen Organen finden sollen. Sie unterscheiden sich hier von Infiltraten anderer Genese vor allem durch ihre Dichte und Massigkeit und durch ihr Vordringen ins Parenchym. Sie kommen aber auch bei Infektionskrankheiten jeder anderen Art (als typische, kleinzellige Rundzellenherde) im Zwischengewebe in einer großen Zahl von Fällen zur Beobachtung, ohne daß die Bevorzugung einer bestimmten Krankheit etwa festzustellen wäre. Wir sahen sie bei Typhus, akut und chronisch verlaufenden Sepsisfällen, bei Nierenleiden und Endokarditis, bei Lungentuberkulose, Knochentuberkulose, bei Syphilis der Aorta, Paralyse und Tabes. Wir fanden sie aber auch bei Erkrankungen nichtinfektiöser Natur, so bei mannigfachen Geschwulsterkrankungen, Erkrankungen des Herzens und der Gefäße mit Hirnerweichungen und Infarkten. Unserer Auffassung nach handelt es sich hier nicht um ein spezifisches Produkt irgendwelcher infektiöser und toxischer Stoffe, und um eine für die Karotisdrüse besonders typische Erscheinung. Wir sehen vielmehr gleichartige Rundzelleninfiltrate bei den gleichen Zuständen auch in den verschiedensten anderen Organen, in den Nebennieren, im Hoden, in der Schilddrüse, in der Leber und möchten sie entsprechend unserer Ausführungen über ähnliche Rundzellherde in der Nebenniere als den Erfolg irgendwelcher resorptiver Leistungen des Stützgewebsapparates auffassen, wie sie bei der Verarbeitung abbaufähigen Materials allenthalben im Mesenchym zustande kommen. Überall, wo ein starker örtlich oder allgemein bedingter Eiweißzerfall stattfindet, ist die Möglichkeit zum Zustandekommen solcher Resorptionsherde gegeben. In diesem Sinne möchten wir auch das regelmäßige Auftreten solcher Rundzellherde bei der Leberzirrhose deuten, das von PAUNZ als ein besonders charakteristischer Befund hervorgehoben wird. In vielen Fällen führt die Ausbildung solcher Rundzellherde schließlich zu einer Verdickung des Stützgewebes, die meist auf Kosten des Parenchyms erfolgt. Dadurch kann es zu einem mehr oder minder ausgesprochenen Umbau des Organs kommen.

Oft erfahren dabei auch die interstitiellen Septen, welche die Blutgefäße der Sekundärknötchen als feine Hüllen begleiten, eine beträchtliche Verdickung. Die einzelnen Sekundärknötchen werden dadurch in zahlreiche kleine, rundliche oder viereckige Felder gegliedert. Sehr ausgedehnt sind solche interstitielle Veränderungen, darin stimmen wir PAUNZ vollständig bei, bei tertiärer Syphilis und chronischer Tuberkulose. Aber auch hier denken wir weniger an spezifische Giftwirkungen, als an Schädigungen, die allgemein auf den gestörten Eiweißstoffwechsel bei diesen Erkrankungen zu beziehen sind. Bei Tuberkulose kann man mitunter aber auch die Entwicklung spezifischer produktiver und verkäsender Reaktionsprodukte im Organ nachweisen.

Eine eigentümliche Sklerosierung der Karotisdrüse beschreibt PAUNZ in einem Fall von hypertrophischer Leberzirrhose. Die glatte Struktur der Karotisdrüse erschien hier vollständig aufgehoben. Das ganze Bild wird von zahllosen, feinen, wellig verlaufenden Bindegewebsfibrillen beherrscht, zwischen denen reichlich Fibroblastenkerne und Rundzellen liegen. Inmitten dieses wuchernden Bindegewebes werden kleinere Gruppen spezifischer Drüsenzellen gefunden, innerhalb deren gleichfalls eine deutliche Vermehrung der Bindegewebsfasern nachweisbar ist. Besonders gilt das für die Randteile der Zellgruppen, die dadurch eine ganz verwaschene Grenze erhalten.

Da PAUNZ auch in anderen Fällen von Leberzirrhose ähnliche, wenn auch nicht so hochgradige Veränderungen gefunden hat, so ist er geneigt, die chronisch produktive interstitielle Entzündung der Karotisdrüse mit dem Bestehen der Leberzirrhose in Zusammenhang zu bringen. Nach seiner Ansicht sind die

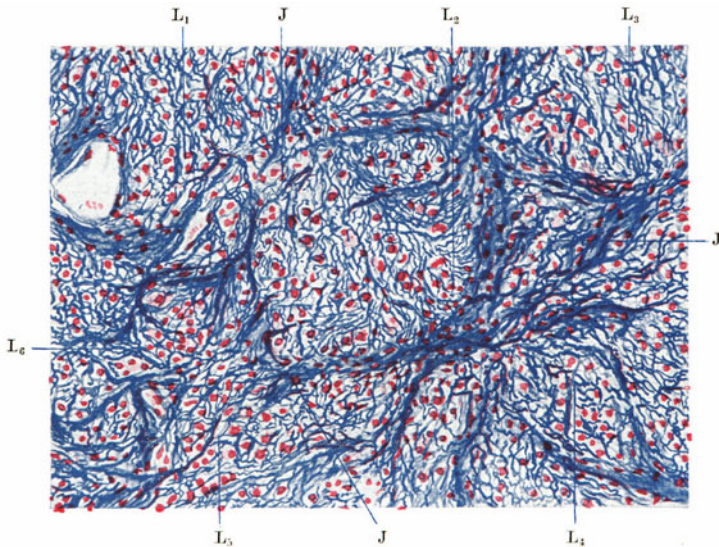


Abb. 45. HANOTSche Zirrhose der Karotisdrüse. L₁ L₂ L₃—L₆ Sekundärknötchen. J Interlobuläre Bindegewebssepten —. (Aus PAUNZ: Virchows Arch. Bd. 241.)

Veränderungen der Leber und der Karotisdrüse als koordiniert zu betrachten, wobei das gemeinsame ätiologische Moment unter den für die Leberzirrhose gewöhnlich verantwortlich gemachten Schädlichkeiten zu suchen wäre. In diesem Sinne spricht er von einer atrophischen (LAENNECSchen) und einer hypertrophischen (HANOTSchen) Karotisdrüsenzirrhose. Daß bei den verschiedenen Arten der Leukämie im Zwischengewebe der Karotisdrüse mannigfache Blutbildungsherde vorkommen können, bedarf keiner weiteren Erörterung.

Von allen Veränderungen der Karotisdrüse sind am besten bekannt und am häufigsten untersucht ihre Geschwulstbildungen. Die Zahl der darüber veröffentlichten Arbeiten läßt sich gut übersehen. Im ganzen sind etwa 95 einwandfreie Fälle von hierhergehörigen Beobachtungen im Schrifttum aufzufinden, die in den umfassenden Arbeiten von SCHMIDT und KLOSE übersichtlich zusammengestellt sind. Neuerdings hat BIRMAN die Literaturzusammenstellung bis zum Jahre 1924 fortgeführt.

Im großen und ganzen stimmen die histologischen Beschreibungen der einzelnen Untersucher in den einzelnen Fällen gut überein. Wo sich Unterschiede

finden, sind sie vor allem auf die wechselnde Anschauung über die normalen Verhältnisse in der Karotisdrüse zu beziehen. Es sei gleich hier festgestellt, daß die Geschwülste der Karotisdrüse in ihrem Bau und Verhalten sich von denen des übrigen chromaffinen Systems in einigen Punkten unterscheiden, so daß es notwendig ist, sie als eine besondere Geschwulstform auch besonders zu bezeichnen. Am zweckmäßigsten erscheint uns der Name einer „Struma der Karotisdrüse“, weil sie den Bau des normalen Organs in allen Zügen weitgehend wiederholen. Bemerkenswert ist, daß es nur in ganz wenigen Fällen (MÖNCKEBERG, KAUFMANN, BEITZKE, LIZINI) gelungen ist, an den Geschwulstzellen eine typische Chromreaktion zu erzielen. Nur diesen steht die Bezeichnung Phäochromozytom zu.

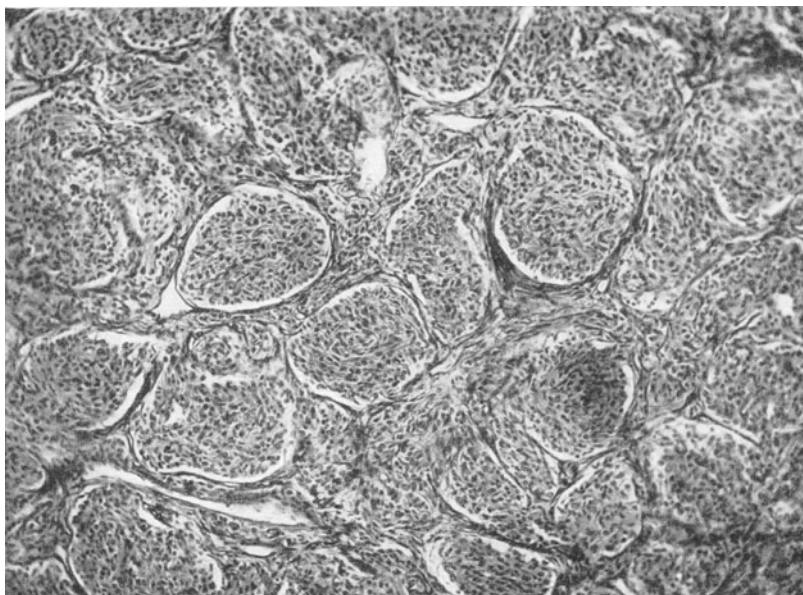


Abb. 46. Struma der Karotisdrüse. (Nach einem von Prof. SCHMUCKE-Tübingen überlassenen Präparat des Falles HEINLETH II.)

Alle beschriebenen Geschwülste sind durch ihren Gefäßreichtum ausgezeichnet. Sie zeigen durchweg einen deutlichen alveolären Bau, so daß KAUFMANN und RUPPANNER geradezu von alveolären Geschwülsten reden. Die Alveolen sind aufgebaut aus epithelähnlichen, großen, protoplasmareichen Zellen von polygonaler Gestalt. Eine bestimmte Anordnung der Zellen läßt sich nicht erkennen, nur wird ihre innige Beziehung zu den Gefäßen allgemein betont. Die uns zur Verfügung stehenden Präparate und die wenigen vorhandenen guten Abbildungen lassen erkennen, daß die Geschwulstzellen in allen Einzelheiten sich von denen einer normalen Karotisdrüse so gut wie gar nicht unterscheiden. Überhaupt gleichen die meisten Geschwülste der Karotisdrüse in ihrem Aufbau und ihrer Zusammensetzung weitgehend dem normalen Organ und unterscheiden sich oft nur durch Größenverhältnisse. Wie in der normalen Drüse sind auch die Geschwulstzellen nur durch Chromsalze gut zu fixieren, wenn auch eine eigentliche Chromreaktion nur in den wenigen, angegebenen Beobachtungen erzielt worden ist. Bei der Anwendung von anderen Fixierungsmitteln wird die Struktur

des Protoplasmas weitgehend beeinträchtigt, so daß die Zellen vielfach geschrumpft, sternförmig und mit langen Ausläufern versehen erscheinen. Wie schon hervorgehoben wurde, ist die Morphologie der Karotistumoren außerordentlich eintönig, aber fast jeder Autor hatte für die von ihm beschriebene Neubildung eine andere Bezeichnung, je nach dem Standpunkt, den er zu den typischen Zellen des normalen Organs einnimmt. Diejenigen Autoren, welche die typischen Zellen der normalen Karotisdrüse als Abkömmlinge der Gefäßbildungszellen auffaßten, bezeichneten die Geschwülste als Endotheliome, Peritheliome oder Angiosarkome, während andere, die den Streit über die wahre Natur der typischen Zellen noch nicht als abgeschlossen betrachteten, histiogenetische Bezeichnungen vermeiden, und allgemeiner von Hamartomen, alveolären Tumoren oder Strumen der Karotisdrüse sprechen. HERXHEIMER zählt sie zu den Paragangliomen, ASCHOFF zu den Phäochromozytomen.

Die Mehrzahl der beschriebenen Geschwülste war vollständig ausgereift und gutartig. Ein infiltrierendes Wachstum, das sich aber nur auf die von der Geschwulst eingeschlossenen Nerven und Gefäßscheiden erstreckte, wurde nur von MARCHAND, PALTAUF, STEINDL und MÖNCKEBERG beobachtet. Metastasen in den regionären Lymphdrüsen wurden von KOPFSTEIN, KEEN und KRETSCHMAR (bei einem Rezidiv) gefunden. KAUFMANN und RUPPNER sprechen in ihrem zweiten Fall von einer sarkomatösen Entartung der Geschwulstzellen.

Die Größe der Geschwülste schwankt zwischen dem Ausmaß einer Pflaume und eines Gänseeies. Die Mehrzahl von ihnen wurde zu Lebzeiten festgestellt und gelangte zur Operation; in manchen Fällen sehr früh nach ihrer Feststellung, in anderen erst viele Jahre nach ihrer Erkennung. Die Beschwerden der Geschwulstträger waren im wesentlichen von der Größe der Geschwulst abhängig. Sie waren meist ganz unbestimmter Art, bestanden in Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schluckbeschwerden, gelegentlich auch in Atembeschwerden. Sehr viele Geschwulstträger waren aber vollständig beschwerdefrei. Die meisten Geschwülste zeigten nur ein ganz langsames Wachstum. Bei anderen bestanden Perioden raschen Wachstums und länger dauernden Stillstandes. In wieder anderen Fällen waren die Geschwülste nach längerem Stillstand plötzlich rasch größer geworden.

Die Bevorzugung irgendeiner Seite ist nicht festzustellen, dagegen betrifft die Mehrzahl der bekannt gegebenen Tumoren das weibliche Geschlecht. Interessant sind die Altersverhältnisse der Geschwulstträger, die ausführlich von SCHMIDT erörtert werden. Die jüngsten Patienten mit Karotisdrüseneschwülsten waren 18 Jahre alt, die ältesten 67 Jahre. Dazwischen sind alle Altersstufen vertreten, doch findet sich vom 20. Jahre an ein allmählicher Anstieg der Häufigkeitsziffer, der bis zum 5. Jahrzehnt anhält, um von da an wieder langsam bis zum 80. Jahre abzufallen. Bemerkenswert ist jedenfalls, daß bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren Geschwülste bisher nicht beobachtet worden sind. Das hat verschiedene Autoren (SCHAPER, HEINLETH, DACOSTA) veranlaßt, die Funktion der Karotisdrüse in irgendwelchen Beziehungen zur Geschlechtsreife zu suchen.

Über die Ursache der Geschwulstbildungen sind die verschiedensten Ansichten geäußert worden, die freilich heute der Kritik nicht mehr stand halten. So glaubte HEINLETH, daß mit dem Ende der Pubertät ein Stillstand in der Entwicklung der Karotisdrüse eintrete, daß aber durch mechanische oder entzündliche Reize ein abnormes Weiterwachstum der Drüse veranlaßt werden könnte. Als mechanischen Reiz sah er vor allem die erhöhten Blutdruckverhältnisse in der Karotis an. Noch weniger begründet ist die Ansicht DACOSTAS, der glaubt, daß der Karotisdrüsenkörper in der Regel bald nach der Pubertät fibrös wird; andernfalls wachse er zu einer Geschwulst aus, meist vom Charakter eines

Endothelioms. Heute ist es noch völlig unklar, ob den Geschwulstbildungen der Karotisdrüse irgendwelche Störungen im Gesamtorganismus vorausgehen, wie es etwa von den Geschwülsten der Epithelkörperchen bei Störungen des Kalkstoffwechsels bekannt ist, ebenso wie es vollständig unbekannt ist, ob die Geschwülste der Karotisdrüse irgendwelchen Einfluß auf den Gesamtorganismus ausüben.

c) Die Steißdrüse (*Glomus coccygeum*)

Die von KOHN vermutete Zugehörigkeit der LUSCHKA'schen Steißdrüse zum chromaffinen System hat sich durch exakte anatomische und entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen (STOERK, VON SCHUHMACHER) nicht bestätigt. Ihre Zellen geben weder im fötalen noch im postfötalen Leben die Chromreaktion. Eine histogenetische Beziehung zum Sympathikus ist nicht vorhanden (STOERK). Dafür ist eine solche Beziehung zu den Mediaelementen der Arteria sacralis media, bzw. ihren Ästen außerordentlich wahrscheinlich.

Makroskopische Anatomie und histologische Struktur des Organs sind bereits von LUSCHKA, WALKER, ARNOLD, und WALDEYER klar gestellt. Beim Erwachsenen ist das Steißknötchen in den meisten Fällen leicht zu finden, liegt freilich häufig nicht rein distal an der Steißbeinspitze, sondern meist etwas dorsal und proximal verschoben (SCHUMACHER). Nicht selten finden sich zwei oder mehrere kleinere Körperchen statt eines einheitlichen Knötchens. Ihre Abgrenzung vom umgebenden Gewebe ist leicht möglich, da das Organ eine Kapsel besitzt, ziemlich derb ist und durch die graurötliche Färbung sich vom übrigen Gewebe unterscheidet. Mikroskopisch stellt es ein Knäuel stark geschlängelter, untereinander vielfach anastomosierender Gefäße dar, die mit einem Endothel ausgekleidet sind, auf das nach außen hin in mehrfacher Lage die spezifischen Organzellen zu liegen kommen. SCHUMACHER spricht wegen ihrer Ähnlichkeit mit Epithelzellen von epitheloiden Zellen. Der epitheloide Zellmantel wird vom fibrillären Bindegewebe umgeben, das im allgemeinen in zirkulären Zügen die Gefäße einschleidet und die zwischen den benachbarten Gefäßen liegenden Zwischenräume ausfüllt. An der Oberfläche des ganzen Knötchens sammelt es sich zu einer ziemlich dicken Schicht von konzentrischen Lagen und bildet so eine Kapsel, die die scharfe Abgrenzung des Knötchens vom umliegenden lockernden Binde- und Fettgewebe ermöglicht. Die Weite der von den epitheloiden Zellen umgebenen Gefäße ist sehr verschieden. Einzelne entsprechen Kapillaren, die meisten Gefäßquerschnitte zeigen aber eine bedeutend größere Lichtung. Das Endothel ist für gewöhnlich von den epitheloiden Zellen deutlich zu unterscheiden, und setzt sich kontinuierlich in das der ein- und austretenden Gefäße fort. Anhäufungen spezifischer Zellen unabhängig von den Gefäßen sind nirgends zu finden.

Über die Natur und Bedeutung der spezifischen Zellelemente ist seit LUSCHKA viel gestritten worden. SCHUMACHER gruppiert die verschiedenen vorgebrachten Ansichten folgendermaßen:

1. Die Zellen des Glomus sind nicht Bestandteile der Gefäßwand, sondern strangförmige Anhäufungen von besonderen spezifischen Zellen, in deren Mitte Gefäße verlaufen (LUSCHKA, SERTOLI, WALKER).

2. Die Zellen sind Bestandteile der Gefäßwand;

a) sie sind Abkömmlinge des Endothels (ARNOLD);

b) sie sind Abkömmlinge der Adventitia, Perithelzellen (WALDEYER, HELB-KOSZNANSKA);

c) mit einiger Wahrscheinlichkeit ist eine Beziehung der Zellen zu den Mediaelementen der Arteria sacralis zu vermuten (STOERK).

Durch Untersuchungen von SCHUMACHER hat die Vermutung STOERKS eine breite, sichere Grundlage erhalten. Es gelingt nach diesem Forscher leicht an Schnitten, in denen eine eintretende Arterie auf einer größeren Strecke der Länge nach getroffen ist, einen ganz allmählichen Übergang der glatten Muskelfasern der Arterie in die epitheloiden Zellen nachzuweisen. An Stelle der mit charakteristischen, stäbchenförmigen Kernen versehenen Muskelfasern der eintretenden Arterie treten immer mehr und mehr Kerne auf, die wie geschwollen erscheinen. Mit dieser Aufquellung des Kernes geht auch eine solche des Zellleibes Hand in Hand, bis schließlich an Stelle der typischen glatten Muskelfasern der Arterien media nur mehr epitheloide Zellen zu finden sind. Verfolgt man eine Arterie von außen gegen das Innere des Knötchens hin, dann kann man alle Zwischenstufen zwischen glatten Muskelfasern und epitheloiden Zellen nachweisen. Das Endothel setzt sich in das Endothel der Gefäße des Knötchens direkt fort, die Muskelfasern in die spezifischen Zellen, das Perimysium internum der Muskulatur in das die epitheloiden Zellen umgebende Wabenwerk,

die Adventitia in das bindegewebige Stroma des Glomus. Mitunter beginnt der Übergang der typischen glatten Muskelfasern in die Orgazellen schon vor dem Eintritt der Arterie in das Knötchen. Danach wären also die für die Steißdrüse charakteristischen Bestandteile als Gefäße mit modifizierter Media aufzufassen, die Steißdrüse selbst als eine arteriovenöse Anastomose, die zwischen Zweige der Arteria und Vena sacralis media eingeschaltet ist. Sie entspricht damit in allen wesentlichen Punkten den sog. Glomeruli caudales der Säugetiere, die meistens auf mehrere Segmente des Schwanzes verteilt sind, sich beim Menschen als ein größeres oder mehrere kleinere Knötchen aber an der Steißbeinspitze zusammendrängen. Auch die vergleichende Anatomie und die Entwicklungsgeschichte spricht für die Auffassung der spezifischen Gewebszellen als glatte Muskelfasern. Dagegen ist entgegen JACOBSON eine Beteiligung sympathischer Gebilde an dem Aufbau während der Entwicklung auch in der Phylogenese nicht nachzuweisen. Der Sympathikus und die Anlage der Steißdrüse stehen lediglich — wie es zuerst STÖERK gezeigt hat, in einer sehr innigen Lagebeziehung; ebenso wie der stets negative Ausfall der Chromreaktion auch an ganz frischem Material spricht dieser Umstand gegen die Vermutung, daß das Glomus coccygeum ein Paraganglion darstelle.

Anhaltspunkte für die Annahme einer sekretorischen Tätigkeit des Organs liegen nicht vor. Seine Funktion entspricht nach SCHUHMACHER den Vorrichtungen anderer arteriovenöser Anastomosen, die wie HOYER hervorhebt, in auffallender Weise an den periphersten Punkten des Körpers lokalisiert sind (Ohren, Extremitätenenden, Schwanz, Nasenspitze). Nach GROSSER sind die Anastomosen als in das Arteriensystem eingeschaltete, druckregelnde Ventile anzusehen.

Pathologische Veränderungen der Steißdrüse sind nicht bekannt. Wohl sind einige Male, so von HLEB-KOSZANSKA, KOLACZEK, BUZZI bei Kindern Sakraltumoren beschrieben worden, die ihren Ausgang von der Steißdrüse genommen haben sollen. Ihren histologischen Charakter nach werden sie teils als Peritheliome bzw. Angiosarkome bezeichnet, doch ermöglichen die dem älteren Schrifttum entstammenden Beschreibungen heute keine eigene Stellungnahme mehr. Aus der neueren Zeit sind einschlägige Beobachtungen jedenfalls nicht mehr mitgeteilt und man wird BORST und M. B. SCHMIDT zustimmen, wenn sie entgegen LUSCHKA die Bedeutung der Steißdrüse für Geschwulstbildungen als außerordentlich gering veranschlagen. Keinesfalls steht sie in irgendwelchen Beziehungen zu den Steißteratomen.

Literatur.

1. Zusammenfassende Arbeiten und Referate.

ASCHOFF, L.: Über die ortho- und pathologische Morphologie der Nebennierenrinde. Vorträge. Jena 1925. — BAYER, G.: Normale u. pathologische Physiologie des chromaffinen Gewebes der Nebennieren. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 14, 2. 1911. — BIEDL: Innere Sekretion. Berlin-Wien 1920. — BITTORF, H.: Die Pathologie der Nebenniere. Jena 1908. — CHVOSTEK: Pathologische Physiologie der Nebennieren. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 92. 1905. — FALTA: Die Erkrankung der Blutdrüsen. MOHR-STÄHELIN Handb. d. inn. Med. Bd. 4. 1912. — GIERKE: Das chromaffine System und seine Pathologie. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 10. 1906. — GIERKE (2): Drüsen mit innerer Sekretion in ASCHOFF: Lehrb. d. pathol. Anat. Bd. 2. 1922. — GOLDZIEHER, M.: Die Nebennieren. Wiesbaden 1911. — KAUFMANN: Lehrbuch d. spez. Anat. Bd. 2. 1922. — LANDAU, M.: Die Nebennierenrinde. Jena 1915. — LUBARSCH: Nebennieren und chromaffines System. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 3. — NEUSSER und WIESEL: Die Erkrankungen der Nebennieren. 2. Aufl. Wien-Leipzig 1910. — POLL, BEITZKE und EHRMANN: Biologie der Nebennierensysteme. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. — THOMAS, E.: Drüsen mit innerer Sekretion. SCHWALBE-BRÜNING: Handb. d. Pathol. d. Kindesalters. II. 1913.

2. Bau und Entwicklung.

AICHEL, O. (1): Vergleichende Entwicklungsgeschichte und Stammesgeschichte der Nebennieren. Über ein neues, normales Organ des Menschen und der Säugetiere. *Arch. f. mikroskop. Anat.* Bd. 56. 1900. — AICHEL, O. (2): Vergleichende Mitteilung über die Nebennierenentwicklung der Säuger und der Entstehung der akzessorischen Nebennieren des Menschen. *Anat. Anz.* Bd. 17. 1900. — BALFOUR, F. M.: Über die Entwicklung und die Morphologie der Suprarenalkörper (Nebennieren). *Biol. Zentralbl.* Bd. 1. 1881. (Dass.

auch in BALFOUR, F. M.: Handb. d. vergl. Embryologie. Übers. v. VETTER. Jena 1881.) — BENECKE: Über Status thymicus und Nebennierenatrophie bei Kriegsteilnehmern. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Kriegstagung 1917. — BLOCH: Einiges zur postfötalen Entwicklung der Nebennieren des Meerschweinchens. Virchows Arch. Bd. 232. 1921. — BRAUN, M.: Über Bau und Entwicklung der Nebennieren bei Reptilien. Zool. Anz. Jg. 2. 1879. — BRUNN, A. v.: Ein Beitrag zur Kenntnis des feineren Baues und der Entwicklungsgeschichte der Nebennieren. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 8. Bonn 1872. — DOGIEL, A. S.: Die Nervenendigungen in den Nebennieren der Säugetiere. Arch. f. Anat. u. Physiol. anat. Abt. 1894. — EBERTH, C. J.: Die Nebennieren. Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen und der Tiere. V. S. STRICKER. Leipzig 1871. — FLINT, J. M.: Reticulum of the Adrenal. Anat. Anz. Bd. 16. 1899. — GONTTSCHAU: Struktur und embryonale Entwicklung der Nebenniere bei Säugetieren. Arch. f. Anat. u. Physiol., anat. Abt. 1883. — HAMMAR, J. A.: Beitrag zur Konstitutionsanatomie. VIII. Methode, die Menge des Markes, der Rinde und der Rindenzonen, sowie die Menge und Verteilung der Lipoiden menschlicher Nebennieren festzustellen. Zeitschr. f. mikrosk. Forsch. Bd. 1, 1. — HENLE, J.: Über das Gewebe der Nebenniere und der Hypophyse. Zeitschr. f. rat. Med. 3. Reihe, Bd. 24. 1865. — HUECK: Pigmentstudien. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 60. — JAFFE und STERNBERG: Die Drüsen mit innerer Sekretion. Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914/18. Herausgegeben v. SCHJERNING. Bd. 8. 1921. — JANOSIK, J.: Bemerkungen über die Entwicklung der Nebennieren. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 22. 1883. — KERN: Über den Umbau der Nebennieren im extrauterinen Leben. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 21. 1911. — KIYOKAWA: Die Nebennieren bei Tuberkulose. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 29, S. 275. — KOHN, A.: Über die Nebenniere. Prager med. Wochenschr. Nr. 23. 1898. — KOHN, A.: Die Nebenniere der Selachier nebst Beiträgen zur Kenntnis der Wirbeltiernebenenniere im allgemeinen. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgeschichte. Bd. 58. 1898. — KOLDE: Veränderungen der Nebennieren bei Schwangerschaft und nach Kastration. Arch. f. Gynäkol. Bd. 99. 1913. — KRAUS, F. und SUSSIG: Über die postmortale Autolyse der Nebennierenrinde. Virchows Arch. Bd. 237. 1922. — KRIEGER, MARIE: Über die Atrophie der Organe bei Inanition. Inaug.-Diss. Jena 1920. — KUTSCHERA-AICHBERGEN: Nebennierenstudien. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1922. Nr. 28. — LANDAU: Zur Entwicklung der Nebennierenrinde. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 39. 1913. — LUNGHETTE: Beitrag zum Studium des Verhaltens des Bindegewebes der Nebennieren bei verschiedenen Erkrankungen. Arch. per le scienze med. Vol. 36. 1912. — MARESC: Die Venenmuskulatur der menschlichen Nebennieren und ihre funktionelle Bedeutung. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 34. 1921. — MATERNA (1): Untersuchungen über die sog. postmortale Nebennierenverwachsung. Virchows Arch. Bd. 227. 1920. — MATERNA (2): Das Gewicht der Nebennieren. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33. 1922 und Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre Bd. 9. 1923. — MOERS: Über den feineren Bau der Nebenniere. Virchows Arch. Bd. 29. 1864. — NAGEL: Über die Struktur der Nebenniere. Müllers Arch. Berlin 1836. — PARHON, C. et ZUGRAVU: Untersuchung über das Gewicht der Nebennieren bei Geisteskranken. Arch. internat. de neurol. Tome 35. 1913. — PEINDELAIRE: Die glatten Muskelfasern in der Zentralvene der Nebennieren. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 83. 1920. — POLL (1): Die vergleichende Entwicklung der Nebennierensysteme. Aus HERTWICHS Handbuch der Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere. Bd. 3, 1. Teil. Jena 1906. — POLL (2): Die Biologie der Nebennierensysteme, Histologie und Zytologie. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 42. — PRYM: Allgemeine Atrophie. Ödemkrankheit. Ruhr. Frankfurt. Zeitschrift f. Pathol. Bd. 22. 1919. — RABL: Die Entwicklung und Struktur der Nebenniere bei Vögeln. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 31. 1891. — RENNER: Die Innervation der Nebenniere. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 114. 1914. — RÖSSLE: Bedeutung und Ergebnisse der Kriegspathologie. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1919. Januarheft. — SAXER: Beiträge zur Pathologie des Pfortaderkreislaufes. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 13. 1902. — SCHEEL: Über Nebennieren. Virchows Arch. Bd. 192. 1918. — SCHENK: Über Veränderungen der Nebennieren nach Kastration. Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 67. 1910. — SCHILF: Die quantitativen Beziehungen der Nebennieren zum übrigen Körper. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 8. 1923. — STILLING: Zur Anatomie der Nebennieren. Virchows Arch. Bd. 109. 1887. — SUESSAREW, P.: Über das Stroma der Nebennierenrinde. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 82. 1913. — TAMMAN: Beitrag zur Morphologie der Nebennieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 73. 1925. — THOMAS: Über die Involution der zentralen Rindenschicht der Nebenniere. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1912. S. 95. — TUCZEK: Über die Beziehung der Nebennierenpigmentation zur Hautfarbe. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 58. 1914. — WIESEL (1): Beiträge zur Anatomie und Entwicklungsgeschichte der menschlichen Nebenniere. Anat. Hefte. Bd. 19. 1902. — WIESEL (2): Über die Entwicklung der Nebennieren des Schweines

besonders der Marksubstanz. Anat. Hefte 1900. Bd. 16. — WIESEL (3): Zur Entwicklung der menschlichen Nebenniere. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 15. 1902.

3. Entwicklungsstörungen siehe auch 4.

ALEXANDER, C.: Untersuchungen über die Nebenniere und ihre Beziehungen zum Nervensystem. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 11. 1891. — BÄR und JAFFÉ: Lipoiduntersuchungen an den Nebennieren des Anecephalus. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 35. 1924. — BENEKE: Versprengung von Nebennierenkeimen in die Niere, nebst Bemerkungen zur allgemeinen Onkologie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 9, H. 3. 1891. — BIECK: Beiträge zur Kasuistik der Nierengeschwülste. Inaug.-Diss. Marburg 1886. — BIESUNG: Über die Nebennieren und Sympathikus bei Anecephalen. Inaug.-Diss. Bonn 1886. — BLOCH, R.: Entwicklungsstörung und Entwicklungshemmung der Nebennieren bei Addisonscher Erkrankung. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1920. S. 67. — CZERNY: Hydrozephalus und Hypoplasie der Nebennieren. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 10. 1899. — ERDHEIM: Nanosomia pituitaria. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 62. 1916. — ERNST: Mißbildungen des Nervensystems. In SCHWALBE E.: Die Morphologie der Mißbildungen. Jena 1909. — HABERFELD: Zur Pathologie des Canalis craniopharyngeus. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 4. 1910. — HECHT: Über echte kompensatorische Nebennierenhypertrophie. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 21, Nr. 6. — HIRSCHFELD: Das Verhalten der chromaffinen Substanz der Nebennieren bei Hemizephalie. Inaug.-Diss. Zürich 1911. — ILLBERG: Das Zentralnervensystem eines Hemizephalus mit Aplasie der Nebennieren. Arch. f. Psychol. Bd. 36. 1902. — KOHN: Anecephalie der Nebennieren. Arch. f. Entwicklunsmech. d. Organismen. Bd. 102. 1924. — KOSSAKOWSKI, A.: Über das Verhalten der Nebennieren in Fällen von angeborenem Mangel einer Niere. Polska gazeta lekarska. Jg. 48. — KRAUS: Zur Kenntnis der Nanosomie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 65. 1919. — LANDAU: Die Nebenniere bei Anecephalie. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1913. — LEMBERGER, W.: Über die Entstehung der kongenitalen Nierendystopie mit einem Beitrag zur Kenntnis der Nebennierenverwachsung. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72, S. 260. 1924. — LEVY: Über das Verhältnis der Nebennierenrinde bei Hydrocephalus congenitus. Inaug.-Diss. Berlin 1913. — LOMER: Eigentümliches Verhalten der Nebennieren bei Hemizephalen. Virchows Arch. Bd. 98, S. 366. 1884. — LUCKSCH: Untersuchungen über die Nebennieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 19, 62. 1912. — MAUKSCH: Das Verhalten der Hypophyse und des Canalis craniopharyngeus in 9 Fällen von Cranioschisis untersucht. Anat. Anz. Bd. 54. 1921. — MEYER, R.: Nebenniere bei Anecephalie. Virchows Arch. Bd. 210. 1912. — MILOSLAVICH (1): Einseitiger Nebennierenmangel. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1920. Nr. 17. — MILOSLAVICH (2): Über Bildungsanomalie der Nebennieren. Virchows Arch. Bd. 218. 1914. Lit. — SCHMALTZ: Zur Kasuistik der Addisonischen Krankheit. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 36. 1890. — SIMMONDS: Zwergwuchs bei Atrophie des Hypophysenvorderlappens. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. — VEIT, B.: Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Addisonii. (Agenesie der linken Nebenniere. Verödung der Marksubstanz infolge Blutung durch Venenthrombose der kompensatorisch hypertrophischen rechten Nebenniere). Virchows Arch. Bd. 238. 1922. — WEIGERT: Hemizephalie und Aplasie der Nebennieren. Virchows Arch. Bd. 100. 1885. — ZANDER: Über funktionelle und genetische Beziehungen der Nebennieren zu anderen Organen speziell zum Großhirn. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 7. 1890.

4. Akzessorische Nebennieren.

AICHEL, O.: Vorläufige Mitteilung über die Nebennierenentwicklung der Säuger und die Entstehung akzessorischer Nebennieren des Menschen. Anat. Anz. Bd. 17. 1900. — ASCHOFF, L.: Über das Vorkommen chromaffiner Körperchen in der Paradidymis und in dem Paroophoron Neugeborner und ihre Beziehungen zu den Marchandschen Nebennieren. Orth-Festschrift 1903. — BENEKE: Zur Lehre von den Versprengungen von Nebennierengewebe in die Niere. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 19. 1890. — CHTARI: Zur Kenntnis der akzessorischen Nebennieren des Menschen. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 5. 1884. — EGGELING: Eine Nebenniere im Ligamentum hepatoduodenale. Anat. Anz. Bd. 21. 1902. — FRIEDLAND: Über einen Fall von akzessorischen Nebennieren in den beiden Samensträngen. Prager med. Wochenschr. 1895. Nr. 14. — GOTTSCHALK: Fall von akzessorischer Nebenniere im Ligamentum suspensorium ovarii bei einer Erwachsenen. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 38. 1898. — GRAWITZ, P.: Die sog. Lipome der Niere. Virchows Arch. Bd. 93. 1883. — HIRSCH: Die Geschwülste der Nebennieren und Nebennierengeschwülste der Niere. Inaug.-Diss. Würzburg 1902. — KÜHN: Über das Vorkommen von akzessorischen Nebennieren. Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 28. 1866. — LODI: Sur un cas des germes aberrants des capsules surrenales dans les ovaires. Arch. di scienze biol. Vol. 27, p. 486—487. 1902. Ref. aus Clin. chirurg. 1901. Nr. 5. — MARCHAND: Über akzessorische Nebennieren im Ligamentum latum. Virchows Arch. Bd. 92. 1883. — MEYER, R. (1):

Akzessorische Nebennieren im Ligamentum latum. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 38. 1898. — MEYER, R. (2): Zur Bedeutung der akzessorischen Nebennieren im Ligamentum latum. Ebenda Bd. 46. 1901. — MEYER, R. (3): Die subserösen Epithelknötchen an Tuben, Ligamentum latum, Hoden und Nebenhoden (sog. Keimepithel oder Nebennierenknötchen). Virchows Arch. Bd. 171. 1903. — MICHAEL: Zum Vorkommen der akzessorischen Nebennieren. Dtsch. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 43. 1888. — MOHR, R.: Über einen Nebennierentumor der rechten Niere bei gleichzeitiger hyperplastischer akzessorischer Nebenniere im Schwanz des Pankreas. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1913. — OBERNDORFER: Keimversprengung von Nebennieren in die Leber. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 11. 1900. — ПЕЧАМ: Aus akzessorischen Nebennieren entstandene Ovarialtumoren. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 10. 1899. — ПИСК: Die Marchandschen Nebennieren und ihre Neoplasmen nebst Untersuchungen über glykogenreiche Eierstocksgeschwülste. Arch. f. Gynäkol. Bd. 64. 1901. — RICKER: Zur Histologie der in den Nieren gelegenen Nebennierenteile. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1896. — ROSSA: Über akzessorisches Nebennierengewebe im Ligamentum latum und seine Beziehungen zu den Zysten und Tumoren des Ligaments. Arch. f. Gynäkol. Bd. 59. 1898. — SCHMIEDEN: Erfolgreiche experimentelle Verlagerung von Nebennierengewebe, ein Beitrag zur Lehre von den Strumae suprarenales aberiatae. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 70. 1903. — SCHMÖRL: Zur Kenntnis der akzessorischen Nebennieren. Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 9. 1891. — SONNEBERG, E.: Ein Fall von Versprengung von Nebennierengewebe in die Papillenspitzen der Niere. Inaug.-Diss. München 1910. — STECKSEN: Befund von Adenomknötchen an Nebennieren und von akzessorischen Nebennieren bei Erwachsenen. Baumgartens Jahresber. Tübingen Bd. 3. 1902. — SUDECK: Zur Lehre von den aberierten Nebennierengeschwülsten. Virchows Arch. Bd. 136. 1894. — ULRICH: Anatomische Untersuchungen über ganz und partiell verlagerte und akzessorische Nebennieren, über die sog. echten Lipome der Niere und über die Frage der von den Nebennieren ausgehenden Geschwülste. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 18. 1895. — WEISS: Zur Kenntnis der von versprengten Nebennierenkeimen ausgehenden Geschwülste. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 24. 1898. — WIESEL (1): Akzessorische Nebennieren im Bereiche des Nebenhodens. Wien. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 18. — WIESEL (2): Über akzessorische Nebennieren am Nebenhoden beim Menschen und über Kompensationshypertrophie dieser Organe bei der Ratte. Sitzungsber. d. Akad. Wien, Bd. 108, Abteil. 3. 1899.

5. Kreislaufstörungen.

BEITZKE, H.: Über die Pathologie der Nebennierensysteme. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 46. — BITTORF: Beiträge zur Kenntnis der Pathologie der Nebennieren. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 100. 1910. — BRASSA, A.: Beitrag zur Kenntnis der Nebennierenblutungen. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 17. — BRODNITZ: Die Apoplexie der Nebennieren. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 30. — CONRADI, E.: FRIEDLÄNDER Sepsis mit schweren Nebennierenblutungen bei Lues hereditaria. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 77. 1913. — CHIARI: Zur Kenntnis des Effektes der Thrombose der Nebennierenvenen. I. Internat. Pathol.-Kongr. Turin 1911. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 23. S. 13. 1913. — COENEN: Über hämorrhagische Zysten der Lumbalgegend und des Bauches. Zeitschr. f. ärztl. Fortb. 1912. Nr. 9. — DIETRICH, A.: Die Nebennieren bei den Wundinfektionskrankheiten. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 29, Nr. 6. — DOERNER: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. Bd. 26. 1903. — FINSTERER: Nebennierenhämatom bei inkarzierter Hernie. Wien. med. Wochenschr. 1912. Nr. 34. — FRÄNKEL: Über Nebennierenblutung. Münch. med. Wochenschr. 1902. S. 1441. — FREUDEMANN: Die Apoplexie der Nebennieren. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 46. — FURUTA: Morbus Addisonii durch arterielle Embolien der Nebennieren. Virchows Arch. Bd. 251. 1924. — FRAENKEL, E.: Über die blutgefäßschädigende Wirkung usw. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Sonderbd. zu Bd. 33. 1923. — GOLDMANN: Nebennierenblutungen bei Neugeborenen und ihre Ausgänge. Inaug.-Diss. Kiel 1908. — GROLL: Über die Hämosiderinablagerungen in kindlichen Nebennieren. Inaug.-Diss. München 1912. — HANAU: Über Thrombosen der Nebennieren. Tagebl. d. Straßburger Naturforscherversamml. 1885, S. 229. — ISAAK, M.: Nebennierenblutungen bei Neugeborenen. Inaug.-Diss. Köln 1922. — IWABUCHI: Über Nebennierenveränderungen beim experimentellen Skorbut usw. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 70, S. 440. 1923. — KOCH: Zur Frage der Herkunft der Massenblutung ins Nierenlager. Beitrag zur Kenntnis der Nebennierenhämatome. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 118, S. 53. 1912. — LISSAUER: Zur Kenntnis der Nebennierenblutung. Virchows Arch. Bd. 193, S. 137. — LÖWENTHAL: Das Krankheitsbild der Nebennierenapoplexie. Berlin. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 47. — LUCKSCH: Über die Störung der Nebennierenfunktion bei Infektionskrankheiten. Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 1909. 44. — LUNDSGAARD, CHR.: Nebennierenblutungen beim Neugeborenen. Virchows Arch. Bd. 210. 1912. — MATERNA: Autoadrenalinintoxikation bei beiderseitiger Neben-

nierenblutung. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 48. 1910. — MAGNUS: Nebennierenblutungen beim Neugeborenen. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Literatur. — MORLOT: Gewebismetaplasie in der Wand eines alten Hämatoms der Nebennieren. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 88, p. 767. 1923. — NAKATA: Nebennierenveränderungen nach Verbrennungen. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. Bd. 48. 1918. — PETERS: Virchows Arch. Bd. 231. 1921. — PFEIFFER, H.: Über Veränderungen des Nebennierenorgans nach nervösen und toxischen Schädigungen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 9. 1919. — SCHEEL: Virchows Arch. Bd. 192. 1908. — SCHÖNIG: Über die retrograde Embolie und Thrombose in den Nebennierenvenen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72, S. 580. 1924. — SCHWARZ: Totale Verkalkung und partielle Verknöcherung beider Nebennieren mit plötzlichem Tod. Inaug.-Diss. Breslau 1915. — SIEGMUND: Lipoidzellhyperplasie. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 19. Tag. 1921. — SIMMONDS: Nebennierenblutungen. Virchows Arch. Bd. 170. 1902. — STRAUB: Akuter Morbus Addison nach Thrombose beider Nebennierenvenen. Inaug.-Diss. Tübingen 1909. — SSSYSSOJEV: Experimentelle Untersuchungen über die Blutbildung in den Nebennieren. Virchows Arch. Bd. 259. 1925. — THOMAS: Über die Nebennieren des Kindes und ihre Veränderungen bei Infektionskrankheiten. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 50. 1911. — TÖPFER: Über Nebennierenblutungen bei Neugeborenen. Arch. f. Gynäkol. Bd. 112. 1920. — WEISSENFELD: Zur Pathologie der Nebennieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 70. 1922. — WIRTZ: Hämorrhagien der Nebennieren mit besonderer Berücksichtigung der Ruhr. Inaug.-Diss. Köln 1922.

6. Hypertrophie, Regeneration.

ASCHOFF-COHN: Bemerkungen zu der SCHUR-WIESELSchen Lehre von der Hypertrophie des Nebennierenmarks bei chronischen Erkrankungen der Niere und des Gefäßapparates. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Kiel 1908. — CARRARO und KUSNITZKI: Über die Regeneration der Nebennieren. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 35. 1909. — DÜRST: Über einen Fall von kompensatorischer Hypertrophie. Inaug.-Diss. Zürich 1899. — FAHR, TH. und T. REICHE: Zur Frage des Morbus Addison. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 22. 1919. Literatur. — v. HABERER und STÖRCK (1): Nebennierentransplantation. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 97. 1908 und Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 72. 1908. — v. HABERER und STÖRCK (2): Über die gestielte Nebennierentransplantation. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 6. 1917. — v. HANSELMANN: Ein seltener Fall von Morbus Addison. Berlin. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 14. — HECHT: Über echte kompensatorische Nebennierenhypertrophie. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 21. S. 247. — HUEBSCHMANN: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Nebennieren (Atrophie und Hypertrophie). Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 69. 1921. — KAISERLING: Mißbildung und verborgene Tuberkulose der Nebenniere eines Erwachsenen. Berlin. klin. Wochenschr. 1917. S. 79. — KARAKASCHEFF (1): Beitrag zur pathologischen Anatomie der Nebennieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 36, H. 3. 1904. — KARAKASCHEFF (2): Weitere Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nebennieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 39. — LANGERHANS: Über Nebennierenveränderungen bei Morbus Addisonii. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 6. Tagung. 21.—25. September 1903. — MARCHETTI: Über eine Degenerationszyste der Nebennieren mit kompensatorischer Hypertrophie. Virchows Arch. Bd. 172, S. 472. — MOHR: Über einen Nebennierentumor der rechten Niere bei gleichzeitiger hyperplastischer akzessorischer Nebennierenrinde im Schwanz des Pankreas. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1913. — NAKAHARA: Über Veränderungen des Nebennierenmarks nach Nephro- und Nephrektomien. Virchows Arch. Bd. 136, H. 1. 1909. — OBEENDORFER: Über Untersuchungen an Nebennieren. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Leipzig 1909. — PARODI: Sulla ipertrophia es eperplasia del paraganglio surrenato dell'uomo. Arch. per le scienze med. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1913. 23. — POLL, H.: Veränderungen der Nebenniere bei Transplantationen. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 54. — RÖSLE: Über eine polyglanduläre Erkrankung durch gleichzeitigen Morbus Basedow. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. München 1914. — SCHMIEDEN: Transplantation der Nebennieren. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 70. 1903. — SIMMONDS (1): Über kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren. Virchows Arch. Bd. 153, S. 138. — SIMMONDS (2): Weitere Beobachtungen über kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 13, S. 81. — SIMMONDS (3): Über Nebennierenschrumpfung bei Morbus Addison. Virchows Arch. Bd. 172. 1903 und Bd. 218. 1914. — STILLING, H. (1): Transplantation der Nebennieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 37. 1905. — STILLING, H. (2): Über kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren. Virchows Arch. Bd. 118. 1889. — SPECHT: Über kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren bei Meerschweinchen und bei Kaninchen. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 129. 1923. — THOMAS, E.: Über Veränderungen der Nebennieren, insbesondere bei Schrumpfnieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 49.

1910. — WACHENDORF: Über die Hypertrophie der Nebenniere bei Atherosklerose. Inaug.-Diss. Köln 1922. — WTESSEL: Über Kompensationshypertrophie der akzessorischen Nebennieren bei der Ratte. Tagebl. f. Physiol. Bd. 123. 1898.

7. Normale Physiologie.

ALLEN, FREDERIK: Die Beziehungen der Nebennieren bei Diabetes. Journ. of metabolic research. Vol. 3, Nr. 4, p. 589. 1923. — ASHER, L.: Beiträge zur Physiologie der Drüsen. Mitteilung 17: Die innere Sekretion der Nebenniere und deren Innervation. Zeitschr. f. Biol. Bd. 58, S. 27, 274. 1912. — AUTENRIETH und QANTMEYER: Über die Bestimmung des Adrenalins in der Nebenniere. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 32. — BIEDL, A.: Innere Sekretion. Wien 1910. — BLUM: Über Nebennierendabetes. Arch. f. Med. Bd. 71. 1901. — BORNSTEIN, A. und H. GREMELS: Über den Anteil von Mark und Rinde an den Ausfallserscheinungen nach Nebennierenexstirpation. Virchows Arch. Bd. 254. 1925. — COOMBS, HELEN: Beobachtungen über die Beziehungen der Nebennieren zu dem Blutdruckausschlag während der Gehirnanämie bei Katzen und Kaninchen. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 20, Nr. 1, p. 41. 1922. — DA COSTA, A.: Untersuchungen über die Histophysiologie der Nebenniere. Arch. de. biol. Tome 28, p. 111. 1913. — DEWITZKI: Beitrag zur Histologie der Nebennieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 52. 1912. — DIETRICH, A. und KLEEBERG: Störung des zellulären Fettstoffwechsels. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 20, 2. 1924. — EBBECKE, N.: Gefäßreaktionen. Ergebn. d. Physiol. Bd. 22. 1923. — ELLIOT and TUCKETT: Cortex and Medulla in the surrenal glands. Journ. of physiol. 1906. 332. — EMMERICH, E.: Nebennieren und Antigene. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Bd. 18. 1921. — FEX, J.: Chemische und morphologische Studien über das Cholesterin usw. Biochem. Zeitschr. Bd. 104. 1920. — FISCHER: Adrenalinreaktion am Kaninchenuterus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60. 1909. — FRÄNKEL, S. und ALLERS: Über eine neue charakteristische Adrenalinreaktion. Biochem. Zeitschr. Bd. 18. 1909. — GIERKE, E.: Chromaffines System und seine Pathologie. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 10, S. 503. 1906. — GLEY, E. et A. QUINQUAUD: Über die Funktion der Nebennieren. Gefäßbeziehungen zwischen Niere und Nebenniere und ihre physiologische Bedeutung. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 19, Nr. 4, p. 504. 1921. — GRAFE, R.: Die pathologische Physiologie des Gesamtstoffwechsels. Ergebn. d. Physiol. Bd. 21. 1923. (Lit.) — HARTMANN, F. A.: Die Beziehungen der Nebenniere zur Ermüdung. Americ. journ. of physiol. Vol. 60, Nr. 2, p. 255. 1922. — HIRSCH, A.: Experimentelle Untersuchungen über den Adrenalingehalt der Nebennieren nach Röntgenbestrahlung. Inaug.-Diss. Halle 1922. — HUECK, W. (1): Die Bedeutung der Nebennieren für den Kohlehydrat- und Cholesterinstoffwechsel. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 17. 1914. — HUECK, W. (2): Über experimentell erzeugte Veränderungen im Lipidgehalt der Nebennieren. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 15. 1912. — HUECK W. (3): Über den Cholesterinstoffwechsel. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 20. 1925. — HUECK, und WACKER: Die Beziehungen der Nebennieren zum Kohlehydrat- und Cholesterinstoffwechsel. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77. 1913. — HULTGREN und ANDERSON: Studien über Physiologie und Anatomie der Nebennieren. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 9. 1899. — JARISCH, A.: Nebenniere und Zuckerstich. Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. 13, Nr. 3, S. 520. 1913. — KAHN, R. H.: Zuckerstich und Nebennieren. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 169. 1917. — KISCH, B.: Experimentelle Untersuchungen über die Funktion der Nebennieren. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 37, S. 1661. 1924. — KODAMA, S.: Die Wirkung der Reizung sensibler Nerven auf die Epinephrinabgabe der Nebennieren. Tozoku journ. of exp. med. Vol. 4, Nr. 2, p. 166. 1923. — KEYLOW, D. D.: Experimentelle Studien über Nebennierenrinde. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 58, H. 3. 1914. — KUTSCHERA, H.: Nebennierenstudien. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 28. 1922. — KUTSCHERA-AICHBERGER, H.: Über Nebennierenlipoidoide und über Gefäßlipoidoide. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 20. 1925. — LACASSAGUE, A. und SANESSONOW: Über die Wirkung der völligen oder teilweisen Zerstörung der Nebennierenrinde durch die kaustische Strahlung radioaktiver Präparate. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 89, Nr. 20. 1923. — LANDAU, M. und J. W. Mc NEE: Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 58, H. 3. 1914. — LOHMANN: Neurin ein Bestandteil der Nebennieren. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 128. 1909. — LÖWENTHAL, K.: Die Vereinigung von Interrenal- und Adrenalsystem zur Gesamtnebenniere. Berlin. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 34. — LUCKSCH, F.: Adrenalingehalt der Nebenniere des Menschen bei verschiedenen Todesursachen. Virchows Arch. Bd. 223. 1917. — MASUDA: T.: Über den Einfluß verschiedener vitaler Bedingungen und pharmakologischer Agentien auf die Nebennierengefäße. Acta scholae med. univ. imp. Kioto. Bd. 5, H. 1, S. 57. 1921. — MATERNA: Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 20, S. 163. 1925. — MEYER, O. B.: Über einige Eigenschaften der Gefäßmuskulatur. Zeitschr. f. Biol. 1906. S. 352. — OGATA, T und A. OGATA: Die Henlesche Chromreaktion und der mikrochemische Nachweis des Adrenalins. Beitr. z. pathol. Anat.

u. z. allg. Pathol. Bd. 71. 1923. Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokio. Bd. 17. 1917. — OHNE, S.: Über den Adrenalinhalt der Nebennieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 70. 1923. — PANZER: Doppelbrechende Substanzen aus pathologischen Organen. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 54. 1907. — PICARD, E.: Über den Einfluß der Muskelarbeit auf den Cholesteringehalt des Bluts und der Nebennieren. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 74. 1923. — POLICAD, H. und TRITCHOVITCH, J.: Über den Mechanismus der Fettspeicherung in der Nebennierenrinde. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 174. Nr. 14. 1922. — PONOMAREW, H.: Über den Ursprung der Fettsubstanzen in der Nebennierenrinde. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 59, H. 3. 1914. — RICCI: Fr.: Über die Zellen des Nebennierenmarks. Boll. de soc. med.-chirurg. di Pavia. Jg. 36, H. 2, S. 139. 1924. — ROBINSKI, S.: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Nebenniere. Inaug.-Diss. Berlin 1913. — ROTHSCHILD, M. A.: Die Beziehungen der Nebenniere zum Cholesterinstoffwechsel. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 60. 1914. — SCAGLIONE: Nebennierenrinde. Virchows Arch. Bd. 219. 1915. — SCHLAYER, C.: Zur Frage der drucksteigernden Substanzen im Blut bei chronischer Nephritis. Dtsch. med. Wochenschrift. 1907, Nr. 46. 1897 und Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 2604. — SCHMIDTMANN: Cholesterin und Blutdruck. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 20. 1925. — STEPHAN, R.: Über die Funktion der Nebennierenrinde. Münch. med. Wochenschr. Bd. 69, Nr. 10. 1922. — STERNBERG, H.: Die Nebennieren bei physiologischer (Schwangerschaft-) und artifizieller Hypercholesterinämie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 60. 1914. — TAKÉ, N. M. and DA MARINE: The effect of suprarenal ectomy in rabbits on haemolysin format. Journ. of infect. dis. Vol. 33, Nr. 3. 1923. — TAKENAGA, K.: Gefäßreaktion und Adrenalinbildung der isolierten Nebennieren. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 205. 1924. — TUCZEK, K.: Über die Beziehungen der Nebennierenpigmentation zur Hautfarbe. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 58. 1914. — VERSE, M.: Cholesterinstoffwechsel. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1925. 20. — VINCENT, SWALE und M. S. HOLLENBERG: Die Wirkung des Fastens auf die Nebennieren. Endocrinology Vol. 4, Nr. 3, p. 408. 1920. — VIRCHOW, R.: Zur Chemie der Nebenniere. Virchows Arch. Bd. 12, S. 484. 1857. — WAGNER, R.: Über Nebennierenenzephalin und andere Lipide der Nebennierenrinde. Biochem. Zeitschr. Bd. 64, H. 1/3. 1914. — WATSON, A.: Die Nebennierenrinde des männlichen Tieres während der Brunst. Journ. of physiol. Vol. 58, Nr. 2/3. 1923. — WELTMANN, O.: Über das doppelbrechende Lipoid der Nebenniere. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 56, H. 2. 1913. — YOVANOVITCH, R.: Gesteigerte Cholesterinbildung in einem Nebennierenadenom. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 91, Nr. 22. 1924. — ZANFROGNINI, A.: Eine neue kolorimetrische Methode der Adrenalinbestimmung. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 40, S. 1752. Gazz. degli ospid. 1909. Nr. 73.

8. Pathologische Physiologie.

a) Nebennierenausfall.

ADDISON: Die Erkrankungen der Nebennieren und ihre Folgen. Deutsche Übersetzung, herausgegeben v. EBSTEIN. Leipzig 1912. — ACHARD, CH. et A. LEBLANC: Bronzediabetes. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 37, Nr. 38, p. 1689. 1921. — BANNWART, A.: Zur Pathogenese des Morbus Addisonii. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 26. 1922. — BAUER, J.: Paroxysmale schwerste Adynamie bei Insuffizienz der Nebennieren durch Amyloidose. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. inn. Med. 1922. S. 391. — BEITZKE, H.: Die Biologie des Nebennierensystems. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 39. — BITTORF, A.: Zur Frage der Pigmentbildung bei der Addisonischen Krankheit. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 75. 1914. Münch. med. Wochenschr. 1923. — BLOCH, R.: Entwicklungsstörung und Entwicklungshemmung der Nebennieren bei Addisonischer Krankheit. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 67. 1920. — BLOCH und LÖFFLER: Untersuchungen über die Bronzefärbung der Haut beim Morbus Addison. Arch. f. Med. 1917. — BORNSTEIN, A. und H. GREMELS: Über den Anteil von Mark und Rinde an den Ausfallerscheinungen nach Nebennierenexstirpation. Virchows Arch. Bd. 254, H. 2. 1925. — BORRMANN, R.: Fall von Morbus Addison infolge entzündlich-hyperplastischer Wucherung beider Nebennieren auf traumatischer Grundlage. Arch. f. klin. Med. Bd. 86. 1906. — BOSSI: Nebennieren und Osteomalazie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1907. Nr. 3 u. 50. — BRAHN und SCHMIDTMANN: Pigmentstudien. Virchows Arch. Bd. 227. 1920. — DÜRCK: Über traumatisch entstandene Addisonische Krankheit. Ärztl. Sachverst.-Ztg. 1919. Nr. 8. — FAHR, TH. und F. REICHE: Zur Frage des Morbus Addison. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 22. 1920. — FIGENSCHAU und BERNER: Fall von Addison bei 4jährigem Kinde, Ganglioneurom in den Nebennieren. Nordsk magaz. f. laegevidenskaben 82. 1921. — FOÀ, P.: Anatomischer und experimenteller Beitrag zur Pathologie der Nebennieren. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1901. 3. — FUJII, J.: Über die Veränderungen des Gehaltes der Nebennieren an chromaffiner Substanz bei einigen experimentellen Diabetesformen

zentralen Ursprungs. *Tosoku journ. of exp. med.* Vol. 1, p. 38. 1920. — FURUTA, CH.: Morbus Addison durch arterielle Embolien der Nebennieren. *Virchows Arch.* Bd. 251. 1924. — GOLDZIEHER: Über Morbus Addisonii. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* 1912. 15. — HART, C. (1): Die Insuffizienz des Adrenalsystems. *Med. Klinik.* 1914. Nr. 1. — HART, C. (2): Die Bedeutung des chromaffinen Systems. *Zeitschr. f. ärztl. Fortbild.* Bd. 17. 1920. — HART, C. (3): Thymusstudien. III. *Virchows Arch.* Bd. 214. 1913. — HEDINGER, E. (1): Über Beziehungen zwischen Status lymphaticus und Morbus Addisonii. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* Bd. 11, S. 29. 1907. — HEDINGER, E. (2): Über Kombination des Status lymphaticus und Morbus Addisonii. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* Bd. 1. 1907. — HEDINGER, E. (3): Zur Lehre des Hitzschlags. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* Bd. 15. 1912. — HEUDÖRFER, K.: Untersuchungen über die Entstehung des Oberhautpigments und dessen Beziehung zur Addisonischen Krankheit. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 134 und Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 9. — HORNOWSKI, J. (1): Veränderungen im Chromaffinsystem bei unaufgeklärten postoperativen Todesfällen. *Virchows Arch.* Bd. 198. 1909. — HORNOWSKI, J. (2): Zwei Todesfälle infolge Nebenniereninsuffizienz. *Virchows Arch.* Bd. 215. — HUECK, W.: Die pathologische Pigmentierung. *KREHL-MARCHANDS Handbuch d. allg. Pathol.* III. 1921. 2. — JAFFÉ, H. L. und DAVID MARINE: Einfluß der Nebennierenentfernung bei Ratten auf die Agglutininbildung. *Journ. of infect. dis.* Vol. 35. Nr. 4. 1925. — JÜRGENS: Über anatomische Veränderungen bei Morbus Addisonii. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1884, S. 824; 1885, S. 222. — v. KAHLDEN (1): Beitrag zur Pathologie der Addisonischen Krankheit. *Virchows Arch.* Bd. 114. 1888. — v. KAHLDEN (2): Referat über Addisonische Krankheit und über die Funktion der Nebennieren. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 7, S. 464. 1896. — KAHN: Über Morbus Addisonii und seine Beziehungen zur Hypoplasie der Nebennieren. *Virchows Arch.* Bd. 200. 1910. — KARAKASCHEFF, K. (1): Beitrag zur pathologischen Anatomie der Nebennieren. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 36. 1904. — KARAKASCHEFF, K. (2): Weitere Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nebennieren. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 39. 1906. — KÖNIGSTEIN: Über postmortale Pigmentbildung. *Münch. med. Wochenschr.* 1909. — LANDSTEINER, K. und A. EDELMANN: Anatomische Befunde bei polyglandulärer Erkrankung. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* Bd. 24. 1921. — LANGERHANS: Über Nebennierenveränderung bei Morbus Addisonii. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* 1903. 6. — LESCHCZNER, H.: Zur Frage des traumatischen Morbus Addisonii. *Virchows Arch.* Bd. 221. 1916. — LEWIN, G.: Über Morbus Addisonii. *Charité-Ann.* Bd. 10. 1885 u. Bd. 17. 1892. — LÖFFLER, W.: Beitrag zur Kenntnis der Addisonischen Krankheit. *Zeitschr. f. Med.* Bd. 90. — MEIROWSKY (1): Über Pigmentbildung. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* Bd. 2. 1909. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 24. 1917. — MEIROWSKY (2): Über einen biologischen Nachweis der Wirkung von Hautextrakten. *Münch. med. Wochenschr.* 1912. Nr. 19. — NAKAMURA: Beiträge zur Pathologie der inneren Sekretion. *Transact. of the Japan. pathol. soc.* Vol. 12, p. 155. 1922. — NEUBAUER und O. PORGES: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 32. 1911. — NEUSSER-WIESEL: Die Erkrankungen der Nebennieren. 2. Aufl. *Wien-Leipzig.* 1910. — NOVAK, J.: Nebennieren und Kalkstoffwechsel. *Gynäkol. Rundschau* Bd. 3. 1914. — PENDE, N. und G. B. VARVARO: Addisonische Krankheit bei Integrität der Nebennieren und Hypertrophie akzessorischer Nebennieren. *Rif. med.* Jg. 29, Nr. 40, S. 1093 u. Nr. 41, S. 1124. 1913. — PROBST, W.: Beitrag zur Frage nach dem Zusammenhang zwischen Status lymphaticus und Morbus Addisonii. *Inaug.-Diss.* Basel 1909. — SIMMONDS, M. (1): Über kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren. *Virchows Arch.* Bd. 153. 1898 u. Bd. 170. 1902. — SIMMONDS, M. (2): Über Nebennierenschrumpfung bei Morbus Addisonii. *Virchows Arch.* Bd. 172. 1903. — SCHIERBECK, N. J.: Klinische Fälle akuter Nebenniereninsuffizienz. *Hospitalstidende.* Jg. 66, Nr. 32, 1923. — SCHNYDER, K.: Atrophie einer Nebenniere und Addison. *Schweiz. med. Wochenschr.* Nr. 28. 1921. — SHORT: *Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 7. 1896. — STEINBISS: *Virchows Arch.* Bd. 260. 1926. — STÖLTZNER, W.: Rachitis und Nebennieren. *Med. Klinik.* 1908. Nr. 18/21. — STRAUB, H.: Akuter Morbus Addisonii nach Thrombose beider Nebennierenvenen. *Arch. f. Med.* Bd. 97. 1909. — TIZZONI: Über die Wirkungen der Exstirpation der Nebennieren auf Kaninchen. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 6. 1889. — VEIT, B.: Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Addisonii. *Virchows Arch.* Bd. 238. 1922. — VIRCHOW, R.: *Berlin. klin. Wochenschr.* 1864. Nr. 9. — VÖLKER, H.: Über die Ausfallerscheinungen nach Nebennierenexstirpation. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 37. 1923. — WIESEL, J.: Zur Pathologie des chromaffinen Systems. *Virchows Arch.* Bd. 176. 1904. — WIETTING und HAMDI: Über das physiologische und pathologische Melanin. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 42. 1907.

b) Folgen gesteigerter Nebennierentätigkeit.

ASCHOFF, L.: Bemerkungen zu der SCHUR-WIESELSchen Lehre von der Hypertrophie des Nebennierenmarks. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* 1908. 12. — BEITZKE: Die

Biologie der Nebennierensysteme. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 39. — BIEBL, M. und P. WICHELS: Ein Fall von Paraganliom beider Nebennieren. Virchows Arch. Bd. 257. 1925. — FAHR, TH.: Beitrag zu experimenteller Atherosklerose und Zusammenhang mit den Nebennieren. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Bd. 15. 1912. — FISCHER, B.: Adrenalsklerose. Münch. med. Wochenschr. 1906 und Berlin. klin. Wochenschr. 1907. — FOÀ: Anatomischer und experimenteller Beitrag zur Pathologie der Nebennieren. Arch. di scienze biol. Vol. 35. 1901. — FERULANO, G.: Über die Beschaffenheit der Nebennieren bei verschiedenen Nephritiden. Gazz. internaz. med.-chirurg. 1912. p. 745. — HEDINGER (1): Chromaffine Tumoren. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 7. 1911. — HEDINGER (2): Über experimentelle durch Adrenalin erzeugte Arterienkrankungen bei Kaninchen. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1905. 35. — HELLY, K.: Zur Pathologie der Nebennieren. Münch. med. Wochenschrift 1913. Nr. 33. — INGLER, A. und H. SCHMORL: Über den Adrenalinhalt der Nebennieren. Arch. f. klin. Med. Bd. 104. 1911. — JOSUÉ, O. (1): Atherome aortique exper. par inject. d'adrenaline. Presse méd. Tome 11. 1903. Tome 12. 1904. Semaine méd. 1904. Auch Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1903, 1904. — JOSUÉ, O. (2): Traité de l'artériosclérose. Paris 1907. — KÜLBS: Experimentelle Studien über die Wirkungen des Nebennierenextraktes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 53. 1905. — LUCKSCH, F.: Fütterungsversuche mit Nebennieren. Virchows Arch. Bd. 222. 1916. — MATERNA: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 48. — RÖSSLE, R.: Beitrag zur Pathologie der Nebennieren. Münch. med. Wochenschr. 1910. 26. — SCHMIDTMANN, M.: Cholesterin und Blutdruck. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1925. 20. — SCHUR und WIESEL: Über eine der Adrenalinwirkung analoge Wirkung des Blutserums von Nephritikern. Wien. klin. Wochenschrift 1907, Nr. 23 auch Nr. 27 u. 51. — SHIMA: Zur Frage der nach Adrenalinwirkung auftretenden Veränderungen des Zentralnervensystems. Neurol. Zentralbl. 1908, Nr. 4. — STENITZ, H.: Chemische Blutuntersuchungen bei chronischer Adrenalinvergiftung der Kaninchen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44. 1925. — WEGELIN: Chromaffine Tumoren. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 15. 1912.

8. Wechselwirkungen mit anderen inkretorischen Drüsen.

ASCOLI, G. und T. LEGNANI: Die Folgen der Exstirpation der Hypophyse. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 59, S. 518. — ACHARD, G.: Der Virilismus pilaris und seine Verbindung mit glykolytischer Insuffizienz. (D. Diabetes der bärtigen Frauen.) Bull. de l'acad. de méd. Tome 86, Nr. 29. 1921. — ADLER, L.: Thymus und Adrenalsystem. Virchows Arch. Bd. 214. 1913. — ALTENBURGER, H.: Kastration und Nebennieren. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 202, S. 668/669. 1924. — BENDA, C.: Fall von Pseudohermaphroditismus. Berlin. klin. Wochenschr. 1914. — BERBLINGER: Virchows Arch. Bd. 227. 1920. Beiheft. — BITTORF: Nebennierentumor und Geschlechtsdrüsenausfall beim Mann. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 33. — VAN DE BERGH, H.: Hypenephrom-Hypergenital. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 2, Nr. 20. 1915. — CREUTZFELD und KOCH: Über Veränderungen der Hypophyse bei Diphtherie. Virchows Arch. Bd. 213, 1913. — DIETRICH, A.: Entwicklungsstörungen des postfötalen Lebens. SCHWALBE: Mißbildungen. III. 6. 1911. — DUBOIS, M.: Über das Vorkommen lymphatischer Herde in der Schilddrüse bei Morbus Addison. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 50. — EPPINGER, FALTA und RUDINGER: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66. 1908; Bd. 67. 1909. — FIBIGER: Beitrag zur Kenntnis des weiblichen Scheinzwittertums. Virchows Arch. Bd. 181. 1905. — FRAENKEL: Beziehungen der inneren Sekretion der Keimdrüsen zu dem gesamten endokrinen System. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 50, Nr. 30. 1924. — GALLAIS, ALFRED: Anatomisch klinische Diagnostik der Beziehungen zwischen Genitale und Nebennieren. Rev. franç. de gynécol. et d'obstetr. Tome 22, Nr. 1, p. 1. 1914. — HÉDON, E. et G. GIRAUD: Beziehungen zwischen Pankreas und Nebennieren im Hinblick auf den Diabetes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 83, Nr. 29, p. 1310. 1920. — HERRING, P. T.: Der Einfluß der Schilddrüse auf die Funktion der Nebenniere. Endocrinology Vol. 4. Nr. 4, p. 577. 1920. — HORNOWSKI, J.: Anatomopathologische Untersuchungen über das Verhalten der Thymus zu den Glandulae parathyreoideae und zu den Nebennieren. Lwowski tygodnik lekarski. Jg. 8, Nr. 35—46. 1913. — JAFFÉ, H. (1): Der Einfluß der Nebennierenrinde auf die Keimdrüsen der Kaninchen. Die Wirkungen der Nebennierenschädigung auf die interstitiellen Zellen des Eierstocks. Journ. of exp. med. Vol. 38, Nr. 1, p. 93. 1923. — JAFFÉ, H. (2): Der wachstumsfördernde Einfluß der doppelseitigen Nebennierenexstirpation auf den Thymus junger Ratten. Journ. of exp. med. Vol. 40. 1924. — JANOSIK, J.: Funktionelle Beziehungen zwischen Nebennieren und Keimdrüsen. Arch. de biol. Tome 28, Nr. 4, p. 627. 1913. — KLAPPROTH: Nebennieren und Scheinzwitter. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1923. 19. — KOLDE, W.: Veränderungen der Nebenniere bei Schwangerschaft und nach Kastration. Arch. f. Gynäkol. Bd. 99. 1913. — KRABBE, KN.: Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Geschlechtsentwicklung. New York med. journ. a. med. record. 1921. — LANDAU: Die Nebennieren bei Anecephalie. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1913. — LASCH, C. H.:

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Nebennieren und Hoden auf die Krampffähigkeit. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 129. H. 3. 1924. — LEUPOLD, E. (1): Beziehungen zwischen Nebennieren und männlichen Keimdrüsen. Jena 1920. — LEUPOLD, E. (2): Die Bedeutung des Interrenalorgans für die Spermigenese. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1921. 18. — LINSER: Fall von Riesenwuchs usw. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 37. 1902. — LOESER und ISRAEL: Zur Pathologie und Diagnostik des Pseudohermaphroditismus als innere Sekretionsstörung. Zeitschr. f. Urol. 1923. Nr. 13. — LONG, HERBERT, W. und JOHN A. GRAY: Akromegalie mit Nebennierentumor. New York med. journ. a. med. record. Vol. 119, Nr. 1, p. 38—39 1924. — MARCHAND: Festschr. f. VIRCHOW. 1891. S. 537. — MARINE, D. and E. J. BAUMANN: Weitere Beobachtungen über den Einfluß der Nebenniereninsuffizienz (nach Entfernung) bei thyreoidektomierten Kaninchen. Journ. of metabolic research. Vol. 1, Nr. 6, p. 777. 1922. — MATHIAS: Über Geschwülste der Nebennieren mit morphogenetischen Wirkungen. Virchows Arch. Bd. 236. — MEYER, R.: Die Nebennieren bei Anencephalie. Virchows Arch. Bd. 210. 1912. — MÜNZER und POLLAK: Über Veränderungen endokriner Organe und des Gehirns bei Schizophrenie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 95, S. 376. 1925. — MOSCATI, G.: Experimentelle Untersuchungen über den Antagonismus von Nebenniere und Pankreas. Folia med. Jg. 8, Nr. 12, S. 353. 1921. — v. NEUGEBAUER: Hermaphroditismus beim Menschen. 1908. — NEURATH, R.: Die vorzeitige Geschlechtsentwicklung. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 4. 1909. — NOVAK, J.: Über den Einfluß der Nebennierenausschaltung auf das Genitale. Arch. f. Gynäkol. Bd. 101, H. 1. S. 36. 1913. — PETTAVEL, CH. A. (1): Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. Zeitschr. f. klin. Chirurg. Bd. 116, S. 488. 1912. — PETTAVEL, CH. A. (2): Weiterer Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 27, H. 4, S. 694. 1914. — PICK, L.: Berlin. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 17. — PIGNATTI, G. und M. DE PAOLI: Über die Beziehungen zwischen der Schilddrüse und dem Cholesterin- und Phosphatidstoffwechsel des Bluts der Nebennierenrinde usw. Biochem. e terap. sperim. Vol. 12. 1925. — SCABELL, A.: Über den suprarenalen Virilismus. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 185. 1925. — SCHEEL, O.: Virchows Arch. Bd. 192. 1908. — SCHMIDT, H.: Das suprarenal-genitale Syndrom (KRAUS). Virchows Arch. Bd. 251. 1924. — SCHNEIDER, P.: Pubertas praecox bei Hypernephrom. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 19, 1923. S. 277. — SPEHLMANN, F.: Über Nebennierenrinde und Geschlechtsbildung. Arch. f. Frauenkunde u. Konstitutionsforschung. Bd. 10. 1924. — SSERDJUKOFF, M. G.: Zur Frage der funktionellen Beziehungen zwischen dem Drüsenparenchym des Ovarium und der Nebennierenrinde. Virchows Arch. Bd. 237, H. 1/2, S. 154. 1922. — THUMIN: Geschlechtscharakter und Nebennieren in Korrelation. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. S. 103. — WALTER, H.: Über Beziehungen der weiblichen Keimdrüsen zu Nebennieren und Thymus. — WARTIN, J.: Ist die im Laufe der Schwangerschaft auftretende Hypertrophie der Nebennierenrinde durch das Corpus luteum bedingt? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 77, Nr. 22, p. 142. 1914. — WERESCHINSKY: Zur Frage der Korrelationsstörungen zwischen Nebennieren und Eierstock. Arch. f. Chirurg. Bd. 129. 1924.

9. Infektiös-toxische Veränderungen.

ABRAMOW, S.: Experimentelle Befunde zur Pathogenese der diphtherischen Intoxikationen. Charkowsk. med. journ. Vol. 14, p. 46. 1912. — ASCHOFF: Bemerkungen zur SCHUR-WIESELSCHEN Lehre usw. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Bd. 12. 1908. — ASKANAZY, M.: Kommen in der Nebenniere drüsenartige Lumina vor? Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 35. — BECKMANN, R.: Die Lumina in den Zellkomplexen der Nebennieren und ihre Genese. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 60. 1914. — BEDSON, S. PH.: Beschädigungen der Organe mit innerer Sekretion durch Wurmgifte. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 74, Nr. 17, p. 994. 1913. — BEITZKE, H.: Die Biologie der Nebennierensysteme. Berlin. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 39. S. 1769. — BOGOMELEZ: Nebennieren bei experimenteller Diphtherie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 38, S. 517. 1905. — CRILE, G. W.: Studien über Erschöpfung. Eine Experimentaluntersuchung. Arch. of surg. Vol. 2, Nr. 2, p. 196. 1921. — CERWENZOW: Nebennierenveränderung durch den Pestbazillus. Ref.: Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 10, S. 103. 1906. — CEELLEN, W.: Die pathologische Anatomie des Fleckfiebers. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 19, S. 1. 1919. — DELBET, PIERRE HERRENSCHMIDT und BEAUVY: Chloroformnarkose und Nebennierenkapseln. Ann. de méd. et chirurg. infant. Tome 16, p. 152. 1912. — DEMOLE: Über die Häufigkeit drüsenartiger Lumina. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 27, Nr. 22. 1916. — DEUCHER, G.: Veränderungen der Nebennierenrinde bei Peritonitis und Sepsis. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 125, H. 3. S. 578. 1923. — DIETRICH, A.: Die Nebennieren bei den Wundinfektionskrankheiten. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 29, Nr. 6. 1918. — DIETRICH, A. und E. KAUFMANN: Die Nebennieren unter Einwirkung von Diphtherietoxin und Antitoxin. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med.

Bd. 14, S. 357. 1921. — FEDERICE, F.: Nebennieren bei Infektionskrankheiten. *Sperimentale*. III. 1904. — FRAENKEL, E.: Über die blutgefäßschädigenden Wirkungen des Grippeerregers. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 33, Sonderbeil. 1923. — FURNO, A.: Addisonische Krankheit als Folge von Malaria. *Policlinico* Vol. 27. 1920. — FURUTA, SH.: Morbus Addisonii durch arterielle Embolien der Nebennieren. *Virchows Arch.* Bd. 251. 1924. — GERINGER: Über Nebennierenveränderungen bei Gasbrand. *Wien. klin. Wochenschrift*. 1917. Nr. 30. — GOLDZIEHER, M.: Beitrag zur Pathologie der Nebennieren. *Wien. klin. Wochenschr.* 1910. Nr. 22. — GOORMAGHTIGH: *Arch. de méd. exp.* Tome 28. 1918. Zit. nach DEUCHER. — HANNES: Über das Verhalten des chromaffinen Gewebes der Nebennieren bei experimenteller und natürlicher Diphtherieinfektion. *Arch. f. Med.* Bd. 100. 1910. — HUTINEL, V.: Die Veränderungen der Nebennieren bei Scharlach. *Arch. f. Kinderheilk.* Bd. 60/61, S. 397. 1913. — IWABUCHI, T.: Nebennierenveränderungen beim experimentellen Skorbut. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 70. 1922. — KAWAMURA: Die Cholesterinverfettung. *Jena* 1911. — KRAUS und SUSSIG: Die postmortale Autolyse der Nebennierenrinde. *Virchows Arch.* Bd. 237. — KOLLE und SCHLOSSBERGER: Experimentelle Studien mit Diphtheriebakterien und Diphtherieantitoxine an Mäusen. *Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie.* Frankfurt 1919. Nr. 8. — KUTSCHERA, H.: Über Nebennierenlipide und über Gefäßlipide. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* 1925. — LABSIN: Nebennieren bei Streptokokkeninfektion. *Ref.: Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* X, Bd. 103. 1906. — LEWY, G.: Über den Einfluß des Diphtherietoxins auf die Funktion der Nebennieren. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 9, S. 308. 1919. — LISSAUER, M.: Zur Kenntnis der Nebennierenblutungen. *Virchows Arch.* Bd. 193. — LOESCHKE: Untersuchungen über das Verhalten der Nebennieren bei Infektionskrankheiten. *Münch. med. Wochenschr.* 1910. Nr. 1. — LUCKSCH, FR.: Veränderungen der Kaninchennebenieren nach Diphtherietoxin. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* Bd. 14, S. 136. 1912. — MARINO, S.: Veränderungen der Nebennierenrinde bei toxischen und Blutanämien. *Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff.* Vol. 30, H. 5, p. 65. 1920. — MATERNA, A. (1): Diskussionsbemerkung. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* 1925. — MATERNA, A. (2): Untersuchungen über die sog. postmortale Nebennierenverweichung. *Virchows Arch.* Bd. 227. 1920. — MILLER: Die pathologische Anatomie und Übertragung der Weilschen Krankheit. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 86, S. 161. 1917. — MOLTSCHANOFF, W.: Zur Frage über die Rolle der Nebennieren in der Pathologie und Therapie der Diphtherie und anderer Infektionskrankheiten. *Jahrb. f. Kinderheilk.* Bd. 76, Erg.-H. S. 200. 1912. — MOSCHINI: Veränderung der Nebennieren bei Verbrennung. *Ref.: Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 12, S. 44. — NAKATA, T.: Das Verhältnis der Nebenniere und Milz bei Verbrennung. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 73/3. 1925. — NIEMEYER, R.: Über Nebennierenveränderungen bei experimentellen Vergiftungen und Verbrühungen. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 14, H. 5/6, S. 346. 1921. — OBERNDORFER: Über Untersuchungen an Nebennieren. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* Bd. 13. 1909. — OLBRYGHT und RAMMELT, A.: Der Einfluß der Verbrühung, des anaphylaktischen Schockes und der parenteralen Zufuhr auf das histologische Bild der Nebennieren. *Zeitschr. d. f. ges. gerichtl. Med.* Bd. 3. 1924. — OPPENHEIM und LOEFER: *Lésions des caps surrenal. dans quelques infect. aigues.* *Arch. de méd. exper.* Tome 13. 1901. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1902 u. 1903. — ORNATSKY, W. W.: Über Adrenalin im Blute an spontaner Gangrän Erkrankter. *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 130, H. 1/2, S. 293. 1924. — PAUNZ, TH.: Über die Rundzellenherde der Nebennieren. *Virchows Arch.* Bd. 242. 1923. — PESCH, K. und K. STRELOW: Der Einfluß der Nebennierenbestandteile auf dem Wachstum von Bakterien und deren Toxinwirkung. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 140, H. 416, S. 353—355. 1923. — PFEFFER, H.: Über Veränderungen des Nebennierenorgans nach nervösen und toxischen Schädigungen. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 10. 1920. — PHOTAKIS, B.: Nebennierenveränderungen bei Infektionskrankheiten. *Berlin. klin. Wochenschr.* Jg. 58, Nr. 45, S. 1325. 1921. — PIAZZA, V.: Unterfunktion der Nebennieren bei Influenza ohne Nebennierenveränderungen. *Ann. di clin. med.* Jg. 11, H. 3, S. 240. 1921. — POPPER, L.: Über Erweichung und Spaltbildung in der Nebenniere. *Virchows Arch.* Bd. 253. 1924. — PURESSEFF, S.: Pathologisch-anatomische Veränderungen der Nebennieren bei akuten Infektionen. *Inaug.-Diss. Moskau.* 1914. — RAUBITSCHEK, H.: Nebennieren bei Pellagra. *Ref.: Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 18, I. S. 729. 1915. — RIBADEAU et P. HARVIER: Die Rolle degenerativer Prozesse der Nebennieren und der Drüsenparenchyme im Verlaufe schwerer Infektionskrankheiten. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* Tome 28, p. 28. 1912. — RIGHI, U.: Histochemische Untersuchung der Nebennierenrinde beim Verbrennungstod. *Pathologica.* Jg. 12, Nr. 285, S. 331. 1920. — SALLE, V. und A. v. DOMARUS: Beiträge zur biologischen Wirkung von Thorium X. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 78, H. 3/4, S. 231. 1913. — SGAGLIONE, S.: Die Drüsen mit Innensekretion bei der Chloroformnarkose. *Virchows Arch.* Bd. 219. 1915. — SIMMONDS, M.: Über Nebennierenblutungen. *Virchows Arch.* Bd. 170. — STOERCK, O.: Drüsenbildungen in Nebennieren. *Berlin. klin. Wochenschrift* 1908 auch *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* 1908. 12. — TEISSIER: Die Folgen der

Übertragung des Herpesvirus auf die Nebenniere. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 89, Nr. 31, p. 931. 1923. — THOMAS, E. (1): Über die Nebennieren der Kinder und ihre Veränderungen bei Infektionskrankheiten. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 50. 1911. — THOMAS, E. (2): Nebenniere. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 27, H. 4, S. 343—358. 1924. — TIXIER, L. und J. TROISIER: Nebennieren und Pankreasentzündung bei Scharlach. Arch. de méd. des enfants. Tome 15, p. 321. 1912. — WALKUP, J.: Hämorrhagische Nebennierenentzündung. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 62, Nr. 7. p. 531. 1914. — WEISSENFELD, F.: Zur Pathologie der Nebennieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 70. 1922. — WELTMANN, O.: Das doppelbrechende Lipoid der Nebennieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 56. 1913. — WOLFF: Statistisches und Bakterioskopisches zur Gasödemfrage. Beitr. z. Kriegs- u. Konstitutionspathol. Heft 10. Jena 1922. — WÜLFING, M.: Die Veränderungen der Nebennieren bei Infektionskrankheiten. Virchows Arch. Bd. 253. 1924.

10. Tuberkulose und Syphilis.

ALEZAIS und ARNAUD: Tuberkulose der Nebennieren. Rév. de méd. 1891. (Zit. nach BITTORF). — ASCHOFF, L.: Über akute Entzündungserscheinungen an Leber und Nebennieren bei kongenitaler Syphilis. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1903. 6. — BÄRENSPRUNG: Die kongenitale Syphilis. 1864. — CASTENS, M.: Beitrag zur pathologischen Anatomie und Statistik der Syphilis congenita. Inaug.-Diss. Kiel 1898. — CREYX und RAGOT: Plötzlicher Tod und totale tuberkulöse Verkäsung beider Nebennieren. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, Nr. 3, p. 127. 1921. — CROHN, W.: Ein seltener Fall von Lues der Nebenniere. Med. Klinik. Jg. 18, Nr. 48, S. 1526. 1922. — DEGLOS, E.: Kalter Abszeß der Nebennieren. Lyon méd. Bd. 130, Nr. 12, p. 523. 1921. — DE VECCHI, B.: Sulla tuberculosi speriment. delle caps. surrenal. Rif. med. Nr. 284. 1900. — ELSÄSSER, O.: Über die Häufigkeit und Bedeutung der isolierten primären Nebennierentuberkulose. Arb. a. d. Geb. d. pathol. Anat. u. Bakteriol. a. d. pathol. Inst. Tübingen. Bd. 5. 1906. — GRODE: Syphilis congenita. Bull. de la soc. anat. de Paris. Tome 65. 1890. — GULEKE, N.: Zur Frage des Verhaltens der Nebennieren bei kongenitaler Syphilis. Virchows Arch. Bd. 173. 1903. — v. HANSEMANN, D.: Tuberkulose der Nebennieren. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 27. 1917. — HECKER, R. (1): Die Erkennung der fötalen Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 45/46. — HECKER, R. (2): Beitrag zur Histologie und Pathologie der kongenitalen Syphilis. Arch. f. Med. Bd. 61. 1898. — HERXHEIMER, G. (1): Pathologische Anatomie der kongenitalen Syphilis. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 12, S. 566. 1908. — HERXHEIMER, G. (2): Zur Ätiologie und pathologischen Anatomie der Syphilis. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 11, S. 291. 1907. — HICKEL, P.: Blutbildung in der Nebennierenrinde eines syphilitischen Neugeborenen. Cpt. rend. de séances de la soc. de biol. Tome 84, Nr. 13. p. 676. 1921. — HÜBER: Einige Notizen über Erkrankungen der Nebennieren bei kongenitaler Syphilis. Arch. f. Med. Bd. 5. 1869. — KAISERLING: Tuberkulose der Nebennieren. Berlin. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 4. — KOKUBO, K.: Über die kongenitale Syphilis der Nebennieren. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1903. — OBERNDORFER, S.: Über die viszerale Form der kongenitalen Syphilis. Virchows Arch. Bd. 159. 1900. — PULAVSKI: Ein Fall von Morbus Addisonii, Tuberkulose beider Nebennieren, Hypoplasie der Zirkulationsorgane und der Genitalien. Polska gazeta lekarska. Bd. 47, S. 162. 1912. — SIMMONDS, M. (1): Die Nebennieren bei Syphilis congenita. Virchows Arch. Bd. 218. 1914. — SIMMONDS, M. (2): Spirochäten bei kongenitaler Syphilis. Ref.: Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 19, S. 931. — SCHMORL und KOCKEL: Tuberkulose der menschlichen Plazenta und Beziehungen zur fötalen Tuberkulose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 16. — SCHWYZER, F.: Zur Ätiologie des Morbus Addisonii. New Yorker med. Wochenschr. Bd. 10. 1898. Ref.: Dtsch. med. Wochenschr. 1898. — VIRCHOW, R.: Über die Natur der kongenitalen syphilitischen Affektionen. Virchows Arch. Bd. 15. 1859. — WILE, N.: Syphilis der Niere des Ureters und der Nebenniere. Arch. of dermat. a. syphiloid. Vol. 38, Nr. 4, S. 413. 1920. — WINOGRADOW: Syphilis der Nebenniere. Ref.: Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 5. S. 650. 1898.

11. Geschwülste der Nebennieren.

a) Geschwülste der Rindensubstanz.

HARTUNG: Über einen extrarenalen Nebennierentumor. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 83. 1913. — IPSEN, J.: Untersuchung über die Grawitzschen Geschwülste. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 54. 1912. — LUCKSCH: Über pigmentierte Adenome der Nebennieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 53. 1912. — MAILACHLAN: Primäres bilaterales Nebennierenadenom. Journ. of med. research. Vol. 33. 1915. — MANASSE, P.: Zur Histologie und Histogenese der primären Nierengeschwülste. Journ.

of med. research. Vol. 143 u. 145. 1896. — MATHIAS: Über Geschwülste der Nebennierenrinde mit morphogenetischen Wirkungen. Virchows Arch. Bd. 236. 1922. — OEHLÉCKER: Zur Klinik der malignen Tumoren der Nebennieren. Zeitschr. f. Urol. 1913. S. 44. — ORTHMANN: Beitrag zur Kenntnis der bösartigen Nebennierengeschwülste. Arch. f. Gynäkol. Bd. 114. 1921. — PRYM: Großes doppelseitiges Nebennierenadenom mit Pseudodrüsenräumen. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 14. 1913. — SCHMIDT, M. B.: Pigmentierte Adenome der Nebennieren. Virchows Arch. Bd. 254. 1925. — STENKE, P.: Untersuchungen zu vergleichender Pathologie der Nebennierengeschwülste. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 5. 1910. — WINKLER: Gewächse der Nebennieren. Jena: Fischer 1909.

b) Nebennierenrindengeschwülste mit morphogenetischen Wirkungen.

Zusammenfassende Arbeiten: NEUGEBAUER: Hermaphroditismus beim Menschen 1908. — MATHIAS, E.: Geschwulst der Nebennieren mit morphogenetischen Wirkungen. Virchows Arch. Bd. 236. — SCHMIDT, H.: Das suprarenal-genitale Syndrom (KRAUS). Virchows Arch. Bd. 254, S. 8. 1924.

ALBERTIE: Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 9. 1905. — ALEXANDER: Berlin. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 40. — ALTERTUM: Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. 2. 1900. — AMBROZIO und BAAR: Ein Fall von Makrogenitosomia praecox und Nebennierentumor bei einem 3jährigen Mädchen. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 27. 1920. — BENDA: Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 2. — BERBLINGER: Virchows Arch. Bd. 227. 1920. — BREDL: Innere Sekretion. 4. Aufl. Berlin: Urban u. Schwarzenberg. 1922. — BITTORF: Berlin. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 33. — BORTZ: Nebennieren und Geschlechtscharakter. Arch. f. Gynäkol. Bd. 88. 1909. — BRUTSCHY: Hochgradige Lipoidhyperplasie beider Nebennieren mit herdförmigen Kalkablagerungen bei einem Fall von Hypospadiasis peniscrotalis und doppelseitigem Kryptorchismus mit unechter akzessorischer Nebenniere am rechten Hoden. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 24. 1920. — VAN DAM: Kwaadaardige Bijniergezwellen. Inaug.-Diss. Amsterdam 1924. Ausführl. Lit. — DOBERTIN: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 28, S. 2. 1900. — FALTA, EPPINGER und RUDINGER: Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 67. 1909. — FORGES: Schmidts Jahrb. Bd. 3. 1908. — GLYNN (1): Die Nebennierenrinde, ihre Reste und ihre Tumoren, ihre Beziehungen zu anderen Drüsen mit innerer Sekretion besonders zu den Geschlechtsorganen. Journ. of exp. med. 1912. p. 157. — GLYNN (2): Ein Vergleich zwischen Ovarialhypernephrom, Luteinzelltumor und Nebennierenhypernephrom mit Bemerkungen über den suprarenalen Virilismus. Journ. of obstetr. a. gynecol. of the Brit. Empire. Vol. 28, p. 23. 1921. — GUNCKEL, H.: Über einen Fall von Pseudohermaphroditismus femininus. Inaug.-Diss. Marburg 1887. — HALBAN (1): Arch. f. Gynäkol. Bd. 114. 1921. — HALBAN (2): Arch. f. Gynäkol. Bd. 77. 1903. — HENGE: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 17. — HYMANS VAN DE BERGH: Hypernephrom-, Hypergenitalismus. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 2, Nr. 20. 1915. — HERMANN: Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 6. — KÄMMERER: Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 7. — KELLER: Arch. f. Gynäkol. Bd. 104. 1914. — KEYSER und WALTERS: Nebennierenkrebs mit ungewöhnlichen endokrinen Erscheinungen. Journ. of the Americ. med. assoc. 1924. Nr. 82. Ref.: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 34, S. 476. 1924. — LANDAU (1): Berlin. klin. Wochenschrift 1903. Nr. 15. — LANDAU (2): Berlin. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 12. — LANDAU (3): Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1910. — LEUFOLD: Allg. Pathol. Bd. 31, S. 390. — LAUTERBORN: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 15. — LINSER: Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 37. — LENZ: Vorzeitige Menstruation, Geschlechtsreife und Entwicklung. Arch. f. Gynäkol. Bd. 99. 1913. — LESSER: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 41. 1900. — MATHIAS: Über Geschwülste der Nebennieren mit morphogenetischen Wirkungen. Virchows Arch. Bd. 236. — MARCHAND (1): Internat. Beitr. z. wiss. Med. Festschr. f. VIRCHOW Bd. 1, S. 537. 1891. — MARCHAND (2): Virchows Arch. Bd. 92. 1883. — MEIXNER: Zeitschr. f. Heilk. Bd. 26. 1905. — v. NEUGEBAUER (1): Hermaphroditismus beim Menschen. 1908. — v. NEUGEBAUER (2): Zentralbl. f. Gynäkol. 1900. S. 465. — NEURATH: Geschlechtsreife und Pathologie. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 36/37. — NEUSSER-WIESEL: Erkrankungen der Nebennieren. 1910. — NOWACK: Arch. f. Gynäkol. Bd. 101. 1913. — OEHLÉCKER: Zeitschr. f. Urol. Bd. 1. 1913. — OKIN-SCHITZ: Arch. f. Gynäkol. Bd. 102. — ORTHMANN: Arch. f. Gynäkol. Bd. 114. — PICK (1): Arch. f. Gynäkol. Bd. 64. — PICK (2): Berlin. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 17. — PICK (3): Arch. f. Gynäkol. Bd. 76. 1905. — ROSSA: Arch. f. Gynäkol. Bd. 86. 1898. — SCHIFF, K.: Frühzeitige Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere bei einem zweijährigen Mädchen infolge eines Hypernephroms der rechten Nebenniere. Jahresbeitr. f. Kinderheilk. u. phys. Erziehung. Bd. 87, 3. Folge; Bd. 37, H. 6. — SCHMIDT, H.: Das suprarenal-genitale Syndrom. Lit.! Virchows Arch. Bd. 251, S. 8. 1924. — SCHNEIDER: Pubertas praecox bei Hypernephrom. Verhandl. d. pathol. Ges. Bd. 19. 1923. — SCHWALBE: Handbuch der Mißbildungen. — SIRICKER: Virchows Arch. Bd. 78. 1879. — THUNIM: Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 3. — ULRICH: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.

Bd. 18. — UNGER: Berlin. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 17. — WEIL: Innere Sekretion. 1922. — WOLF: Arch. f. Gynäkol. Bd. 94. — ZACHARIAS: Arch. f. Gynäkol. Bd. 86. 1907.

c) Unreife Geschwülste der Marksubstanz. Sympathoblastome, Sympathogoniome.

AISENSTEIN: Inaug.-Diss. Zürich 1905. — AMBERG: Arch. of pediatr. Vol. 21. 1904. — BARNEWITZ: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 26, S. 317. 1922. — BITTORF: Nebennierentumoren und Geschlechtsdrüsenausfall beim Mann. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. 33. — BRUCK: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 42, S. 84. 1905. — VAN DAM: Kwaadaardige Bijniergezwellen. Inaug.-Diss. Amsterdam 1924 (Lit.). — ESSER: Inaug.-Diss. Köln 1925. — FISCHER, B.: Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 2244. — v. FISCHER: Zur Kenntnis der Neurome des Sympathikus. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 27. S. 263. — HERWEG: Ein malignes Sympathoblastom der linken Nebenniere unter dem Bilde des Chloroms. Inaug.-Diss. München 1917. — HERXHEIMER: Über Tumoren des Nebennierenmarkes, insbesondere des Neuroblastoma sympathicum. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 57. 1914. (Lit.) — HUTCHINSON: Quart. Journ. of med. Vol. 1, p. 33. 1907. — KOHLER: Ein malignes Sympathogonion der Nebenniere mit Lebermetastasen. Inaug.-Diss. Heidelberg 1914. — KÜSTER: Über Gliome der Nebenniere. Virchows Arch. Bd. 180. 1905. — LANDAU: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 2, S. 26. 1912. — PEPPER: Americ. Journ. of the med. sciences. Vol. 121, p. 287. 1911. — PICK: Das Ganglioma embryonale sympathicum. Berlin. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 1 u. 2. — RUYTER: Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 40. 1890. — ROBERTSON: System der Ganglioneurome. Virchows Arch. 1915. S. 120. — SCHILDER: Über das maligne Gliom des sympathischen Nervensystems. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1909. — WIESEL: Bemerkungen zu der Arbeit KÜSTERS: „Über Gliome der Nebenniere“. Virchows Arch. Bd. 180, H. 3. 1950. — WILKE: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 70. 1909.

d) Ganglioneurome.

BENEKE: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 30. 1901. — BRÜCHANOW: Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 20. 1899. — DE FABRIS: Arch. per le science méd. Tome 27. 1907. — v. FISCHER: Zur Kenntnis der Neurome des Sympathikus. Frankfurt. Zeitschrift f. Pathol. Bd. 27, S. 263. — FIEGENSCHAU und WERNER: Ein Fall von Addison bei einem 4jährigen Kinde Ganglioneurom in der einen Nebenniere. Norsk magaz. f. laegevidenskaben. Jg. 82, Nr. 3, S. 161. 1921. (Norwegisch.) — GELLER: Über ein Ganglioneurom der Nebenniere. Frankfurt. Zeitschrift f. Pathol. Bd. 14. 1913. — HOOK (1): Ein Ganglioneurom der Nebennieren, zugleich ein Beitrag zur Lehre von den Ganglioneuromen. Inaug.-Diss. Heidelberg 1911. — HOOK: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 7. 1911. — OBERNDORFER: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 41. 1907. — RIBBERT: Geschwulstlehre 1904. S. 320. — ROBERTSON: Ganglioneuroblastom. Virchows Arch. Bd. 20. 1915. — SCHMIDT, M. B.: Virchows Arch. Bd. 155. 1899. — WASSMUND: Ein Ganglioneurom der Nebenniere. Virchows Arch. Bd. 226. 1919. — WEICHSELBAUM: Virchows Arch. Bd. 85. 1884.

e) Chromaffine Geschwülste.

ALEZAIS et PEYRON: Un groupe nouveau de tumeurs épithéliales. Les paragangliomes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1908. Nr. 38. — ALBRECHT: Über Hamartome. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Berlin 1904. — BERGSTRAND: Fall sog. Phäochromozytom der Nebenniere mit Hypertrophie der linken Herzhälfte. Hygiea. Bd. 82. 1920. — BIEBL und WICHELS: Physiologische und pathologisch-anatomische Betrachtungen im Anschluß an einen Fall von Nebennieren-Paragangliom. Virchows Arch. Bd. 257. 1925. — HEDINGER: Struma medullaris cystica suprarenalis. Beitrag zur Lehre der Paragangliome. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 7. 1911. — HERDE (1): Zur Lehre der Paragangliome der Nebenniere. Inaug.-Diss. an d. Univ. Basel. Berlin 1912. — HERDE (2): Zur Lehre der Paragangliome der Nebenniere. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 97. 1912. — KAWASHIMA: Über einen Fall von multiplen Hautfibromen mit Nebennierengeschwulst. Virchows Arch. Bd. 203. 1911. — MANASSE, P.: Über die hyperplastischen Tumoren der Nebennieren. Virchows Arch. Bd. 133. 1893. — OBERNDORFER: Diskussionsbemerkungen zum Vortrag von RÖSSLE. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. München 1914. — ORTH: Über eine Geschwulst des Nebennierenmarks mit Bemerkungen über die Nomenklatur der Geschwülste. Sitzungsbericht d. preuß. Akad. d. Wiss. 1914. Nr. 1. — SUZUCKI: Über zwei Tumoren aus Nebennierenmarkgewebe. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 35. — THOMAS: Ein chromaffiner Tumor der Nebenniere, ein weiterer Beitrag zu den Markgeschwülsten der Nebenniere. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 16. 1915. — WEGELIN: Über einen chromaffinen Tumor der Nebennieren. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1912. S. 255.

f) Andere Geschwülste.

BANNWART: Zur Pathogenese des Morbus Addisonii. Zerstörung des Nebennierenmarkes und des Grenzstranges durch ein Lymphangioendothelioma peritonei metastaticum. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 26, S. 307. 1921. — DAVIDSOHN: Das Melanom der Nebenniere. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1909. — HOFF: Über Knochenmarksgewebe in der Nebenniere. Inaug.-Diss. Münch. 1913. — KITAIN: Häufigkeit und Lokalisation von Krebsmetastasen. Virchows Arch. Bd. 238. 1912. — LUCKSCH (1): Über pigmentierte Adenome der Nebennieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 215. 1912. — LUCKSCH (2): Untersuchungen über die Nebennieren (Hämangioendotheliom). Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 62. 1916. — MOLNAR: Klinisch diagnostizierter Fall von primärem Nebennierenmelanom. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 78. 1913. — NOWICKI: Zur Kenntnis der Nebennierenzysten. Virchows Arch. Bd. 207. 1912. — PREUSSE, O.: Über ein Lymphangiom einer amyloid endcstaler Nebenniere. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 25. 1914. — SCHMIDT: Ein Beitrag zum Melanom der Nebenniere. Frankfurt. Zeitschrift f. Pathol. Bd. 9. 1912. — SCHWARZ: Beiträge zur speziellen Pathologie der Nebennieren. Inaug.-Diss. München 1912. (Haemangioma cavernosum.) — SCHUM: Pigmentierter Tumor der Nebennieren mit außergewöhnlich zahlreichen Metastasen. Charité-Ann. Bd. 36. 1912. — TUCZEK: Über die Beziehungen der Nebennierenpigmentation zur Hautfarbe. Mit besonderer Berücksichtigung der pigmentierten Nebennierentumoren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 58. 1914. — DE VECHI: Über einen Fall von doppelseitiger Nebennierenzyste. Virchows Arch. Bd. 200. 1910. — VOLKMUTH: Über Angiome der Nebennieren. Inaug.-Diss. Bonn 1920. Lit.

12. Paraganglien.

ALEZAIS et PEYRON: Sur le mode d'origine des sympathomes embryonnaires et des ganglioneuromes de la region lombaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 83. — ARNDT: Untersuchungen über die Ganglienkörper des N. sympathicus. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 10. 1874. — BIEDL, A. und J. WIESEL: Funktionelle Bedeutung der Nebenniere des Sympathikus (ZUCKERKANDL) und der chromaffinen Zellen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 91. 1903. — BONNAMOUR et PINATELLE: Note sur l'organe parasymphatique de ZUCKERKANDL. Bibl. Anat. Bd. 11. 1902. — CARLIER: Note on the structure of on the suprarenal body. Anat. Anz. Bd. 8. 1893. — CIACCIO: Ricerche su i processi di secrezione cellulare nelle capsule surrenali dei vertebrati. Anat. Anz. Bd. 23. 1903. — DLAMARE, V.: Sulla morfologia della capsule surrenali. Anat. Anz. Bd. 15. 1899. — DOGIEL, A.: Die Nervenendigungen in den Nebennieren der Säugetiere. Arch. f. Anat. (u. Physiol.). 1894. — GIACOMINI: Sopra la fine struttura delle capsule surrenali degli e sopra i nidi cellulari di questi vertebrati. Sienna. (Zit. bei KOHN.) — v. GIERKE: Drüsen mit innerer Sekretion. Aus ASCHOFFS Pathol. Anat. 1919. — GRYNFELT: Structure des corps suprarenaux des Plagiostomes. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 135, Nr. 8. 1902. — HAUSMANN und GETZOWA: Paragangliom des Zuckerlandschen Organs. Schweiz. med. Wochenschr. 1922. 36. — HORNOWSKI: Über das Verhältnis der Thymus zum chromaffinen System usw. Virchows Arch. Bd. 208. 1912. — HULLGREN und ANDERSEN: Studien zur Physiologie und Anatomie der Nebennieren. Leipzig 1899. (Zit. bei LANDAU). — IWANOFF: Zur Anatomie und Histologie der Nebenniere der menschlichen sympathischen Nerven. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 75. 1924. — JACHONTOFF: Bau der Nebenniere des N. sympathicus beim Menschen. Kasan 1913. — KOHN: Die Paraganglien. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 62. 1903. — LANDAU: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie, Physiologie und Pathologie der Nebennieren (russ.). Jurjeff 1907. — LUCIEN et PARISOT: Glandes surrenales et organes chromaffines. Paris 1918. — MILLER, J. W.: Paragangliom des Brustsympathikus. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1924, H. 3. S. 85. — POLL: HERTWIGS Handbuch der Entwicklung. S. 459. — SCHWARZWALD, R.: Über das Verhalten des chromaffinen Gewebes beim Menschen unter dem Einfluß der Narkose. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 13. Tag. Leipzig 1909. — STANGL (1): Zur Pathologie der Nebenniere des Sympathikus. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 5. Tag. 1903. — STANGL (2): Tumor der chromaffinen Nebenniere des Sympathikus (ZUCKERKANDL). Verhandl. d. Ges. d. Ärzte in Wien. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 23. 15. — VENULET-DUEBROWSKY: Über das Verhalten der chromaffinen Substanz der Nebennieren beim Hungern und unter dem Einfluß von Jodkali. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Arch. 63. 1918. — WETSCHTOMOFF: Anatomie der Nebenniere des Nervus sympathicus. Kasan 1910. — WIESEL: Beiträge zur Anatomie und Entwicklung der menschlichen Nebenniere. Anat. Hefte (H. 19, 3), H. 63. 1902. — ZUCKERKANDL: Die Entwicklung der chromaffinen Organe und der Nebenniere. Handbuch der Entwicklung des Menschen von KEIBEL und MALL 1911. 2.

13. Karotisdrüse.

ARNOLD, J. (1): Zwei Fälle von Hygroma cysticum congenitum und deren fragliche Beziehung zum Ganglion intercaroticum. Virchows Arch. Bd. 33. 1865. — ARNOLD, J. (2): Über die Struktur des Ganglion caroticum. Virchows Arch. Bd. 33. 1865. — BALFOUR: Handbuch der vergleichenden Embryologie. Übersetzt von VETTER. Jena 1881. Zit. nach KOHN. — BALFOUR, D. C. and WILDNER: The intercarotid paraganglion and its tumors. Surg., gynecol. a. obstetr. Chicago. Vol. 18, p. 203. 1914. — BETZKE: Über einen Tumor der Karotisdrüse. Charité-Ann. Bd. 33. 1909. — BETKE: Experimentelle Untersuchungen über die physiologische Bedeutung der Glandula carotica. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 95. 1915. — BIEDL: Innere Sekretion. Wien 1910. — BIEDL, A. und J. WIESEL: Über die funktionelle Bedeutung der Nebenorgane des Sympathikus (ZUCKERKANDL) und die chromaffinen Zellgruppen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 91. Bonn 1902. — BIRMAN: Strumen der Karotisdrüse. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 186, S. 384. 1924. (Lit.!). — BORN: Über die Derivate der embryonalen Schlundbogen und Schlundspalten bei Säugetieren. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 22. 1883. — VAN DEN BROEK: Über den Bau des sympathischen Nervensystems der Säugetiere. Morphol. Jahrb. Bd. 37. 1908. — BURGE: Report of two cases of malignant cervical tumors arising from the carotid body. Zit. nach KLOSE. Transact. of the west-surg. assoc. Minneapolis Vol. 26, p. 319. 1916. — CALILSON and MACKANTY: Tumors of the carotid body. Ann. of surg. Philadelphia. Vol. 58, p. 740. 1913. Ref.: Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 41, S. 659. 1914. — CHIARI: Über einen Fall von Karotisdrüsentumor. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 81. 1912. — COLLIER: Tumor of the carotid body. Ref.: Zentralbl. f. Chirurg. 1916. S. 43. — DA COSTA: Tumoren des Karotiskörpers. New York med. journ. a. med. record. 1914. Ref.: Med. Klinik. 1914. — COOK: Case of tumor of the carotid body. Ref.: Zentralbl. f. Chirurg. 1907. H. 51, S. 35. — COURVOISIER: Über die Zellen der Spinalganglien sowie des Sympathikus beim Frosch. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 4. 1868. — DOBROMYSLOFF: Zur Pathologie und Therapie der Tumoren des Glomus caroticus. Chirurgica 1908. Ref.: Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 35, S. 956. 1908. — DUGLAS: Peritelioma of the carotid gland. New York med. journ. a. med. record. Vol. 75, p. 379. 1909. Zit. nach KLOSE. — FISCHER: Funktion der Karotisdrüse. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 39. 1924. — FRIEDRICH: Ein Fall von Ganglioneurom des Sympathikus. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 10, H. 3. 1912. — FUNKE: The carotid body, anatomy, histology, embryology and tumors arising from it. Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia. June 1904. Zit. nach HERXHEIMER. — GIERKE, E. v.: Das chromaffine System und seine Pathologie. Erg. ebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 10. 1904. — GRONEMAN: Zur Kasuistik der Geschwülste des Nodulus caroticus. Arch. f. pathol. Anat. Bd. 218, S. 163. 1914. — GRÖNBERGER: Ein Fall von Karotisdrüsentumor. Hygiea 1917. 29. Ref.: Zentralblatt f. Chirurg. 1917. Nr. 48. — GROSCHUFF: Bemerkungen zu den vorläufigen Mitteilungen von JACOBY. Über die Entwicklung der Nebendrüsen der Schilddrüse und der Karotisdrüse. Anat. Anz. Bd. 12. 1896. — GROSSER: Entwicklung des Kiemendarms und des Respirationsapparates. Handbuch d. Entwicklungsgeschichte d. Menschen v. KEIBEL-MALL. — HEDINGER: Primäre angeborene Herzhypertrophie. Virchows Arch. Bd. 178. 1904. — HEPNER: Über den feineren Bau der Glandula carotica. Virchows Arch. Bd. 46. 1869. Zit. nach KOHN. — v. HEINLETH (1): Ein Fall von Karotisdrüsenperitheliom. Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 26. — v. HEINLETH (2): Zur Histologie des Perithelioma glandulae caroticae. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 11. 1900. — HOLLÄNDER: Tumor der Glandula carotica. Verhandl. d. Berlin. med. Ges. Ref.: Berlin. klin. Wochenschr. 1912. S. 1150. — JACOBY: Über die Entwicklung der Nebendrüsen, der Schilddrüse und der Karotisdrüse. Anat. Anz. Bd. 12. 1869. — JACOBSEN, J. H.: Beiträge zur Kenntnis der fötalen Entwicklung der Steißdrüse. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 53. 1899. — JOANNOVICS: Über branchiogene Karzinome und auf embryonale Anlage zurückzuführende zystische Tumoren des Halses. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 23. 1902. — KASTSCHENKO: Das Schicksal der embryonalen Schlundspalten bei Säugetieren. Arch. f. mikroskopische Anat. Bd. 30. 1887. — KAUFMANN und RUPPNER: Über die alveolären Geschwülste der Glandula carotica. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 80. 1905. — KLOSE: Geschwülste der Karotisdrüse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 121. 1914. — KLUG: Über die Karotisdrüse. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 121. 1914. — KOHN, A. (1): Vorkommen und Entwicklung des chromaffinen Gewebes. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 12. 1902. — KOHN, A. (2): Die Paraganglien. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 62. 1903. — KOHN, A. (3): Über Bau und Entwicklung der sog. Karotisdrüse. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 56. 1900. — KOHN, A. (4): Die chromaffinen Zellen des Sympathikus. Anat. Anz. Bd. 15. 1899. — KOHN, A. (5): Chromaffine Zellen, chromaffine Organe, Paraganglien. Prag. med. Wochenschr. Jg. 27. 1902. — KOHN, A. (6): Die Paraganglien. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 62. 1903. — KOHN, A. (7): Das chromaffine Gewebe. Anat. Hefte. Bd. 12, Abt. 2. 1902. — KÖLLIKER: Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere. Leipzig 1879. Zit. nach KOHN. — KOFFSTEIN (1): Weiterer Beitrag zur Kenntnis

der interkarotischen Geschwülste. Wien. klin. Rundschau. 1895. Nr. 22—23. — KOPFSTEIN (2): Beitrag zur Kenntnis der Geschwülste der Karotisdrüsen. Wien. klin. Rundschau Bd. 9. 1895. Zit. nach MÖNCKEBERG: — KOSE: Über das Vorkommen einer Karotisdrüse und der chromaffinen Zellen bei Vögeln. Anat. Anz. Bd. 22. 1903. — KREHL: Störungen chemischer Korrelationen im Organismus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 88. 1907. — KRETSCHMAR: Über eine Geschwulst der Glandula carotica. Inaug.-Diss. Gießen 1893. Zit. nach MÖNCKEBERG. — KUSNEZOW: Die Geschwulst der Glandula carotica und ihre chirurgische Behandlung. Weljeminows Chirurg. Arch. 1910. Ref.: Zentralbl. f. Chirurg. 1912. H. 9. — LANGERHANS: Ein Beitrag zur Anatomie der sympathischen Ganglienzellen. Inaug.-Diss. Freiburg 1871. — LEITHOFF: Über eine sarkomatöse Varietät des Perithelioma glandulae caroticae. Inaug.-Diss. Würzburg 1904. Zit. nach KAUFMANN und RUPPANNER. — LICINI: Tumor der Glandula carotica. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 96. — LICHTWITZ: Über einen Fall von Sklerodermie und Morbus Addisonii. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94. 1908. — LIPPmann: Ein Beitrag zum Morbus Addisonii. Med. Klinik. 1913. Nr. 14. — LUSCHKA: Über die drüsenartige Natur des sog. Ganglioma intercaroticum. Arch. f. Anat., Physiol. u. wiss. Med. v. REICHERT und DU BOIS-REYMOND. Leipzig 1862. — MAKARA: Über die Geschwülste der Glandula carotica. Orvosi Hetilap 1907. Ref.: Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 35. S. 27. 1908. — MARCHAND: Beiträge zur Kenntnis der normalen und pathologischen Anatomie der Glandula carotica und der Nebennieren. Internat. Beitr. z. wiss. Med. Festschr. f. Virchow. Bd. 1. Berlin 1891. — MAURER (1): Die Schlundspaltenderivate der Echidna. Anat. Ergänzungsh. z. 16. 1899. — MAURER (2): Schilddrüse, Thymus und Kiemenreste der Amphibien. Morphol. Jahrb. v. GEGENBAUER. Bd. 13. 1888. — MAURER (3): Die Schilddrüse, Thymus und andere Schlundspaltenderivate bei der Eidechse. Morphol. Jahrb. Bd. 27. 1899. — MAYER: Über ein neu entdecktes Ganglion im Winkel der äußeren und inneren Karotis beim Menschen und den Säugetieren (Ganglion intercaroticum). L. F. FRORIEPS Notizen aus Gebieten der Natur und Heilk. 1833. 36. — MESSAGLIA: Über die Funktion der sog. Karotisdrüse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 18. 1916. — DE MEURON: Recherches sur le developpement du thymus et de la glande thyroïde. Recueil zoll. suisse. Te serie, Tome 3. 1866. Zit. nach KOHN. — MEYER, S.: Das sympathische Nervensystem. STRICKES Handbuch von der Lehre von den Geweben des Menschen und der Tiere. Leipzig 1892. Zit. nach KOHN. — MÖNCKEBERG: Tumoren der Glandula carotica. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 38. 1905. — MORESTIN: Tumeur du capsulule interv. retrocarotidiens. Ref.: Jahresber. üb. d. Fortschritte d. Chirurg. Bd. 22. S. 675. 1916. — NEUBER: Über Geschwülste der Karotisdrüse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 102. 1913. — NEUSSER und WESSEL: Die Erkrankungen der Nebennieren. NOTHNAGELS Handbuch d. spez. Pathol. — OBERNDORFER: Zur Frage der sog. Karotisdrüsentumoren. Zentralblatt f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1905. Nr. 6. — PALTAUF: Über Geschwülste der Glandula carotica nebst einem Beitrag zur Histologie und Entwicklungsgeschichte derselben. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 11. 1892. — PENDE: Pathologia dell' apparecchia surrenale e degli organi parasimpatici. Societas Editrio Libraria. Milaw 1909. Zit. nach MASSAGLIA. — PRÖRTNER: Das Gangliom intercaroticum und die Nebennieren. Henles und Pfeufers Zeitschr. 3 R. 34. 1869. Zit. nach BETKE. — POLL (1): Die Biologie des Nebennierensystems. Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 36. 1909. — POLL (2): Die Entwicklung der Nebennierensysteme. Handbuch d. vergl. u. exp. Entwicklungslehre d. Wirbeltiere v. HARTWIG. 3. — POLL und SOMMER: Über phäochrome Zellen im Zentralnervensystem des Blutegels. Verhandl. d. physiol. Ges. Berlin. Jg. 1902—1903. Zit. nach KOHN. — RABL: Zur Bildungsgeschichte des Halses. Prag. med. Wochenschr. Jg. 11, 52 u. Jg. 12. 1. 1866. Zit. nach KOHN. — RECLUS et CHEVASSU: Les tumeurs du corpusculo retrocarotidiens. Rev. de chirurg. 1903. Nr. 8 u. 9. Zit. nach OBERNDORFER. — REENSTJERNA, JOHN: A contribution to the knowledge of the tumors of the carotid gland. Nord. med. Arkio. Arkio for innere Med. Bd. 51, H. 3. 1919. Ref.: Zentralbl. f. Chirurg. 1919. S. 564. — SCHAPER: Beiträge zur Histologie der Glandula carotica. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 40. 1892. — SCHMIDT: Beiträge zur Kenntnis der Glandula carotica und ihrer Tumoren. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 88. 1913. — SCHMIDT, P.: Der jetzige Stand unserer Kenntnisse über die Gland. car. Inaug.-Diss. Marburg 1922 und Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1922. — SCUDDER: Tumor of the intercarotid body. Americ. Journ. of trop. med. p. 126. 1903. Zit. nach MÖNCKEBERG. — SIMMONDS: Über die Geschwülste der Karotisdrüse. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 39, S. 1337. — STEINDL: Beiträge zur Kenntnis der Karotisdrüsen Geschwülste. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 132. 1915. — STIEDA: Untersuchungen über die Entwicklung der Glandula thymus, thyreoidea und caroticae. Leipzig 1881. Zit. nach KOHN. — STILLING: Die chromophilen Zellen und Körperchen des Sympathikus. Anat. Anz. Bd. 15. 1898—1899. — STÖHR: Lehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. 8. Aufl. Jena 1898. — SVITZER: Einige Untersuchungen über das Ganglion caroticum. Kopenhagen 1863. Zit. nach KOHN. — VALENTIN: Über das Ganglioma intercaroticum. Wissensch. Ann. d. ges. Heilk. v. G. F. C. HECKER. Bd. 26. 1833. Zit. nach KOHN. — VULPIAN: Note sur quelques reactions propre la

substance des capsules surrenales. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 43. Paris 1856. Zit. nach POLL. — WIESEL (1): Zur pathologischen Anatomie der Addison'schen Krankheit. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 24. 1903. Zit. nach KOHN. — WIESEL (2): Zur Pathologie des chromaffinen Systems. Virchows Arch. Bd. 176. 1904. — WIESEL (3): Über Befunde am chromaffinen System bei Hitzschlag. Virchows Arch. Bd. 183. 1906. — WETTERDAHL: Beiträge zur Kenntnis der Karotisdrüsentumoren. Hygiea. Bd. 78. 1906. Ref.: Zentralbl. f. Chirurg. 1917. Nr. 24. — WINSLOW: Tumors of the carotid body. Transact. of the Americ. surg. assoc. Philadelphia Vol. 385. 1916. Ferner in: Ann. of surg. Philadelphia Vol. 62. p. 257. 1916. Ref.: Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 19. 1917. — WODDLEY and FEE: An alveolar tumor of the carotid gland with sarcomatous transformation. Bull. of Johns Hopkins hosp. Baltimore. Vol. 23. p. 146. 1912. Ref.: Zentralbl. f. Chirurg. Bd. 39, 2, S. 1235. — ZONDEK: Ein Tumor der Glandula carotica. Berlin. klin. Wochenschr. 1908. S. 217. — ZIMMERMANN: Über die Karotisdrüse von *Rana esculenta*. Inaug.-Diss. Berlin 1887. — ZUCKERKANDL: Über Nebenorgane des Sympathikus im Retroperitonealraum des Menschen. Verhandl. d. anat. Ges. 1901. 15. Versammlg.

14. Steißdrüse.

ARNOLD (1): Ein Beitrag zu der sog. Steißdrüse. Virchows Arch. Bd. 32. 1865. — ARNOLD (2): Über die Glomeruli caudales der Säugetiere. Virchows Arch. Bd. 39. 1867. — BORST: Die angeborenen Geschwülste der Sakralregion. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 9. — GROSSER: Über arterio-venöse Anastomosen an den Extremitätenenden beim Menschen und den krallentragenden Säugetieren. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 60. 1902. — HLEB-KOSZANSKA, MARY: Peritheliom der Luschkaschen Steißdrüse im Kindesalter. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 35. 1904. — HOYER: Über unmittelbare Einmündung kleinster Arterien in Gefäßäste venösen Charakters. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 13. 1877. — JACOBSON: Beiträge zur Kenntnis zur fötalen Entwicklung der Steißdrüse. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 53. 1899. — KOLACZEK: Über die Angiosarkome. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 9 u. 13. — LUSCHKA: Der Hirnanhang und die Steißdrüse des Menschen. Berlin 1860. — MAYER: Die Muskularisierung der kapillaren Blutgefäße. Anat. Anz. Bd. 21. 1902. — MEYER, G.: Zur Anatomie der Steißdrüse. Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 28. 1866. — SCHMIDT, M. B.: Über die Beziehung der sog. Steißdrüse zu den Steißtumoren. Virchows Arch. Bd. 112. — v. SCHUHMACHER: Über das Glomus coccygeum des Menschen und die Glomeruli caudales der Säugetiere. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 71. 1908. — SERTOLI: Über die Struktur der Steißdrüse des Menschen. Virchows Arch. Bd. 42. 1868. — STOERK: Über die Chromreaktion der Glandula coccygea und die Beziehungen dieser Drüse zum Nervus sympathicus. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 69. 1906. — WALKER: Über die menschliche Steißdrüse. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 64. 1904.

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

- ABDERHALDEN 51, 493, 606.
 ABE 170, 217, 509, 510.
 ABELIN 48, 51, 52, 155, 161, 168, 229, 245ff., 383, 417, 493, 499, 510, 522, 536, 547.
 ABELIN und JAFFÉ 402, 529.
 ABELOUS und LANGLOIS 991, 1001.
 ABELS 523.
 ABRAMOW 937 1081.
 ABRIKOSOFF 27, 342, 357, 363, 488, 523, 923, 937.
 ACHARD 397, 398, 525, 532, 1018.
 ACHARD und St. GIRONS 359, 523.
 ACHARD, Ch. und LEBLANC 1078.
 ACHARD, G. 1080.
 ACHELIS 658.
 ACHUCÁRRO und SACRISTÁN 684, 685, 687, 689, 691, 753.
 ACKERMANN 449, 452, 467, 471, 477, 536.
 ADAM 434, 536.
 ADAMS 1017,
 ADAMS und CROSSLEY 431, 536.
 ADDISON 990, 1000, 1002, 1004, 1009, 1010, 1078.
 ADELMANN 310, 510.
 ADLER 51, 53, 66, 72, 493, 529, 658, 704, 768, 806, 1016.
 ADLER und THALER 580, 582, 584, 586, 658.
 ADLER, L. 753, 1080.
 ADLERSBERG 653, 658.
 ADLERSBERG und PORGES 655, 658.
 AGLAGNA 599, 658.
 AGUSTOLO 973.
 AHLFELD 888.
 AHBENS 448, 482, 544.
 AICHBERGEN 986, 999, 1073, 1077.
 AICHEL 969, 972.
 AICHEL, O., 1072, 1074.
 AIGNER, 317, 510.
 AIMÉ, P. 559, 658.
 AISENSTEIN 1085,
 AJUTOLO, DE 338, 510.
 AKAMATIN 143, 507.
 ALAMARTINE 118, 121, 179, 185, 197, 261, 275, 279, 280, 291, 284, 377, 503, 511, 512, 516, 529, 622, 660, 662.
 ALAMARTINE und BONNET 241 ff., 242ff., 510.
 ALBERS 138.
 ALBERT 288.
 ALBERTIE 1084.
 ALBERTONI 615, 658.
 ALBERTONI und TIZZONI 352, 523, 645.
 ALBRECHT 236, 511, 881, 1085.
 ALBRECHT und ARZT 511.
 ALBRECHT und WELTMANN 997, 998, 1019.
 ALBRECHT, EUGEN 509, 1049.
 ALBRECHT, H. 304, 305, 511, 771, 786, 787, 806.
 ALBRECHT, H. und ARZT 267.
 ALDRICH 991.
 ALDRIDGE 219, 220, 512.
 ALESSANDRINI 966.
 ALEXANDER 476, 477, 536, 966, 967, 1084.
 ALEXANDER, C. 1074.
 ALEZAIS und ARNAUD 1030, 1083.
 ALEZAIS und IMBERT 1058.
 ALEZAIS und PEYRON 1047, 1049, 1085, 1086.
 ALLARA 448, 536.
 ALLARIA 937.
 ALLEGRI 658.
 ALLEN 51, 493.
 ALLEN, INGERSOLL und LUDLOW 511.
 ALLEN, FREDERICK 1077.
 ALLERGI 615.
 ALLERS 992, 1077.
 ALOMAR 673.
 ALQUIER 507, 523, 556, 561, 582, 583, 590, 617, 643, 658, 659, 926, 933, 937, 941.
 ALQUIER und THEUVENY 362, 523, 659.
 ALTENBURGER, H. 1016, 1080.
 ALTERTUM 1084.
 ALZHEIMER 646.
 AMATO 59, 493.
 AMBERG 1043, 1085.
 AMBERTS 1041.
 AMBROČIČ 753, 1084.
 AMBROŠIĆ und BAAR 717, 719.
 AMBROSINI 804, 805.
 AMSLER 937.
 ANDERS 937.
 ANDERSEN 1086.
 ANDERSON 32, 34, 555, 659, 1077.
 ANDERSSON 62, 70, 488, 493.
 ANDRASSY 425, 536.
 ANITSCHKOW 1012.
 Annali di Agricoltura (1887) 536.
 ANTON 968, 1017.
 AOYAGI 385, 397, 529, 928, 937.
 AOYAGI und v. HABERER 388.
 APELL 115, 502.
 APERT und PORAK 753.
 ARAI 937.
 ARAN 391, 397, 529.
 ARMEILA 511.
 ARNASON 358, 359, 499, 528, 581, 679.
 ARNASON und VINCENT 659.
 ARNAUD 1030, 1083.
 ARND 128, 133, 238, 502.
 ARNDT 23, 24, 29, 30, 85, 99, 488, 499, 536, 560, 565, 569, 570, 571, 600, 602, 633, 634, 644, 659, 1086.
 ARNOLD 890, 893, 895, 937, 944, 1061, 1071, 1089.
 ARNOLD, J. 24, 937, 1087.
 ARON 488.
 ARTOM 670.

- ARTHUS und SCHAFFERMANN 653, 659.
 ARZT 267, 511.
 ASCH 80, 336, 511, 556, 659.
 AESCHBACHER 27, 47, 48, 49, 50, 493, 502.
 ASCHENHEIM 652, 654, 659.
 ASCHER 169.
 ASCHNER 61, 493, 523, 701, 749, 750, 753, 896, 913, 915, 917, 918, 921, 937, 940, 942.
 ASCHNER und GRIGORIN 701.
 ASCHNER, B. 937.
 ASCHOFF 78, 80, 101, 167, 215, 356, 396, 415, 418, 493, 499, 523, 536, 549, 559, 623, 640, 659, 771, 922, 937, 938, 959, 960, 969, 972, 973, 979, 986, 993, 998, 999, 1015, 1022, 1023, 1024, 1028, 1029, 1032, 1033, 1057.
 ASCHOFF-COHN 1076.
 ASCHOFF und ERDHEIM 79.
 ASCHOFF-KOHN 985.
 ASCHOFF und SOROUR 72.
 ASCHOFF, L. 805, 941, 1072, 1074, 1079, 1081, 1083.
 ASCOLI und LEGNANI 917, 938, 1015, 1080.
 ASHER 52, 53, 54, 57, 62, 383, 405, 409, 417, 493, 523, 529.
 ASHER und DUBOIS 366.
 ASHER und FLACK 409, 493, 529.
 ASHER und v. RODT 393, 529.
 ASHER, L. 1077.
 ASKANAZY 107, 314, 366, 371, 375, 377, 388, 389, 390, 391, 396, 397, 398, 402, 511, 523, 529, 560, 562, 598, 622, 628, 629, 659, 694, 705, 706, 709, 716, 719, 724, 726, 736, 737, 738, 740, 741, 742, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 751, 753, 910, 928, 938, 1022.
 ASKANAZY und BRACK 753.
 ASKANAZY und MÖBIUS 398.
 ASKANAZY, M. 1081.
 AST 131, 502.
 ATHIAS und FERREIRA DE MIRA 659.
 AUBERTIN 1049.
 AUERBACH 610, 659.
 AUSTONI 336, 511.
 AUTHENRIETH und QUANTMEYER 992, 1077.
 BAAR 717, 719, 728, 745, 746, 747, 1084.
 BAAR, H. H. 753.
 BAART DE FAILLE 888, 938.
 BAB 921.
 BABER 32, 488, 659.
 BABES und JONESCO 644, 659.
 BABONNEIX und HARVIER 567, 659.
 BACCELLI 69.
 BACH 560.
 BACHMANN 272, 511.
 BACIELLI 493.
 BACKMANN 659.
 BADERTSCHER 2, 488.
 BAGGIO 582, 659.
 BAILEY 719, 737, 753, 754.
 BAILEY und DAVIDOFF 938.
 BAILEY und JELIFFE 753.
 BAILEY, P. 759.
 BAILLARGER 435, 437, 448, 483, 536.
 BAILY 741.
 BAJALUKA 623, 668.
 BALDER 289, 511.
 BALDI 645, 659.
 BALFOUR 952, 953, 1087.
 BALFOUR, D. C. und WILDNER 1087.
 BALFOUR, F. M. 1072.
 BALIET und ENRIQUEZ 529.
 BÁLINT und MOLNÁR 643, 659.
 BALLET 399, 529.
 BALLI 352, 523.
 BALÓ 853, 854, 930.
 BANNWART 1009, 1086.
 BANNWART, A. 1078.
 BÄR und JAFFÉE 967, 1074.
 BARACH und MURRAY JUN. 653, 659.
 BARBACCI 938.
 BARBARA 111, 502, 767, 806.
 BARBÈRA und BICCI 64, 493.
 BÄRENSPRUNG 787, 806, 1032, 1083.
 BARJON und JAPITAT 511.
 BARKER 261, 263, 264, 265, 267.
 BARKON 529.
 BARLOW 73, 496, 624, 938.
 BARNABÉ 511.
 BARNABO 339, 938.
 BARNEWITZ 1044, 1085.
 BARTEL 423, 536, 794, 795, 806.
 BARTEL und HERRMANN 391, 529.
 BARTELS 883, 887, 902, 924, 937, 938, 1008.
 BARTH 502.
 BARTHOLINI 968.
 BARTZ 556, 659.
 BARUCH 383, 394, 529.
 BARUCH und KLOSE 394.
 BASCH, v. 55, 56, 387, 493, 529, 642, 659, 767.
 BASHFORD 205.
 BASILE 938.
 BASS 652, 677.
 BASSAL und RIGAUD 303, 511.
 BATELLI und STERN 700, 754.
 BATTÉ 73.
 BATTEZ 499.
 BAUER 424, 499, 536, 625, 628, 659, 996, 1002.
 BAUER und BAUER-JOKL 536.
 BAUER und BIZLER 425.
 BAUER und HINTEREGGER 537.
 BAUER und HINTERSTOISSER 423.
 BAUER-JOKL 423, 424, 536, 699, 700, 754.
 BAUER-JOKL, M. 754.
 BAUER und WASSING 938.
 BAUER, J. 429, 502, 529, 536, 1078.
 BAUKE 988.
 BAUMANN 47, 48, 57, 155, 161, 359, 412, 426, 427, 441, 442, 493, 496, 509, 526, 537, 646, 665, 1081.
 BAUMGARTEN 69, 129, 502, 1031.
 BAURMANN 537.
 BAUROWICZ 333, 511.
 BAYARD 430, 537.
 BAYARD und EGGENBERGER 441.
 BAYER 385, 386, 388, 389, 394, 530, 655, 659, 992, 994, 995, 996, 1011, 1013.
 BAYER-FORM 562, 650, 651, 659.
 BAYER, G. 1072.
 BAYERTHAL 938.
 BAYON 31, 32, 114, 349, 440, 450, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 466, 467, 469, 471, 473, 474, 475, 478, 488, 502, 523, 537, 579, 659, 751, 754, 924, 938.
 BAYON und SCHOLZ 468.
 BAYONNE 452, 453.
 BEACH 75, 500.
 BEADLES 356, 357, 360, 524, 922, 923, 939.
 BEAN 537.
 BEAUFILS 136, 502.
 BEAUVY 1081.
 BECCARI 641, 659.
 BECK 344, 493, 523, 887, 938, BECK, C. 529.
 BECK, N. 938.
 BECK, v. 596, 612, 659,
 BECKER 137, 241ff. 502, 511, 749, 754.
 BECKER-R. SCHMIDT 242ff.
 BECKMANN 212.
 BECKMANN 96, 212, 499, 1022, 1081.
 BEDNAR 806.
 BEDSON, S. PH. 1081.
 BEEBE 551, 584, 585, 597, 617, 644, 653, 659, 660,

- BEERHOLT 337, 338, 511.
 BEERMANN 234, 511, 659.
 BÉGOUNE 204, 511.
 BEHREND 150.
 BEHRENDT 655, 659.
 BEHRENDT und FREUDENBERG 645, 660.
 BEHRENS 444, 509, 537.
 BEILBY 113, 502.
 BEITZKE 475, 980, 1009, 1013, 1018, 1019, 1023, 1069, 1072, 1079, 1081, 1087.
 BEITZKE, H. 1075, 1078.
 BELL 523, 663, 714, 754.
 BELLOT 241 ff., 247 ff., 518.
 BELOFF 642.
 BELOT 493.
 BEMMELEN, VAN 1, 488.
 BENCE und ENGEL 366, 523.
 BENDA 388, 389, 529, 568, 813, 843, 853, 887, 891, 895, 899, 924, 927, 938, 1017, 1080, 1084.
 BENDAR 511, 787.
 BENECKE 1073.
 BENEKE 790, 791, 806, 964, 969, 971, 1046, 1074, 1085.
 BENEKE und OBERNDORFER 1046.
 BENELLI 235, 511.
 BENJAMINS 336, 511, 551, 552, 553, 563, 565, 573, 575, 576, 592, 600, 602, 604, 605, 607, 618, 619, 621, 637, 660.
 BENJAMINS und HALST 281.
 BENJAMINS und KOHN 566.
 BENSEN 353, 364, 365, 523, 591.
 BENSEN und KISHI 364, 365.
 BENSLEY 34, 37, 488, 493.
 BÉRARD 430, 437, 487, 511, 537.
 BÉRARD und ALAMARTINE 179, 185, 197, 261, 279, 280, 281, 284, 511, 622, 660.
 BÉRARD und CHALIER 41, 488.
 BÉRARD und DUNET 240, 247 ff., 252, 261, 276, 279, 280, 283, 289, 307, 511.
 BÉRARD und VERRIER 511.
 BERBERICH 847, 852, 907, 942.
 BERBLINGER 119, 124, 357, 358, 422, 502, 523, 537, 642, 716, 720, 723, 726, 727, 732, 733, 734, 736, 737, 748, 754, 842, 853, 855, 856, 868, 888, 889, 913, 920, 922, 923, 925, 938, 1084, 1080.
 BERBLINGER und HÖPPLI 867.
 BERBLINGER und MUTH 868, 938.
 BERBLINGER, WALTHER 681, 688, 695, 696, 701.
 BERELLI 938.
 BERESOW 529.
 BERESOWSKY 139, 140, 507.
 BERG 115, 502.
 BERG, HJLMANS VAN DEN (s. a. BERGH, ferner HJLMANS) 735, 737, 741, 755.
 BERGEIM, STEWART und HAWK 660.
 BERGEL 394, 395, 529.
 BERGER 261, 267, 336, 339, 511, 938.
 BERGEOIN und SERGENT 439, 537.
 BERGH, H. v. D. (s. a. BERG, ferner HJLMANS) 1080, 1084.
 BERGHAHN 938.
 BERGSTRAND 136, 504, 563, 565, 568, 573, 576, 621, 660, 799, 806, 1050, 1085.
 BERKELEY 582, 616, 617, 660, 701, 723, 754.
 BERKELEY-BEEBE 584, 585, 653, 660.
 BERKLEY 32, 488.
 BERNARD 474, 476, 537, 999.
 BERNARDINI 342, 357, 361, 528.
 BERNAYS 335, 337, 511.
 BERNER 1009, 1078.
 BERNHEIM-KARRER 75, 343, 349, 359, 499, 523.
 BERRY 287, 487, 506, 511.
 BERTEIN und GELLE 511.
 BERTELLI 363, 365, 494, 524.
 BERTRAND 511.
 BEST 571, 572.
 BESTA 662.
 BETHKE 1064, 1065.
 BETKE 604, 612, 637, 666.
 BETTMANN 339, 514.
 BETZ 268, 509, 537.
 BETZELER 537.
 BEVAQUA 824, 938.
 BEYERTAL 910.
 BIACH und HULLES 749, 754.
 BIAGI 63, 493.
 BIALOKUR 430, 529, 537.
 BIALY, v. 385, 529.
 BIANCHI 136, 137, 502, 938.
 BIANCONI 721, 724, 754.
 BICCI 64, 493.
 BIEBL (s. a. BIEDL) 1048.
 BIEBL und WICHELS 1013, 1015, 1050, 1080.
 BIECK 1074.
 BIEDL (s. a. BIEBL) 50.
 BIEDL 54, 55, 56, 344, 349, 354, 355, 358, 359, 360, 362, 487, 493, 499, 556, 559, 561, 562, 578, 580, 581, 582, 584, 585, 586, 591, 592, 593, 594, 616, 617, 640, 641, 642, 645, 646, 648, 651, 653, 660, 754, 866, 895, 897, 912, 916, 918, 938, 962, 965, 969, 971, 991, 994, 996, 1001, 1003, 1014, 1015, 1039, 1072, 1084.
 BIEDL und FATH 344.
 BIEDL, A. 1077.
 BIEDL, A. und WIESEL, 1086, 1087.
 BIELD 942.
 BIELING 660.
 BIELSCHOWSKY 184, 206, 563, 565, 1040.
 BIELSCHOWSKY-MARESC 87.
 BIEN 769, 806.
 BIENERT 773, 784, 805, 806.
 BIERMER 397, 529.
 BIESUNG 1074.
 BIGARD 999.
 BIGLER 424, 425, 426, 427, 537.
 BILL und WICHELS 1085.
 BILLARD 273, 274, 512.
 BILLIET 436, 537.
 BILLIG 309, 310, 511.
 BILLROTH 268, 511, 577.
 BING 584, 616, 660.
 BINGER 530, 655, 660.
 BINNIE 295, 511.
 BINSWANGER 585, 606, 652, 660.
 BIONDI 12, 33, 35, 36, 488, 688, 754.
 BIRCH-HIRSCHFELD 134, 400, 503, 511, 711, 856, 938, 1033.
 BIRCH-HIRSCHFELD und INOUE 529.
 BIRCHER 145, 387, 436, 437, 454, 487, 511, 523, 637, 643, 660, 796, 806, 938.
 BIRCHER, E. 51, 145, 348, 387, 399, 419, 421, 426, 431, 436, 437, 450, 451, 454, 458, 469, 470, 474, 475, 478, 480, 483, 484, 487, 487, 493, 507, 529, 537.
 BIRCHER, E. und FINKBEINER 471.
 BIRCHER, H. 268, 288, 307, 436, 468, 469, 472, 474, 477, 478, 479, 484, 537.
 BIRCHER, H. und E. 436.
 BIRK 767, 768, 774, 792, 793, 806.
 BIRMAN 1068, 1087.
 BIRNBAUM, R. 529.
 BISCHOFF 806.
 BISCHOFF u. FRIEDLEBEN 768.
 BISTRITZKY 63, 493.
 BITTORF 977, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1009, 1010, 1011, 1013, 1017, 1024, 1075, 1080, 1084, 1085.
 BITTORF, A. 1078.
 BITTORF, H. 1072.

- BIZZOZERO 684, 754.
 BLACK 57, 493.
 BLAIR, BELL 360, 523.
 BLANCHETÈRE 49, 494.
 BLAND, SUTTON 492.
 BLANK 393, 394, 395, 423, 529, 537.
 BLANQUIQUE 754.
 BLAESEN 488.
 BLAESEN und TAKEDA 42.
 BLATHERWICK 591, 649, 679.
 BLAU 18.
 BLAUE 722, 754.
 BLAUEL 71, 415, 424, 425, 427, 492, 497, 537, 545.
 BLAUEL und BIGLER 424.
 BLAUEL und REICH 413. 437. 537.
 BLAXLAND 511.
 BLECHER 41, 488.
 BLEIBTREU 850, 852, 898, 939.
 BLISS 602. 611. 660.
 BLOCH 956. 1003, 1007. 1073.
 BLOCH und LÖFFLER 1078.
 BLOCH, R. 1074, 1078.
 BLUHM 431, 444, 537.
 BLUM 53, 352, 365, 493, 523, 537, 573, 580, 582, 583, 584, 585, 586, 588, 589, 590, 591, 640, 641, 646, 649, 652, 653, 660, 995, 1077.
 BLUM und MARX 643, 646, 660.
 BLUMENTHAL 395, 530.
 BLUMREICH und JACOBY 354, 359, 523, 549, 577, 578, 579, 660.
 BLÜWSTEIN 617, 660.
 BOAS und SCHOLTZ 745, 754.
 BOBEAU 568, 569, 570, 660.
 BOCCIA 660.
 BOCHDALEK 38, 39, 79, 488.
 BOCK 859, 881, 939.
 BOECKEL 288, 294, 511.
 BODENSTEIN 154, 309, 310, 509, 511.
 BOE 660.
 BOÉCHAT 17, 18, 32, 488.
 BÖGEHOLD 234, 511.
 BOESE 702, 704, 755.
 BOESE und LORENZ 596, 660.
 BOGEN 653.
 BOBERT 653, 654, 679.
 BOGGS und WINTERNITZ 857, 939.
 BOGOMELEZ 1019, 1028, 1081.
 BÖHM 737, 741, 742, 744, 754.
 BOEHNKE 840.
 BOICE 356.
 BOIT 385, 392, 530.
 BOITEL 432, 538.
 BOLDYREFF 582, 660.
 BOLLER 137, 503.
 BONIN, G. v. 939, 962.
 BONNAMOUR und PINATELLE 1057, 1086.
 BONNAY 503.
 BONNEL 280, 511.
 BONNET 241 ff., 242, 314, 510.
 BONNEY 234, 511.
 BONNIN 339, 522.
 BONTSCH 241, 242 ff., 511.
 BOOTHBY 230, 380, 419, 511, 530, 538, 660.
 BORBERG 87, 92, 101, 119, 122, 124, 357, 342, 499, 524, 852, 934. 939.
 BORBERG, FAUSER und HED-DAEUS 934.
 BORCHARDT 384. 394, 395. 530.
 BORCHERS 596. 613. 660. 661.
 BORN 1, 2, 488. 1062, 1087.
 BORNSTEIN und GREMELS 996, 1001, 1077, 1078.
 BORNSTEIN und HOHN 1001.
 BORRMANN 1007, 1078.
 BORST 145, 507, 563, 1089.
 BORST und ENDERLEN 146, 507.
 BORST und M. B. SCHMIDT 1072.
 BORSZYSTOWSKI, v. (s. a. BORSZYSTOWSKI) 60, 102.
 BORTZ 1084.
 BORUTTAU 991, 996.
 BOSS 41, 488.
 BOSSARD 1051.
 BOSSAT 538.
 BOSSI 1078.
 BOSZYSTOWSKI, v. (s. a. BORSZYSTOWSKI) 493.
 BOTTINI 236, 511.
 BOUCHARDAT 436, 538.
 BOUCHER 149, 310, 509, 511.
 BOUCHUT 754.
 BOULLIEZ 431, 439, 538.
 BOUQUIER 916, 950.
 BOURCET 48, 493.
 BOURGET 409.
 BOURNEVILLE 75, 344, 346, 347, 348, 350, 351, 354, 356, 360.
 BOURNEVILLE 480, 499, 524, 538, 768, 806.
 BOURNEVILLE und BRIÇON 356, 524.
 BOURRINGAULT 436, 538.
 BOUVERET 698, 758.
 BOUVIER 322, 511.
 BOVERO 764, 806.
 BOYCE und BEADLER 356, 357, 360, 524, 922, 923, 939.
 BOEY 590, 660.
 BOZZI 23, 29, 33, 36, 71, 101, 139, 140, 488, 493, 499, 507.
 BRACK 705, 740, 745, 746, 749, 753.
 BRÄUCKER 18, 488, 764, 798, 807.
 BRAHN 1004.
 BRAHN und SCHMIDTMANN 1078.
 BRAMWELL 966.
 BRAND 804, 807.
 BRANDENSTEIN, v. 401, 410, 430, 530, 538, 609, 661.
 BRANDENSTEIN, v. und PETERSEN 565.
 BRANDES 831, 858, 949.
 BRANDT 133, 385, 401, 503, 530, 804, 807.
 BRANHAM 597, 661.
 BRANOVACKY 416, 417, 458, 538, 544.
 BRASSA, A. 1075.
 BRAUCHLI 422, 924, 939.
 BRAUER 1007.
 BRAUN 273, 279, 287, 288, 292, 339, 511, 1073.
 BRAUNGARTEN 129.
 BREGMANN und SITENHAUS 939.
 BREHM 123, 493, 503.
 BREISACHER 140, 507, 577, 661.
 BREITNER 35, 36, 69, 71, 155, 160, 167, 168, 382, 410, 413, 414, 415, 416, 418, 420, 438, 446, 447, 488, 493, 509, 511, 550, 538, 939.
 BREITNER und JUST 511.
 BREITNER und ORATOR 538.
 BREITNER und STÄMMLER 154.
 BRENTANO 337, 339, 511.
 BRESLAU und RINDFLEISCH 939.
 BREUER 116, 117, 118, 503.
 BREUS und KOLISKO 469, 473, 474, 538, 899.
 BRIAN 62, 493.
 BRIAN 488.
 BRIÇON 356, 524.
 BRIEGER 767.
 BRIEGER, KITASATO und WAS-SERMANN 807.
 BRIETZ 796.
 BRIGIDI und PICCOLI 801, 807.
 BRIND 939.
 BRISSAUD 898.
 BRISSAUD und BAUER 499.
 BRISSAUD et MEIGE 897, 939.
 BRISSAUD und RENAUT 530.
 BRISTOWE 397, 530.
 BRIZARD 737, 745, 756.
 BROCA 488.
 BRODERS 161, 498, 510.
 BRODMANN 467.
 BRODNITZ 1075.
 BROEK, VAN DEN 1087.
 BROMAN 4.
 BROOKS 1013.
 BROOKS und KAPLAN 1013.
 BROWN 511, 596, 652.

- BROWN, LACHLAN und SIMPSON 661.
 BROWN, W. H. 661.
 BROWN-SEQUARD 990, 1000, 1001.
 BROWNE 825, 939.
 BRUCE 503.
 BRUCE, CLARKE 136.
 BRUCH 41, 43, 173, 488.
 BRUCHANOW 1046, 1050, 1085.
 BRUCK 1085.
 BRUGSCH 932, 661.
 BRUN 615, 644, 661.
 BRUN und MOTT 351, 524.
 BRÜNGER 109, 118, 119, 121, 122, 503, 512.
 BRÜNGNER 123, 236.
 BRÜNGNER und REIST 123.
 BRÜNING 219, 325, 512.
 BRUNN, A. v. 1073.
 BRUNNER 234, 323, 337, 512.
 BRUNS 503.
 BRUNS, v. 69, 130, 132, 331, 488, 493, 503, 512.
 BRUNS, BAUMGARTEN 69.
 BRUNS, v., BAUMGARTEN 129.
 BRUSA 724, 754.
 BRUTSCHI 1017, 1038.
 BRUTSCHY 1084.
 BRYANT 830, 939.
 BUCCURA 754.
 BUCHANAN 342, 524.
 BUCHER 324, 325, 512.
 BÜCHLER 939.
 BUCHMANN 286, 287, 512.
 BÜCHNER 20, 488.
 BUDAY und JANSKO 898, 939.
 BUDDE 170, 509, 512, 872, 905, 939.
 BUDDE und FREUDENBERG 661.
 BÜDEL 538.
 BUFNOIR und MILIAN 279, 512.
 BÜHLER 394, 530.
 BULL und HARBITZ 628, 661.
 BULLOCH und SEQUEIRA 1038.
 BUNDSCHUH 331, 512.
 BUNDE 488.
 BUOB 150, 509.
 BURG, v. 219, 227, 512.
 BURGE 1087.
 BURGET 493, 530.
 BURGHAGEN 309, 310, 512.
 BURGI 745, 754.
 BÜRGI 229, 493.
 BURK 96, 499, 503.
 BÜRKLE - DE LA CAMP 158, 166, 167, 168, 204, 415, 509, 512, 538.
 BÜRKMANN 509.
 BURNS 661, 674.
 BURNS und SHARPE 646, 661, 674.
 BURNS und WATSON 649, 650, 661.
 BURR 887, 939.
 BUSACHI 279, 280, 512.
 Buscaino 27, 29, 488.
 BUSCH 503.
 BUSCHAN 348, 395, 403, 407, 524, 530.
 BUSCHKE und PEISER 70, 493.
 BUSINCO 684, 729, 737, 749, 754.
 BUTLIN 512.
 BUZZI 1072.
 CADÉAC und GUINARD 55, 359, 493, 524, 577, 583, 661.
 CAGNETTO 832, 872, 892, 895, 939.
 CAYAL 685.
 CAYAL, RAMÓN 754.
 CALAHORA 661.
 CALCAR, VAN 641, 661.
 CALDERARA 357, 524, 923, 939.
 CALILSON u. MACKANTY 1087.
 CALZOLARI 796, 807.
 CAMBY, ROBINSON 492.
 CAMERA 503.
 CAMERON und CARMICHAEL 51, 494.
 CAMP 617, 661.
 CAMP, DE LA 158, 166, 167, 168, 204, 415, 509, 512, 538, 804, 807.
 CAMPBELL 709, 754.
 CAMPEANU 52, 430, 494, 538.
 CAMPO, DEL 399, 530.
 CAMUS 593, 594, 661.
 CAMUS et ROUSSY 939.
 CANAL 590, 661.
 CANALIS 139, 140, 508.
 CANESTRO 653, 661.
 CANNON 17, 64, 409.
 CANNON, BINGER und FRITZ 530.
 CANNON u. Mc KEEN CATTELL 494.
 CAPELLE 385, 386, 387, 391, 530, 797, 807.
 CAPELLE und BAYER 286, 385, 387, 388, 389, 394, 530.
 CAPOBIANCO 577, 661.
 CAPOBIANCO und MAZIOTTI 556, 563, 573, 582, 591, 661.
 CAPPIS 394.
 CAPPON 331, 512.
 CARBONNIÈRES, RAMOND DE 485, 538.
 CARINI 485, 538.
 CARISI 41, 488.
 CARLE 438, 507, 543.
 CARLIER 1086.
 CARLSON 155, 509, 580, 582, 584, 661.
 CARLSON und JACOBSON 591, 653, 661.
 CARLSON und WOELFEL 661.
 CARMICHAEL 51, 274, 494, 512.
 CARNOT und DELION 604, 661.
 CARNOT, RATHERY et DUMONT 939.
 CARO 394, 530, 549, 580, 591, 643, 661.
 CARRANZA 288, 512.
 CARRARO 144, 146, 507, 593, 644, 676, 984.
 CARRARO und KUSNITZKI 1076.
 CARREL und BILLARD 273, 274, 512.
 CARREL und GUTHRIE 145, 507.
 CARSNER 888, 945.
 CASAGLI 63, 494.
 CASAZZA 234, 512.
 CASPAR 939.
 CASTAIGNE 133, 401, 410, 430, 504, 531, 540.
 CASTAIGNE, GOURAND u. PARISOT 661.
 CASTALDI 15, 16, 412, 489, 538.
 CASTELLI 939.
 CASTENS, M. 1083.
 CASTRÉN 939.
 CATTANEO 652, 662.
 CATTANEO, RAMARINO 662.
 CATANZARO 524.
 CAVALLI 118, 503.
 CAVATORTI 412, 492, 546.
 CAVINA 437, 438, 538.
 CAWADIAS und SOURDEL 116, 503.
 CECCA 57, 494.
 CECIL 573, 664.
 CEELLEN 124, 342, 344, 353, 357, 361, 363, 364, 367, 426, 503, 524, 530, 538, 792, 807, 800.
 CEELLEN und RABINOWITSCH 800, 807.
 CEELLEN, W. 1081.
 CEMACH 431, 538.
 CENI 64, 92, 494, 499.
 CENI und BESTA 662.
 CENTANNI 354, 528, 926, 950.
 CERLETTI und PERUSINI 449, 452, 475, 483, 538.
 CERNIGLIA 59, 494.
 CERWENZOW 1081.
 CEVIDALLI 992.
 CEVIDALLI-FUSARI 599.
 CHAGAS 124, 439.
 CHAITAN 487, 538.
 CHALATOW 997.
 CHALIER 41, 488.
 CHAMBERS 118, 287, 288, 294, 297, 503, 512.
 CHAMISSE, v. 80, 334, 336, 343, 512, 524.
 CHAMPION und ALDRIDGE 219, 220, 512.
 CHAMPY 51, 494.
 CHANTEMESSE 234, 512.
 CHANTEMESSE-MARIE 552, 553, 662.
 CHAPMAN 353, 524.

- CHARCOT 403, 407, 530.
 CHATIN 441, 538.
 CHAUFFARD 1050.
 CHAUFFARD und GRIGANT 998.
 CHAVANNAZ und NADEL 289, 291, 512.
 CHAVIER 137, 503.
 CHÉNU und MOREL 573, 662.
 CHEVALLIER 512, 514.
 CHEVASSU 489, 1088.
 CHIARI 489, 503, 780, 785, 788, 807, 862, 887, 939, 972, 980, 990, 1074, 1075, 1087.
 CHIFOLIAU 304.
 CHIFOLIAU und MASSON 512.
 CHRIST 729, 737, 754.
 CHRISTELLER 633, 792, 793, 807, 828, 939, 981.
 CHRISTENS 582, 662.
 CHRISTIANI 146, 584, 593.
 CHRISTIANI-FERRARI 593, 594.
 CHRISTOMANOS 1009.
 CHRUSTALEW 388, 389, 390, 391, 530.
 CHUMA 997.
 CHVOSTEK 384, 387, 393, 394, 395, 398, 399, 400, 403, 407, 408, 409, 424, 425, 530, 538, 605, 606, 616, 645, 797, 1072.
 CHVOSTEK, jun. 584, 662.
 CIACCIO 570, 571, 1086.
 CIMORONI 354, 524, 585, 593, 662, 866, 926, 939.
 CIONINI 684, 754, 939.
 CIUFFINI 394, 530.
 CIVALLERI 551, 552, 662, 823, 939.
 CLAIRMONT 131, 133, 342, 503, 524.
 CLARK 662.
 CLARKE 605, 662.
 CLARKE, BRUCE 136, 503.
 CLAUDE 49, 726, 737, 744, 757.
 CLAUDE und BLANCHETIÈRE 494.
 CLAUDE und GOUGEROT 94, 133, 499, 503, 713, 907, 939.
 CLAUDE und ROUILLARD 348, 524.
 CLAUDE und SCHMIERGELD 91, 499, 512, 618, 662.
 CLAUDE und SOURDEL 93, 499.
 CLAUS 939.
 CLEMENTE 703, 704, 754.
 CLERC 24, 86, 87, 170, 171, 177, 411, 412, 480, 489, 499, 509, 538, 939.
 CLÉRET 531.
 CLÉRET und GLEY 662.
 CLIVIO 297, 302, 512.
 CLUNET 371, 375, 508, 527, 535, 559, 576, 578, 617, 676.
 CLUNET et JONESCU 939.
 COATS 241 ff., 512, 737, 738, 754, 888, 919, 947.
 COBB 662.
 COFFEN 133, 503.
 COHEN 939.
 COHN 512, 614, 1024, 1033, 1055, 1057, 1058, 1076.
 COHN, E. 863, 939.
 COHN, H. 807.
 COHN, M. 662.
 COHNHEIM 126, 241, 242, 246 ff., 247, 248 ff., 280, 292, 503, 512.
 COINDET 441, 538.
 COLLER 414, 538.
 COLLET 503.
 COLLIER 1087.
 COLLIP 662.
 COLLIP und CLARK 662.
 COLLIP, CLARK und SCOTT 662.
 COLTELONI 489.
 COMTE 356, 357, 388, 422, 524, 530, 538, 923, 924, 925, 927, 939.
 COENEN 394, 530, 596, 939, 978, 1075.
 CONRADI 978.
 CONRADI, E. 1075.
 CONSTANTINESCU 497.
 COOK 1087.
 COOKE 652, 662.
 COOMBS, HELEN 1077.
 COOPER, ASTLEY 770, 807.
 CORDIER 607, 613, 662.
 CORDS 392, 530.
 CORDUA 73, 494.
 CORNELL 723, 754.
 CORNER 132, 503.
 CORNIL 261, 272, 275, 276, 278, 501, 512.
 CORNIL und RANVIER 126, 503.
 CORNIL und SCHWARZ 489.
 CORNIOLEY 295, 512.
 CORONEDI 402, 530, 662.
 COSTA, DA 22, 410, 430, 489, 499, 530, 538, 1019, 1087.
 COSTA, A. DA 1077.
 COSTANTINI 693.
 COSTANTINO 754.
 COTONI 571, 577, 620, 662.
 COTRONEI 51, 494.
 COUCHET 768, 808.
 COULAUD 56, 73, 91, 360, 362, 430, 494, 499, 503, 524, 538.
 COULON, DE 12, 89, 453, 456, 457, 459, 460, 480, 499, 538, 833, 924, 940.
 COULON, DE und GEZOWA 453, 454, 455.
 COURCOUX 518.
 COURRIER 69, 494, 530, 797, 807.
 COURTIS und GAUDIER 512.
 COURVOISIER 464, 538, 1087.
 COWDRY 489.
 COX und GLOAN 888, 939.
 CRAMER 72, 136, 137, 241 ff., 494, 503, 512, 1015.
 CRAMER und KRAUSE 402, 530.
 CREITE 129, 503.
 CREUTZFELDT 683, 745, 892, 939, 940, 947.
 CREUTZFELDT und KOCH 940, 1080.
 CREUZFELDT 527.
 CRIGNIR, DE 274.
 CREYX und RAGOT 1083.
 CRIGNIS, DE 512.
 CRILE, G. W. 1081.
 CRISAFI 110, 113, 503.
 CRISAFULLI 32, 489.
 CRISPINO 70, 111, 113, 494, 503.
 CRISTEA 702, 704.
 CRISTEA, GRIGORIN 754.
 CRISTIANI 107, 142, 144, 145, 148, 507, 548, 556, 560, 577, 662.
 CRISTIANI und FERRARI 662.
 CRISTIANI und KOCHER 147.
 CRISTIANI und KUMMER 145, 507.
 CRISTIANI und TERESCHKOWITSCH 145.
 CROHN 1033.
 CROHN, W. 1083.
 CRONE 241 ff., 242 ff., 247 ff., 276, 278, 512.
 CROSSLLEY 431, 536.
 CROTTI, A. 487, 512.
 CROVER-ZOLL 596.
 CROWE 917.
 CROWE, CUSHING und HOMANS 940.
 CROWTHER 338, 512.
 CRUCHET 356, 359, 527, 559, 922, 947.
 CRUCSHANK 654.
 CRUCSHANK 662.
 CSILLAG 115, 503.
 CURLING 75.
 CURSCHMANN 342, 343, 363, 524, 653, 662.
 CURSCHMANN und HINZ 342.
 CUSHING 898, 916, 917, 940, 941.
 CUSHING und HOMANS 917.
 CUSHING und JAKOBSON 917.
 CUTORE 695, 697, 754.
 CYBULSKI, v. 652, 653, 662, 991.
 CYON, v. 18, 52, 425, 489, 494, 538, 754.
 CZERNY 512, 792, 1074.
 Dacosta 1070.
 DAGNAN-BOUVERET 698, 758.
 DALLA VEDOVA 489.
 DALEMAGNE 896, 940.
 DALTON v. 1041.

- DALY 701, 731, 737, 754.
 DAM, VAN 1017, 1050, 1084, 1085.
 DAM, VAN und SCHMIDT 1038.
 DAMEROW 538.
 DAMMANN 524.
 DANA 723, 737, 751.
 DANA, BERKELEY, GODDARD, CORNELL 754.
 DANCE 605.
 DANDY 704.
 DANDY und GOETSCH 814.
 DANDY, WALTER und GOETSCH 940.
 DANDY, W. E. 751, 754.
 DANIELSEN 596, 662.
 DANIELSEN und LANDOIS 555, 593, 662.
 DANISCH 553, 554, 564, 566, 567, 568, 569, 571, 573, 574, 576, 599, 600, 602, 604, 605, 626, 635, 636, 638, 662.
 DANYAU 149, 509.
 DARDEL 503.
 DARKSCHEWITSCH 685, 755.
 DASTRE 916, 940.
 DAVIDOFF 938.
 DAVIDSOHN 177, 216, 297, 302, 418, 431, 512, 538, 671, 1055, 1086.
 DAVIS 136, 503.
 DAWIDOWSKI 864, 940.
 DÉBRÉT 804, 809.
 DEFABRIS 1046.
 DEGENER 354, 524.
 DEGLOS 1030.
 DEGLOS, E. 1083.
 DEIST 539.
 DELAGENIÈRE 489.
 DELATER 852, 910, 911, 947.
 DELATER und WORMS 856.
 DELBET, HERRENSCHMIDT und BEAUVY 1081.
 DELHOUGNE 48, 49, 53, 110, 349, 498, 506, 528.
 DELION 604, 661.
 DELITALA 590, 591, 662.
 DELIUS 396, 397, 530.
 DELIUS und v. HABERER 397.
 DELORE 275, 285, 512.
 DELORE und ALAMARTINE 118, 121, 275, 503, 512, 662.
 DELORE und OURMANOW 285.
 DEMEL 61, 767.
 DEMEL, JATROU und WALLNER 494.
 DEMME 14, 83, 133, 134, 137, 149, 150, 154, 275, 279, 320, 323, 330, 338, 421, 452, 471, 488, 489, 499, 503, 509, 512, 513, 539, 782, 783, 807.
 DEMOLE 940, 1022, 1081.
 DENIS und TALBOT 663.
 DENK u. HOFER 320, 321, 513.
 DENK und WINKELBAUER 321, 513.
 DENTLER 309, 310, 314, 513.
 DERCUM 92, 345.
 DERCUM und ELLIS 92, 499, 934, 940.
 DERCUM und Mc CARTHY 933, 940.
 DÉRÉVICI 491.
 DESCARTES 698, 755.
 DETRIEUX 234, 513.
 DEUCHER 71, 494, 1020, 1021, 1023, 1028.
 DEUCHER und ASCHOFF 1023.
 DEUCHER, G. 1081.
 DEUSCH 53, 366, 494, 524.
 DEVELEY 46, 489.
 DEWITZKI 956, 992, 1077.
 DEWITZKI und TAMMAN 993.
 DEXLER 449, 539.
 DIALTI 489.
 DIAMANTOPOULOS 423, 486, 539.
 DIAMARRE, V. 1086.
 DICKMANN 1054.
 DIDE 83, 84, 90, 91, 122, 501, 505.
 DIDIER 130, 503.
 DIECKMANN 821, 940.
 DIECKMANN und HIRSCHFELD 1051.
 DIÉNOT 530.
 DIENST 612, 662.
 DIETERICH 604, 638, 663.
 DIETERLE 75, 79, 80, 346, 348, 349, 350, 356, 359, 366, 432, 433, 435, 436, 444, 469, 478, 481, 484, 499, 524, 539, 559, 768, 807, 922, 940.
 DIETERLE, HIRSCHFELD und KLINGER 539.
 DIETERLE und ZUCKERMANN 82.
 DIETHELM 317, 330, 513.
 DIETRICH 402, 530, 570, 571, 603, 624, 818, 964, 977, 979, 980, 1020, 1021, 1022, 1027, 1028, 1029, 1054.
 DIETRICH, A. 1075, 1080, 1081.
 DIETRICH, A. und KAUFMANN 1081.
 DIETRICH, A. und KLEEBERG 1077.
 DIETRICH-LINSER 1038.
 DIETRICH-ROSENFELD 990.
 DILLER 613, 675.
 DIMITROWA 684, 687, 688, 693, 735, 755.
 DINKLER 392, 397, 398, 402, 530.
 DITTRICH 330, 513.
 DIVIAK und WAGNER v. JAUREGG 539, 450, 452, 471, 475, 487.
 DIXON 700.
 DIOXN and HALLIBURTON 755.
 DOBBERTIN 1037, 1084.
 DOBROMYSLOFF 1087.
 DOCK 801, 807.
 DOGIEL, A. 1086.
 DOGIEL, A. S. 1073.
 DOLEGA 346, 469, 499, 524, 539, 923, 940.
 DOLEGA und PALTAUF 83.
 DOLÉRIS 289, 513.
 DOMAGK 888, 919, 940.
 DOMANIG 940.
 DOMARUS 1028.
 DOMARUS, A. v. 1082.
 DONAGGIO 645, 679.
 DONATH und LAMPL 93, 499.
 DONATI 256, 257, 513.
 DORN 333, 513.
 DORNER 311, 312, 313, 314, 513.
 DOERNER 977, 1075.
 DOERREKKER 345, 524.
 DOSTOJEWSKI 940.
 DOUBLER (s. a. H'DOUBLER) 160, 442, 482.
 DOUGLAS (s. a. DUGLAS) 68, 494.
 DOYON 663.
 DOYON und JOUTY 559, 582, 663.
 DOYON und KAREFF 559, 663.
 DRAGSTEDT 585, 652, 656, 663.
 DRAGSTEDT, PHILLIP und SUDAN 663.
 DROBNICK 145, 507.
 DRUMMOND 397, 530.
 DRÜNER 663.
 DUBOE 513.
 DUBOIS 107, 108, 366, 500, 524, 530, 784, 1015.
 DUBOIS, M. 1080.
 DUCHESNEAU 893.
 DUBS 82, 234, 500, 513, 559, 663.
 DUEIBROWSKY 1086.
 DUFFIN 729, 755.
 DUFFY 74, 494.
 DUGLAS (s. a. DOUGLAS) 1087.
 DUHEM 600, 602, 670.
 DUMAS 401, 410, 430, 503, 539.
 DUMITRESCO 673.
 DUMOGIER 662.
 DUMONT 939.
 DUNET 240, 247 ff., 252, 261, 276, 279, 280, 283, 289, 307, 511.
 DUNGER 114, 503.
 DUNIN KARWICKA 818, 844, 940.
 DURANTE 177, 397, 503, 536, 782, 807.
 DÜRCK 769, 792, 807, 1078.
 DÜRCKS 1007.
 DURDUFI 494.
 DURDUFI und PRUSS 62.
 DURHAM 42, 489.

- DURR 513.
 DURST 984.
 DÜRST 1076.
 DUSTIN und ZUNZ 15, 56, 494.
 DUTOIT 503.
 DÜTTMANN 234, 513.
 DUTTON-STEELE 1009.
 DUVAL 371, 535.
 DWORNITSCHENKO 764, 807.
 DZIEMBOWSKI 940.
- EBBECKE, N. 993, 1077.
 EBBELL 437, 539.
 EBERLE 786, 807.
 EBERLE und RIBBERT 786.
 EBERTH 308, 513, 784, 1022.
 EBERTH, v. 807.
 EBERTH, C. J. 1073.
 EBNER, v. 22, 37, 489, 549, 553, 557, 663, 764, 807.
 EBSTEIN 397, 530.
 ECKARD 921.
 ECKERT 611, 663.
 ECONOMO 647.
 EDELMANN 93, 94, 500.
 EDELMANN, A. 1079.
 EDEN 597, 663.
 EDINGER 685, 755, 819, 940.
 EDMUNDS 155, 358, 371, 509, 524, 530, 577, 581, 584, 586, 599, 640, 646, 663.
 EGER 397, 400, 530.
 EGGELING 1074.
 EGGENBERGER 441, 443, 539.
 EGGSTEIN 674.
 EGUCHI 85, 374, 500, 531.
 EHLER 219, 513.
 EHLERS 14, 82, 311, 312, 313, 489, 500, 513.
 EHRHARD 240.
 EHRHARDT 137, 259, 261, 266, 268, 272, 275, 276, 277, 280, 287, 288, 289, 292, 295, 296, 304, 307, 371, 503, 513, 530.
 EHRICH 108, 397, 489, 530.
 EHRLE 513.
 EHRlich 399.
 EHRMANN 1012, 1072.
 EICHHORST 524, 539, 839, 850, 852, 940.
 EICHLER 940.
 EIGER, v. 52, 57, 370, 393, 494, 530.
 EISELSBERG, v. 95, 96, 138, 145, 147, 232, 236, 240, 241, 242, 268, 274, 276, 278, 322, 325, 338, 342, 349, 353, 362, 365, 427, 443, 488, 500, 507, 513, 524, 539, 586, 592, 593, 594, 596, 597, 641, 663.
 EISELBERG, v. und BIEDL 349.
 EISELSBERG, v. und DAVIDSON 216.
- EISELSBERG, v. und SCHILDER 664, 701, 741, 768, 769, 807, 813, 816, 818, 819, 820, 822, 823, 827, 829, 835, 836, 843, 844, 845, 848, 869, 870, 872, 873, 874, 876, 880, 881, 882 ff., 884, 885, 886 ff., 890, 894 ff., 897, 899, 900, 903, 910, 911, 913, 915, 920, 921, 936, 940, 941, 1074.
 EISENLOHR 940.
 EISENSTEDT 804, 807.
 ELFER und KAPPEL 663.
 ELIAS 655.
 ELIAS und SPIEGEL 655, 663.
 ELKES 7, 9, 10, 11, 12, 21, 109, 489.
 ELLENBERGER 962.
 ELLINGSON, BELL und HANSON 663.
 ELLIOT 995.
 ELLIOT und DEVITZKI 956.
 ELLIOT und TUCKETT 1077.
 ELLIS 92, 499, 934, 940.
 ELSÄSSER 623, 1005, 1030, 1031.
 ELSÄSSER, O. 1083.
 ELSCHNIG 513.
 ELTESTER und SCHRÖDER 940.
 EMBDEN 663.
 EMMERICH 259, 273, 274, 513, 1077.
 ENDER, v. 20.
 ENDERLEIN 513.
 ENDERLEN 142, 143, 145, 146, 365, 507, 513, 539, 593, 594, 663.
 ENDERLEN und BORST 145.
 ENGEL 366, 523, 567, 569, 576, 663, 940.
 ENGEL und REIMERS 135, 503.
 ENGELAND 646.
 ENGELHORN 58, 59, 60, 61, 494.
 ENRIQUEZ 529.
 EPPINGER 52, 88, 103, 279, 320, 345, 364, 367, 500, 513, 524, 996, 1014, 1084.
 EPPINGER und FALTA 642, 1015.
 EPPINGER, FALTA und RUDINGER 494, 524, 643, 644, 663, 1080.
 EPPINGER, FALTA, RUDINGER und KAHN 645.
 EPPINRGE und HOFER 364, 524.
 ERB 648, 1012.
 ERBELL 437.
 ERDHEIM 23, 24, 37, 79, 80, 81, 82, 85, 99, 184, 190, 213, 283, 334, 346, 359, 371, 374, 489, 500, 530, 549, 551, 552, 553, 556, 559, 560, 561, 563, 565, 567, 569, 570, 573, 574, 575, 576, 578, 579, 580, 582, 583, 584, 586, 587, 588, 589, 592, 593, 595, 596, 599, 603, 604, 607, 608, 609, 611, 612, 613, 614, 617, 618, 619, 621, 622, 624, 625, 627, 628, 629, 635, 636, 637, 663.
- ERDHEIM und STUMME 356, 388, 524, 530, 819, 940.
 ERDHEIM und TOYOSAKI 588.
 ERDHEIM und ZUCKERMANN 82.
 ERDHEIM, J. 513.
 ERDHEIM, S. 39, 40, 41, 42, 513.
 ERDTMANN, O. 804, 807.
 EREMA 137, 503.
 ERKER 123, 503.
 ERNI 1000.
 ERNST 26, 35, 207, 210, 489, 513, 1074.
 ESCHERICH 605, 611, 614, 647, 664.
 ESMONET 23, 491.
 ESSER 365, 366, 524, 1040, 1085.
 ESTES 664.
 ESTES und CECIL 573, 664.
 ESTOR 504.
 ETIENNE und RÉMY 392, 530.
 EULENBURG 400, 403, 530.
 EULENBURG und GUTTMANN 397, 531.
 EULENBURG und MARFELS 460, 462, 467, 539.
 EVANS 555, 667.
 EWALD 118, 141, 233, 308, 319, 430, 431, 436, 437, 488, 507, 513, 539.
 EWALD und FINKENBEINER 478.
 EWALD, K. 113.
 EWALD, O. 513.
 EWING 377, 382, 385, 513, 531.
 EXNER 604, 664.
 EXNER und BOESE 702, 704, 755.
 EYSSELT, v. 487.
 EYSTER 700.
- FABRE und THÉVENOT 153, 317, 509, 513.
 FABRIS 241, 242 ff., 513.
 FABRIS, DE 1085.
 FABYAN 78, 80, 346, 348, 354, 356, 359, 501, 526, 922, 923, 945.
 FAHR 124, 342, 361, 395, 396, 426, 503, 524, 531, 539, 664, 738, 807, 837, 857, 882, 905, 940, 988.
 FAHR und HÜBSCHMANN 989.

- FAHR und KOOPMANN 567.
 FAHR und KUHLE 426, 531,
 539, 792, 807.
 FAHR und REICHE 988, 1006,
 1009.
 FAHR, TH. 1080.
 FAHR, TH. und REICHE 1076,
 1078.
 FAILLE, BAART DE LA 888,
 938.
 FAIVRE 685, 755.
 FALK 675.
 FALK-SCHMINCKE 1046.
 FALKSON 737, 738, 755.
 FALTA 58, 93, 344, 364, 366,
 367, 370, 394, 488, 494,
 500, 524, 642, 643, 644,
 663, 664, 713, 837, 890,
 897, 898, 904, 907, 908,
 909, 912, 916, 921, 924,
 933, 940, 995, 996, 1014,
 1015, 1072, 1080, 1084.
 FALTA und BERTELLI 57, 363,
 365, 494, 524.
 FALTA, EPPINGER und RU-
 DINGER 364, 1084.
 FALTA und KAHN 645, 664.
 FALTA, NEWBURGH u. NOBEL
 531.
 FALTA und RUDINGER 57, 664,
 1014.
 FALTA, W. 755.
 FANO und ZANDA 140, 507,
 645, 664.
 FARNER 35, 36, 108, 371, 377,
 390, 392, 489, 531.
 FARNER und HAEMIG 378.
 FARNER und KLINGER 55, 413,
 434, 494, 539, 560, 561,
 562, 582, 583, 584, 588,
 593, 641, 653, 664.
 FARNÈS, ROZABEL 916, 948.
 FARRANT 55, 57, 111, 387, 389,
 393, 396, 399, 400, 401,
 402, 405, 430, 494, 503,
 531, 539.
 FASSIN 494.
 FASSIN und MARBÉ 53.
 FATTIN 300.
 FAUSER und HEDDÄUS 92, 500,
 868, 934, 940.
 FAVARO, G. 755.
 FAVRE 489.
 FAVRE und SAVY 136, 503.
 FAVRE und TOURNEUX 489.
 FEDERICE, F. 1082.
 FEE 1089.
 FEER 426, 539.
 FEILCHENFELD 729, 737, 755.
 FEIN 745, 755.
 FEINMANN 339, 513.
 FELDMANN 513.
 FELICINE 962.
 FELLEBERG, v. 442, 446, 539.
 FELLEBERG, v. und GEILIN-
 GER 447.
- FELLNER 494.
 FELLNER 61.
 FELLNER, O. 701.
 FELSENSTEIN 193, 513.
 FEMMER 513.
 FENGER 48, 491, 755.
 FERETTI 507.
 FERGUSON 513, 552, 675, 962.
 FERRANT 138.
 FERRARA 539.
 FERRARI 593, 594, 662, 664.
 FERREIRA DE MIRA 582, 659.
 FERRER 137, 503.
 FERRUS 466, 539.
 FERULANO 1080.
 FEURER 241, 242 ff., 513.
 FEX, J. 997, 998, 1077.
 FIBIGER 1018, 1080.
 FICHERA 866, 940.
 FIGENSCHAU 1009.
 FIGENSCHAU und BERNER
 1009, 1078.
 FIGENSCHAU und WERNER
 1085.
 FILEHNE 397, 531.
 FILLIÉ 273, 513.
 FINDLAY 582, 583, 584, 585,
 593, 642, 645, 646, 647,
 648, 674.
 FINDLAY und SHARPE 646,
 664.
 FINDLAY-WATSON 650.
 FINKBEINER 347, 350, 449,
 450, 452, 448, 471, 472,
 473, 475, 478, 482, 483,
 484, 485, 486, 524, 539.
 FINKELNBURG 724, 737, 755.
 FINKELSTEIN 610, 653.
 FINNEY 702, 758.
 FINSTERER 978, 1075.
 FIORI 513.
 FIORI und UGOLINI 638.
 FIORI, L. 664.
 FIORI, P. 664.
 FISCHER 60, 485, 494, 567, 569,
 570, 664, 807, 890, 913,
 948, 993, 995, 1045, 1065,
 1077, 1087.
 FISCHER und SCHWARZ 248 ff.,
 513.
 FISCHER, v. 1085.
 FISCHER, A. v. 1044.
 FISCHER, B. 580, 878, 891, 892,
 894, 895, 911, 913, 940,
 941, 985, 1012, 1015, 1080,
 1085, 1087.
 FISCHER, H. 539.
 FISCHER, OLGA v. 340.
 FISCHER, W. 402, 531.
 FISCHL 1062.
 FLACK 52, 57, 62, 409, 493,
 529.
 FLATAU und KÖLICHEN 241 ff.,
 513.
 FLECKSEDER 888, 910, 919,
 921, 941.
- FLEISCHER und PENZOLDT
 1002.
 FLEISCHMANN 588, 623, 664.
 FLEMMING 1024.
 FLESC 693, 755.
 FLESC und WINTERNITZ 309,
 310, 312, 313, 513.
 FLETCHER-BEACH 75, 500.
 FLETSCHER 965.
 FLINKER 482, 539.
 FLINKER und TAUSSIG 483.
 FLINT 29, 489, 664.
 FLINT, J. M. 1073.
 FLORENCE 520.
 FLÖRKEN und FRITZSCHE 664.
 FOÀ 702, 704, 1010, 1012,
 1033, 1080.
 FOÀ, C. 755.
 FOÀ, P. 1078.
 FODÉRÉ 448, 483, 539.
 FÖLDER 524, 531.
 FOLIN 664, 992.
 FONTO 464, 539.
 FORDYCE 67, 494.
 FORGES 1084.
 FORM 562, 650, 651, 659.
 FORMAN und REED 308, 513.
 FORMANEK 941.
 FÖRSTER 279, 289, 330, 513,
 514, 736, 755.
 FOERSTERLING 489, 1009.
 FORSTNER 804, 807.
 FORSSYTH und THOMPSON 553.
 FORSYTH 549, 551, 554, 556,
 573, 575, 576, 580, 664.
 FOSSATI 615, 664.
 Fournier und OLIVIER 397,
 531.
 FRANCHINI 330, 514.
 FRANCK 539.
 FRANK 92, 500, 623, 645, 647,
 648, 649, 650, 664, 654,
 656, 737, 738, 741, 744,
 755, 756, 833, 856, 920,
 934, 941.
 FRANK und KUHN 646, 664.
 FRANK und MORSE 934.
 FRANK, MÜNZER und POLLAK
 868.
 FRANK, NOTHMANN und GUTT-
 MANN 664.
 FRANK-STERN-NOTHMANN
 647, 648, 650, 664.
 FRANK, M. 737, 755, 941.
 FRANKE 397, 531.
 FRAENKEL 405, 503, 504, 514,
 690, 981, 991, 992, 993,
 1012, 1026, 1028, 1075,
 1080.
 FRAENKEL-WELCH 234, 235.
 FRAENKEL, A. 531.
 FRAENKEL, B. 489.
 FRAENKEL, E. 126, 127, 129,
 132, 136, 292, 319, 377, 531,
 664, 905, 941, 1075, 1082.
 FRÄNKEL, EUGEN 612, 628.

- FRÄNKEL, L. 700, 755.
 FRÄNKEL, S. und ALLERS 1077.
 FRANKENBERGER 514.
 FRANKENTHAL 852, 856, 941.
 FRANKL-HOCHWART, v. 737, 741, 742, 755.
 FRATTEN 297.
 FRATTIN 301, 514.
 FREDET und CHEVASSU 489.
 FREER 331, 514.
 FREUEMANN 978, 1075.
 FREUDENBERG 660, 661, 645.
 FREUDENBERG und GYÖRGY 604, 654, 655, 656.
 FREUND 59, 443, 539, 612, 664.
 FREUND-REDLICH 639.
 FREUND, H. W. 494.
 FREUND, W. A. 890, 941.
 FREY 489, 539.
 FREYER 990.
 FRIAS 664.
 FRIEDENTHAL 405, 533.
 FRIEDLAND 269, 514, 1074.
 FRIEDLEBEN 768, 772, 783, 807.
 FRIEDMANN 1015.
 FRIEDMANN und MAASS 941.
 FRIEDREICH 509, 514, 709, 729, 737, 755.
 FRIEDREICH und BOUCHER 149.
 FRIEDRICH 1087.
 FRISCH 850, 941.
 FRITZ 530.
 FRITZSCHE 313, 514, 664.
 FROBOESE 847, 860, 941.
 FRÖHLICH 740, 903, 911, 912, 941.
 FROIN (s. a. FROUIN) 896, 950.
 FROMM 664.
 FROMME 888, 941.
 FROMMER 583, 584, 664.
 FRÖSCHEL 476, 539.
 FROUIN (s. a. FROIN) 652, 653, 664.
 FRUGONI 1063.
 FRUGONI und GRIXONI 430, 540.
 FRÜHNSHOLZ und JEANDELIZE 665.
 FUCHS 616, 646, 647, 649, 665.
 FUCHS-POLLAK 649.
 FUCHS, B. 813.
 FÜHNER 646, 665.
 FUHR 140, 507.
 FUJII, J. 784, 807, 1078.
 FUKUO 719, 729, 737, 738, 744, 745, 755.
 FUKUSHI und EGUCHI 85, 374, 500, 531.
 FULCI 522, 788, 789, 807.
 FULCI und GIANNUZI 665, 638.
 FULTON 51, 494, 642, 665.
 FUNK und DOUGLAS 68, 494.
 FUNKE 619, 669, 1087.
 FUNKENSTEIN 289, 291, 292, 295, 514.
 FUNKQUIST 687, 755.
 FÜRER 276, 278, 514.
 FURNIWALL, PERCY 489.
 FURNO 1028.
 FURNO, A. 1082.
 FÜRST 445, 504, 540.
 FURUTA 1026, 1075.
 FURUTA und CHRISTELLER 981.
 FURUTA, CH. 1079.
 FURUTA, SH. 1082.
 FURUYA 53, 61, 345, 365, 494, 524, 525.
 FUSARI 81, 92, 500, 501, 549, 552, 553, 558, 599, 665.
 GADE 1041.
 GALEOTTI 34, 70, 71, 489, 494, 567, 688, 755.
 GALEOTTI und Bozzi 23.
 GALI 234, 235, 514.
 GALISCH 79, 337, 500, 514.
 GALISCH und STAELIN 336.
 GALLAIS, ALFRED 1080.
 GALLI-VALERIO 440, 540.
 GALOTTI und VILLA SANTA 986.
 GAMBLE, ROSS und TISDALL 653, 665.
 GANDY 500.
 GANFINI 553.
 GARFUNKEL 832, 865, 941.
 GARIBALDI 665.
 GARNIER 8, 35, 69, 70, 90, 91, 100, 110, 111, 112, 113, 122, 126, 130, 131, 489, 492, 494, 497, 501, 504, 505, 665.
 GARRÉ 387, 388, 531, 665.
 GARRÉ-KRABELL 596.
 GARROD 709, 755.
 GATTI 287, 293, 514.
 GAUCHER 868.
 GAUDERER 737, 738, 741, 755.
 GAUDIER 512.
 GAUDIER und CHEVALLIER 514.
 GAUPP 681, 755.
 GAUTIER 525, 540, 887, 888, 895, 941.
 GAUTIER und KUMMER 145, 507.
 GAUTIER, R. 941.
 GAYET 514.
 GAYLORD 67.
 GAYLORD und MARSH 69, 308, 434, 438, 439, 443, 494, 514, 540.
 GAZZI 665.
 GEBELE 387, 389, 396, 504, 531.
 GEGENBAUR 14, 489.
 GEIGEL 397, 398, 531.
 GELLINGER 447.
 GEIS 555, 665.
 GEISBÖCK 852.
 GELLÉ 511.
 GELLER 1047, 1085.
 GELIN 392, 531.
 GENERALI 549, 553, 579, 582, 583, 593, 597, 640, 641, 679.
 GEORGIWSKY, v. 69, 494.
 GEORGOPULOS 643, 665.
 GERARD 968.
 GERBER 504.
 GEREST 804, 805, 808.
 GERGENS und BAUMANN 646, 665.
 GERINGER 1082.
 GERLACH 284, 1037.
 GERLACH, W. 804, 807.
 GERSTENBERGER 667.
 GERSTMANN 527.
 GETTIN 796, 807.
 GETZOWA 2, 31, 33, 44, 80, 81, 173, 191, 192, 193, 240, 252, 281, 282, 336, 421, 453, 454, 455, 457, 458, 480, 489, 500, 509, 514, 540, 553, 557, 561, 563, 564, 565, 566, 568, 573, 574, 575, 600, 637, 665, 760, 769, 807, 1059, 1086.
 GETZOWA und HAMMAR 78.
 GETZOWA, PD. 280.
 GEUSSENHAINER 665.
 GHKA 784, 807.
 GHON und ROMAN 314, 514, 709, 755.
 GIACOMINI 51, 52, 495, 1086.
 GIANBI 665.
 GIANUZZI 638.
 GIANNUZZI 665.
 GIAVOTTO 303, 514.
 GIBSON 535.
 GIEBEL 724, 737, 738, 755.
 GIEGLER 514.
 GIEHRL 330, 514.
 GIERKE, v. 24, 241, 242 ff., 246 ff., 384, 385, 386, 395, 401, 488, 514, 531, 735, 736, 755, 797, 847, 853, 919, 941, 964, 1024, 1051, 1072, 1086.
 GIERKE, E. 1077.
 GIERKE, E., v. 1087.
 GIESON, VAN 159, 206, 207, 218, 221, 222, 1040.
 GIGON 525.
 GILBERT und CASTAIGNE 133, 401, 410, 430, 504, 531, 540.
 GILFORD 942.
 GILFORD, HASTINGS 906.
 GILMER 73.
 GINSBURG 552, 555, 665.

- GIRAUD 91, 122, 430, 500, 502, 506, 540.
 GIRAUD, G. 1080.
 GIRODE 1032, 1083.
 GITTERMANN 540.
 GIUDICI 665.
 GJESTLAND 617, 619, 665.
 GLANZMANN 51, 55, 68, 495.
 GLÄSER 887, 941.
 GLASERFELD 665.
 GLEY 50, 55, 354, 359, 360, 383, 495, 525, 531, 540, 548, 549, 556, 577, 578, 582, 597, 637, 665, 662, 916, 926, 941, 1015.
 GLEY und CLÉRÉT 531.
 GLEY und LAFAYETTE 573.
 GLEY und NICOLAS 666.
 GLEY und PHISALIX 666.
 GLEY, E. 755.
 GLEY, E. und QUINQUAND 1077.
 GLINSKI 941.
 GLUSMAN 53, 495.
 GLUZINSKI 60, 495.
 GLYNN 1084.
 GOEBEL 241, 242 ff., 514, 654, 679.
 GODDARD 723, 754.
 GÖDEL 333, 514.
 GOLD und ORATOR 7, 152, 156, 158, 160, 161, 168, 413, 416, 489, 509, 540.
 GOLDBERGER 115, 504.
 GOLDEMBERG 437.
 GOLDENBERG 540.
 GOLDMAN 666.
 GOLDMANN 131, 293, 504, 514, 654, 1075.
 GOLDNER, J. 807.
 GOLDSCHIEDER 985.
 GOLDSCHMIDT 985.
 GOLDSTEIN 83, 343, 351, 360, 488, 500, 525, 617, 673, 866, 910, 911, 913, 941, 945.
 GOLDZIEHER 91, 500, 666, 719, 724, 737, 744, 755, 842, 863, 919, 920, 941, 977, 980, 992, 996, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1019, 1024, 1026, 1027, 1029, 1047, 1053, 1072, 1079, 1082.
 GOLLWITZER 654.
 GOLLWITZER-MAIER 655, 666.
 GONTTSCHAU 1073.
 GOOCH 138.
 GOODALL 98, 500, 796, 807.
 GOODHART 397, 531.
 GOODMAN 507, 672.
 GOORMAGHTIGH 377.
 GOORMAGHTIGH 531.
 GOORMAGHTIGH 1082.
 GOORMAGHIGH und WOLFF 1028.
 GOODPASTURE 396, 402, 531.
 GORDON 755, 1033.
 GORDON und v. JAGIC 394, 531.
 GORIS 336, 489, 514.
 GOTTLIEB 531.
 GOETSCH 52, 228, 229, 230, 380, 419, 495, 514, 531, 540, 814, 917, 940.
 GOETSCH, CUSHING and JACOBSON 941.
 GOTTLIEB, K. 832, 847, 887, 894, 910, 911, 912, 915, 941.
 GOTTSCHALK 1074.
 GOTTSCHAU 953.
 GÖTZL 920.
 GÖTZL und ERDHEIM 941.
 GOUGEROT 94, 133, 499, 503, 713, 907, 939.
 GOUGEROT und GY 94, 500, 666.
 GOUGET 751, 755.
 GOURAUD 661.
 GOURFEIN-WELT 353, 525.
 GOUTY 666.
 GOWERS 721, 724, 755.
 GOYANES 436, 540.
 GOYET 234, 520.
 GOZZI 591, 638, 641, 672.
 GRAAG, DE 241 ff., 242, 514.
 GRAFE, R. 1077.
 GRÄFF 24.
 GRAFF, v. 59, 60, 61, 317, 444, 495, 514, 540.
 GRAFF, v. und NOVAK 390, 391, 495, 531.
 GRAHAM 229, 230, 417, 514, 540.
 GRAHAM und ABELIN 229.
 GRAHL 726.
 GRANDHOMME 803, 807.
 GRANGE 437, 540.
 GRANT 666.
 GRANT und GOLDMAN 654, 666.
 GRÄPER, L. 773, 807.
 GRÄPER und MARCHAND 760.
 GRASSER 435.
 GRASSET und ESTOR 504.
 GRASSI 434, 439, 540.
 GRASSI und KLINGER 439.
 GRASSI und MUNARON 437, 439, 440, 441, 540.
 GRAUBNER, W. 941.
 GRAUPNER 32, 392, 402, 531.
 GRAUPNER und HUISMANS 402.
 GRAWITZ 968, 1037.
 GRAWITZ, P. 1074.
 GRAY 1015.
 GRAY, JOHN A. 1080.
 GREENFIELD 371, 375, 397, 401, 531.
 GREENSFELDER und BETTMAN 339, 514.
 GREENWALD 617, 654, 655, 666.
 GREIL 1, 489, 540.
 GREMELS 996, 1001, 1077.
 GREMELS, H. 1078.
 GREPPIN 666.
 GRIFFITHS 809.
 GRIFFITHS und SCHÖNBERG 804.
 GRIGANT 998.
 GRIGORIN 701, 703, 704, 758.
 GRILICHE 673.
 GRIMMER 362, 525.
 GRINKER 941.
 GRIXONI 430, 540.
 GROEBBEL 701.
 GROEBELL und KÜHN 755.
 GRÖBLY 50, 69, 495.
 GROLL 768, 794, 807, 982, 1075.
 GRON 357, 525, 923, 941.
 GRONEMANN 1087.
 GROSCHUFF 1, 81, 489, 500, 549, 557, 558, 560, 666, 760, 769, 807, 1087.
 GROSS 583, 666, 864, 866, 892, 949.
 GROSSER 4, 489, 514, 612, 1072, 1087, 1089.
 GROSSER und ASCH 556.
 GROSSER und BETKE 604, 612, 637, 666.
 GROSSER, O. 666.
 GROSSER, P. 666.
 GROSZ 83, 498, 502, 796, 809.
 GRÖTZNER 235, 514.
 GROVES und JOLL 666.
 GRUBER 14, 43, 82, 489, 768, 769, 941.
 GRUBER, G. B. 500, 769, 770, 807.
 GRUBER, W. 770.
 GRUIÉ 514.
 GRULEE 666.
 GRULE 584.
 GRUMME 441, 531, 540.
 GRUNDLER-NAUWERCK 349, 352, 525.
 GRUNENWALD 331, 514.
 GRYNFELT 1086.
 GSCHWIND 941.
 GUDERNATSCH 51, 55, 417, 495, 531, 540, 639.
 GUDERNATSCH (s. a. GUNDERNATSCH) 767.
 GUERRINI 308, 514, 843, 941.
 GUGGENBÜHL 452, 483, 540.
 GUGGISBERG 11.
 GUHL 514.
 GUIARDT 15.
 GUIART 489.
 GUIBÉ 242 ff., 514.
 GUILLAIN et ALQUIER 933, 941.
 GUILLEBEAU 34, 101, 376, 489, 500, 531.

- GUINARD 55, 359, 493, 524, 577, 583, 661.
 GUINON 432, 526.
 GUIZETTI 573, 601, 604, 618.
 GUIZZETTI 571, 666.
 GULEKE 146, 507, 597, 643, 1032, 1083.
 GULCKE, N. 1083.
 GULL 525.
 GULLAND 762.
 GULLAND und GOODALL 98, 500.
 GULLIVER 274, 514.
 GUNCKEL, H. 1084.
 GUNCKEL-MARCHANT 990.
 GUNDERANTSCH (s. a. GUDERNATSCH) 392.
 GUNDOROW 115, 504.
 GUNN 344, 525.
 GÜNTHER 29, 87, 345, 489, 500, 504, 525, 629, 630, 633, 635, 655, 666, 962.
 GÜNTHER und HEUBNER 666.
 GÜNZLER 261, 267, 514.
 GURRIERI 495.
 GUSSENBAUER 241, 242 ff., 514.
 GUSSIO 281, 514, 644, 666.
 GUTH 241, 247 ff., 514.
 GUTHRIE 145, 507.
 GUTKNECHT 20, 25, 152, 156, 179, 181, 209, 214, 219, 224, 225, 415, 490, 509, 514, 540.
 GUTTMANN 397, 531, 654, 664, 673, 977.
 GUTZEIT 737, 741, 742, 744, 755.
 GY 94, 500, 666.
 GYORGY 606, 650, 652, 653, 654, 655, 656, 664, 666.
 GYÖRGY-VOLLMER 650, 655, 666.
 HAAS 577, 597, 667.
 HABERER, v. 234, 385, 387, 388, 390, 391, 392, 394, 396, 397, 402, 421, 514, 515, 531, 540, 796.
 HABERER, v. und HOLST 401.
 HABERER, v. und POMMER 389.
 HABERER, v. und STÖRCK 985, 986, 1076.
 HABERFELD 575, 576, 598, 600, 602, 604, 607, 609, 611, 612, 613, 616, 607, 823, 824, 825, 827, 831, 887, 941, 1074.
 HABERFELD und SCHILDER 359, 525, 561, 576, 578, 582, 583, 584, 642, 667.
 HÄBERLI 23, 24, 85, 99, 490, 500.
 HAEBERLIN 531.
 HABERMANN 476, 477, 540.
 HABERSHON 397, 531.
 HAECKEL 41, 45, 490.
 HACKER 500.
 HADDA 514.
 HADEN 591.
 HADEN, RUSSELL und ORR 667.
 HAFFTER 338, 515.
 HAGEMANN 684, 685, 755.
 HAGEN 115, 504, 531.
 HAGEN und WALKO 115.
 HAGENBACH 364, 365, 525, 580, 582, 584, 667, 919, 941.
 HAHN und THOMAS 804, 807.
 HAGENBACH und STOCCADA 349.
 HAGENBUCH 234, 235, 515.
 HAEGLER 114, 115.
 HAHNE 276, 278, 515.
 HALBAN 716, 1017, 1084.
 HALE WHITE 397, 525.
 HALLER, ALBRECHT v. 43.
 HALLIBURTON 344, 345, 525, 700, 749.
 HALPENNY 641, 667.
 HALPENNY und GUNN 344, 525.
 HALPENNY und THOMPSON 358, 525, 580, 581, 640, 667.
 HALSTED 140, 155, 359, 507, 509, 525, 582, 593, 594, 667.
 HALSTED und EVANS 555, 667.
 HALSTED und MARINE 583.
 HAMANN 273, 515.
 HAMBURGER 429, 540.
 HAMDI 1003, 1079.
 HÄMIG 36, 275, 371, 378, 388, 395, 399, 490, 531.
 HAMMA 531.
 HAMMAR 2, 4, 8, 78, 79, 80, 81, 360, 367, 385, 386, 387, 388, 404, 408, 421, 434, 490, 531, 540, 562, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 770, 773, 774, 775, 777, 779, 781, 784, 785, 786, 787, 789, 790, 791, 793, 794, 796, 797, 801, 807, 816, 942, 1073.
 HAMMAR und HART 784, 785, 798.
 HAMMAR und HELLMANN 490, 500, 525, 559, 667, 807.
 HAMMAR und HOLLMANN 942.
 HAMMAR und LAGERGÖS 807.
 HAMMAR und SCHRIDDE 421.
 HAMMAR, J. A. 1073.
 HAMMER 275, 308, 515, 540, 965.
 HAMMERICH 39, 490.
 HÄMMERLI 363, 423, 525, 540.
 HAMMERSCHLAG 476, 540.
 HAMMERSCHMIDT 596, 597, 607.
 HAMMETT 359, 360, 362, 363, 525, 562, 650, 667.
 HANAU 453, 454, 469, 540, 972, 978, 980, 984, 990, 1075.
 HANCKE 431, 540.
 HANN, v. 886, 919, 921, 942.
 HANNES 1026, 1028, 1082.
 HANSEMANN, v. 46, 331, 333, 385, 387, 392, 421, 449, 490, 531, 540, 899, 936, 942, 988, 1031, 1076, 1083.
 HANSON 562, 663, 667.
 HANZEL 515.
 HARA 161, 458, 540.
 HARA und BRANNOVACKY 417, 458.
 HARBITZ 621, 628, 661, 667.
 HARLEY 342, 351, 525.
 HARDOW, BROOKS und KAPLAN 1013.
 HARMAN 769, 807.
 HARMER 241, 242 ff., 259, 515.
 HARMS 942.
 HARNETT 575, 667.
 HARRIS 574, 599, 600, 602, 605, 619, 678.
 HART 46, 72, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 393, 405, 429, 445, 446, 490, 495, 531, 532, 540, 541, 667, 723, 724, 737, 763, 767, 768, 769, 774, 776, 778, 779, 784, 785, 791, 792, 793, 795, 796, 797, 799, 807, 1002, 1008, 1010, 1011.
 HART und BIENERT 784.
 HART und KAHN 796.
 HART und LUBARSCH 777.
 NART und RÖSSELE 796.
 HART und STEENBOCK 155, 509.
 HART, C. 755, 1079.
 HARTMANN 762, 969.
 HARTMANN, A. 766, 807.
 HARTMANN, F. A. 1077.
 HARTTUNG 1083.
 HARTWICH 573, 574, 575, 577, 600, 604, 611, 612, 613, 615, 616, 617, 623, 624, 628, 667.
 HARTWICH und DANISCH 600.
 HARTWICH und NOODT 602.
 HARAJIRO, H. 942.
 HARVEY 593, 667.
 HARVIER 566, 567, 573, 575, 576, 589, 591, 599, 600, 609, 659, 667, 1082.
 HARVIER und MOREL 561, 667.
 HASHIMOTO 57, 109, 118, 119, 121, 122, 125, 396, 495, 504, 532.
 HASKINS und GERSTENBERGER 667.
 HASSELT, VAN 735, 741, 755.

- HASTINGS GILFORD 906, 942.
HASTINGS-MURRAY 652, 654, 655.
HASTINGS, MURRAY und MURRAY jun. 667.
HATEGAN 532.
HATHAWAY 442.
HAUSCH 807.
HAUSCH und ERDTMANN 804.
HAUSMANN und GETZOWA 1059, 1086.
HAYANO 586, 667.
HAWK 660.
H'DOUBLER 418, 419, 487, 509, 539 (s. a. DOUBLER).
HECHT 966, 984, 1041, 1043, 1074, 1076.
HECKER 107, 108, 151, 509, 623, 667, 1032, 1083.
HEDAUS 92, 234, 500, 515, 868, 934, 940.
HEDENIUS 804, 807.
HEDINGER 108, 109, 125, 130, 133, 165, 170, 238, 287, 289, 295, 297, 298, 300, 301, 302, 384, 393, 414, 423, 447, 454, 483, 504, 509, 515, 532, 541, 769, 791, 796, 807, 1002, 1011, 1012, 1013, 1016, 1049, 1079, 1080, 1085, 1087.
HEDINGER und ASCHOFF 771.
HEDINGER und MATTI 421.
HEDINGER und v. WERDT 205.
HÉDON, E. und GIRAUD 1080.
HEGAR 132, 504.
HEIDE, VAN DER 745, 755.
HEIDENHAIN 13, 229, 350, 490, 667, 688, 691, 815, 819, 883, 891.
HEIDENREICH 58, 60, 219, 495, 515.
HEIDKAMP 860, 938, 942.
HEIDKAMP und KURZAG 860.
HEILMANN 177, 420, 515, 541.
HEINE 97, 500.
HEINEKE 118, 119, 122, 123, 124, 125, 236, 504, 515.
HEINLEIN 515.
HEINLETH, v. 1069, 1070, 1087.
HEINRICH 63, 64, 498.
HEISE 515.
HEKMAN 745, 755.
HEKTOEN 350.
HELBING 241.
HELLENDALL 515.
HELLER 428, 541.
HELLMAN 490, 500, 525.
HELLMAN, TORSTEN 367.
HELLMANN 559, 667, 768, 794, 807.
HELLWIG 53, 161, 162, 163, 165, 167, 168, 379, 383, 387, 413, 418, 419, 509, 516, 532, 542, 798, 799, 808.
HELLWIG und NEUSCHLOSZ 495.
HELLWIG, A. 541.
HELLWIG, H. 427, 440.
HELLY, K. 1012, 1050, 1080.
HEMMETT 354.
HEMPEL, K. 730, 731, 737, 755.
HENDERSON 646, 667, 796, 807.
HENDRY 911, 942.
HENLE 14, 16, 137, 138, 490, 504, 755, 952, 992, 1073.
HENNEBERG 2, 490.
HENNIC 807.
HENNIC u. MÜNCHMAYER 803.
HENNING 1032.
HENROT 737.
HENSCHEN 320, 325, 515.
HEPPNER 1087.
HERB 288, 289, 312, 515.
HERDE 1049, 1050, 1085.
HERDE und THOMAS 1049.
HERING 515.
HERING, E. 1065.
HERMAN (s. a. HERRMANN) 582.
HERMAN-HARVEY 593.
HERMANN 762, 796, 807.
HERMANN und HARVEY 667.
HERMANN und VERDUN 81, 490, 559, 973.
HERMANN 1084.
HERRENSCHMIDT 279, 280, 281, 303, 515, 1081.
HERRING 355, 525, 641, 644, 667, 926, 942, 1080.
HERRMANN (s. a. HERMAN bzw. HERMANN) 391, 529.
HERRMANN und VERDUN 500, 509.
HERTOGHE 343, 430, 541.
HERTWIG 1055.
HERTZ 667.
HERWEG 1085.
HERWIG 1042.
HERXHEIMER 643, 1032, 1033, 1040, 1042, 1046, 1050, 1070, 1085.
HERXHEIMER, G. 607, 1083.
HERZFELD und KLINGER 48, 49, 52, 412, 495, 541.
HERZOG 745, 755.
HESSE 436, 515, 541.
HESSE und E. BIRCHER 437.
HESSELBERG 7, 8, 9, 10, 11, 12, 151, 152, 153, 170, 411, 490, 507, 509, 541.
HESSELBERG und ELKES 21.
HETZEL 391.
HEUBNER 610, 666, 719, 741, 755.
HEUBNER und GÜNTHER 655.
HEUDORFER 693, 1004, 1079.
HEUSER 942.
HEUSER und GOTTLIEB 910.
HEUSSER 942.
HEWITT 51, 495, 532.
HEYN 75, 82, 342, 348, 354, 356, 500, 525, 923, 942.
HEZEL 390, 395, 398, 532.
HEZEL und ASKANAZY 397.
HEZEL und GREENFIELD 397.
HICKEL 1033.
HICKEL, P. 1083.
HICKMANN 334, 515.
HIEROKLES 309, 310, 515.
HIJMANS (s. a. BERG bzw. BERGH) 735.
HIJMANS, VAN DEN BERG 741.
HIJMANS, VAN DEN BERG und VAN HASSELT 755.
HILARIO 942.
HILDEBRAND 399, 532.
HILDEBRANDT 490.
HILDITCH 643, 644, 679.
HILLER 931, 944.
HINTEREGGER 537.
HINTERSTOISSER 241, 264, 268, 273, 305, 338, 339, 423, 515.
HINTZELMANN 68, 495.
HINZ 342, 525.
HIPPEL 942.
HIRSCH 93, 437, 448, 500, 511, 525, 910, 1074.
HIRSCH und BERBERICH 847, 907, 942.
HIRSCH, A. 1077.
HIRSCHFELD (s. a. BIRCH) 539, 938, 1051, 1074.
HIRSCHFELD und KLINGER 413, 432, 433, 435, 437, 438, 442, 444, 447, 449, 541.
HIRSCHLAF 532.
HIRSCHLER 990.
HIRTZ 722, 755.
HIS 38, 39, 41, 490, 541, 762.
HIS und KLEBS 469.
HITZIG 156, 178, 509, 515, 541.
HITZIG und MICHAUD 176, 201, 202, 258, 411, 456.
HJORT, ROBINSON und TENDICK 667.
HLEB-KOSZANSKA 1071, 1072.
HLEB-KOSZANSKA, MARY 1089.
HÖBER 654.
HOCHSTETTER 681, 682, 755, 756, 810, 811, 812, 942.
HOCHWART 737, 741, 742, 755.
HOEDEMAKER 390, 532.
HOFER 320, 321, 364, 513, 524.
HOFFHEINZ 630, 632, 633, 634, 635, 667, 668.
HOFFMANN 345, 515, 525.
HOFFMANN und WURSTER 333.
HOFFMANN, J. 645.
HOFFSTÄTTER 1003.
HOFLER 436, 541.
HOFMANN 16, 491.
HOFMANN, v. 241, 259, 515.

- HOFMEISTER 360, 349, 354, 357, 359, 362, 364, 365, 469, 515, 525, 541, 549, 577, 578, 590, 591, 668, 942.
- HOFMEISTER und LEONHARDT 926.
- HOFSTÄTTER 389, 532, 749, 756.
- HOEGGSTRÖM u. BERGSTRAND 136, 504.
- HOHLBAUM 385, 532, 584, 587, 588, 598, 625, 668.
- HOHLFELDT 807.
- HOHN 1001.
- HOLDENER 141, 145, 507.
- HOLLÄNDER 1087.
- HOLLENBERG, M. S. 1078.
- HOLLIS 241 ff., 515.
- HOLLMANN 942.
- HOLMGREEN 399, 428, 532, 541.
- HOLST 133, 203, 235, 275, 374, 379, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 401, 402, 405, 408, 409, 414, 419, 420, 432, 442, 504, 509, 515, 532, 541.
- HOLZER 64, 496, 924.
- HOLZER, H. 943.
- HOLZHÄUSER 719, 741, 744, 756.
- HOLZMANN 236, 515.
- HOMANS 917, 940.
- HOMÉN 939.
- HOMÉN und WALLGREN 939.
- HOMMA 161, 229, 416, 417, 495, 515, 541.
- HOMMA und BRANOVACKY 416.
- HONEL 515.
- HONEYMAN 642, 668.
- HOENIG 842, 942.
- HÖNLINGER 501.
- HÖNNICKE 399, 427, 532, 541.
- HONSELL 234, 241, 242 ff., 515.
- HOOGENBOOM 162, 371, 413, 509, 532, 541.
- HOOK 1047, 1085.
- HOOTON 495.
- HOPF 1051, 1086.
- HOPFENGÄRTNER 397, 400, 532.
- HÖPFNER 117, 118, 504.
- HOPMANN 330, 515.
- HÖPPLI 867, 942.
- HORCICKA 490.
- HORISAWA 15.
- HORNE 30, 490.
- HORNOWSKI 567, 576, 642, 668, 942, 1002, 1016, 1086.
- HORNOWSKI, J. 1079, 1080.
- HORRAX 704, 756.
- HORRAX und BAILEY 719, 753.
- HORRAX, G. und P. BAILEY 759.
- HORSLEY 86, 87, 140, 145, 354, 365, 495, 500, 507, 525, 548, 577, 582, 668, 916, 942.
- HORSLEY und MARTINI 63.
- HORTEGA 714, 756.
- HORTEGA, RIO 685, 686, 687.
- HOSEMANN 383, 536.
- HOSKINS 51, 56, 358, 704, 807.
- HOSKINS und WHEELON 645, 668.
- HOSKINS, E. und M. 495, 525.
- HOSKINS, E. R. und HOSKINS, M. M. 756.
- HÖSSLIN, v. 724, 735, 737, 756.
- HÖSSLINGER und STRICKER 905, 942.
- HOTZ 160, 454, 458, 482, 483, 509, 541.
- HOTZ und H'DOUBLER 418.
- HOUSSEY 541, 668.
- HOWELL 729, 737, 756.
- HOWLAND 652, 669.
- HOWLAND-KRAMER 655, 668.
- HOWLAND-MARRIOT 652, 654, 668.
- HOYER 1072, 1089.
- HUBBAUER 515.
- HÜBENER 234, 515.
- HUBER 325, 515, 1083.
- HÜBSCHMANN 134, 135, 401, 501, 532, 562, 730, 744, 755, 756, 984, 987, 988, 989, 990, 1076.
- HUEBSCHMANN-FRANK 737.
- HUCHARD und LANNOIS 896, 898, 942.
- HUDSON 49, 495.
- HUECK 14, 15, 20, 148, 168, 171, 172, 176, 177, 178, 195, 203, 209, 257, 261, 265, 270, 287, 288, 420, 490, 509, 515, 541, 668, 821, 942, 961, 991, 996, 998, 999, 1000, 1012, 1035, 1073.
- HUECK und KLINE 201.
- HUECK und STAHNKE 204.
- HUECK und WACKER 997, 1077.
- HUECK, H. 509.
- HUECK, W. 1077, 1079.
- HUEL 310.
- HUFNAGEL 532.
- HUG 515.
- HUGHES 261, 263, 267, 268, 515.
- HUGUENIN 274, 308, 515, 535.
- HUISMANS 402, 532.
- HULLES 749, 754.
- HULLGREN und ANDERSEN 1086.
- HULT 281, 561, 619, 621, 668.
- HULTGREN und ANDERSON 1077.
- HUMBOLDT, A. v. 437, 541.
- HUME 504.
- HUMMEL 668.
- HUMPHRY 637, 668.
- HUN und PRUDDEN 351, 525.
- HÜNERMANN 515.
- HUNT 357, 495, 525, 923, 942.
- HUNT, R. 155, 509.
- HUNTER 668, 927, 949.
- HUNTER, W. 896, 942.
- HUNZIKER 311, 312, 313, 314, 427, 432, 441, 515, 541.
- HUNZIKER und BAYARD 441.
- HUNZIKER und PFISTER 216, 217, 516.
- HUNZINGER 443.
- HÜRLIMANN 270, 271, 518.
- HÜRTHLE 33, 34, 36, 62, 84, 490, 495, 507, 548, 668.
- HUSCHKE 16, 490.
- HUSNERT 974.
- HUSTEN 942.
- HUTCHINSON 241, 516, 668, 900, 906, 950, 1041, 1043, 1085.
- HUETER 737, 756, 771, 808, 859, 900, 942.
- HUETER, C. 738, 739, 741.
- HUTINEL, V. 1082.
- HUTINEL und TIXIER 781, 808.
- HUETWOHL 234, 515.
- HYRTL 17, 490, 760, 808.
- IGAKU 669.
- IKUTA 588, 668.
- ILLBERG 1074.
- ILLING 756.
- ILRAITH 79, 335, 336, 516.
- INGERSOLL 511.
- IMBERT 986, 1058.
- INGERMANN 887, 942.
- INGIER 993, 994.
- INGIER und SCHMORL 389, 532, 974, 1013, 1019, 1080.
- INOUYE 400, 529.
- IPHOFEN 448, 452, 453, 461, 471, 541.
- IPLAND 96, 213, 500, 516.
- IPSEN 1037.
- IPSEN, J. 1083.
- ISAAK 977.
- ISAAK, M. 1075.
- ISCOVESCO 23, 490, 495.
- ISELIN 495, 582, 584, 586, 589, 593, 594, 616, 668.
- ISENSCHMID 12, 13, 14, 21, 22, 27, 28, 30, 37, 83, 99, 101, 105, 106, 110, 159, 170, 174, 352, 411, 412, 490, 500, 504, 509, 525, 541.
- ISRAEL 896, 942, 1081.
- ISRAELSOHN 392, 532.
- IVANOFF 131, 504.
- IVERSEN 385, 532, 586, 592, 614, 668, 670.

- IWABUCHI 977, 1028, 1075.
 IWABUCHI, T. 1082.
 IWANOFF 668, 1058, 1086.
 IZAWA 703, 704, 756.
 IZUMI 525, 668.
- JABOULAY 137, 504, 516.
 JABOULAY und ALAMARTINE 516.
 JABOULAY und ROCHER 248 ff.
 JABOULAY-ROCHLER 421 ff.
 JACOBI 756.
 JACOBI-WALTHER 736.
 JACOBOWITZ 653, 668.
 JACOBSEN, J. H. 1087.
 JACOBSON 591, 653, 661, 941, 1072, 1089.
 JACOBSON, C. 668.
 JACOBY 549, 557, 577, 578, 579, 660, 668, 1087.
 JADASSOHN 345, 476, 541.
 JAFFÉ 402, 495, 529, 847, 863, 864, 905, 910, 942, 1016, 1074.
 JAFFÉ und LÖWENFELD 490, 942.
 JAFFÉ und MARINE 1001.
 JAFFÉ und STERNBERG 88, 500, 964, 1073.
 JAFFÉ und WIESBADER 765, 794, 808.
 JAFFÉ, H. 1080.
 JAFFÉ, H. L. und DAVID MARINE 1079.
 JÄGER 241 ff., 242 ff., 248, 281, 282, 284, 516, 597, 622.
 JÄGER-LUROTH 17, 490.
 JÄGER, H. 668.
 JÄGER, W. 668.
 JAGIC, v. 394, 531.
 JAKOB 904, 905, 906, 942.
 JAKOBAEUS 241 ff., 516.
 JAKOBI 749.
 JAKOBSON 917.
 JAKOBSSOHN, J. 804, 808.
 JAKOBY 354, 359, 523, 1061, 1062.
 JAKSCH, v. 756.
 JAMES 966.
 JANKOVICH 867, 890, 891, 946.
 JANNEY 654, 678, 680.
 JANOSIK, I. 1073, 1080.
 JANOWSKI 1002, 1024.
 JANSSEN 653, 668.
 JANSO 898, 939.
 JANUZEWKA und BAJALUKA 623, 668.
 JAPHA 653, 668.
 JAPITAT 511.
 JAMES 336, 516.
 JAQUET 96, 500.
 JARISCH 51, 495.
 JARISCH, A. 1077.
- JARLÖV 654, 668.
 JASCHONTOFF 1086.
 JASTRAM 423, 541.
 JATRON 61, 494, 516.
 JAUREGG, v. s. WAGNER.
 JEANDELIZE 359, 362, 573, 582, 605, 618, 665, 668.
 JEANDELIZE, LUCINE und PARISOT 525.
 JEANSELME 234, 504, 516.
 JEDLICKA 869, 887, 888, 889, 891, 898, 905, 942.
 JEGER 442, 541.
 JELIFFE 741, 753.
 JENCKEL 597, 668.
 JEPSON 653, 668.
 JESS 745, 756.
 JOANNOVICS 41, 146, 173, 490, 507, 593, 668, 1087.
 JOBLING 674.
 JOFFROY und ACHARD 397, 398, 525, 532.
 JOHAN 737, 744, 756.
 JOHANN 626, 668.
 JOHANNESSEN 436, 541.
 JOHNE 308, 516.
 JOHNSON 274, 517, 942.
 JOHNSTONE 397, 532.
 JOKL 423, 536, 699, 700, 754.
 JOLIN 49, 495.
 JOLL 596, 666.
 JOLLY 358, 499, 528, 560, 580, 679, 766.
 JONES 27, 28, 965.
 JONESCO 644, 659, 942.
 JONESCU 939, 995.
 JONSON 788, 808.
 JORDAN 685, 756.
 JORDAN und EYSTER 700.
 JORES 170, 217, 261, 264, 490, 516.
 JÖRGENSEN 611, 668.
 JOSEFSON 925, 942.
 JOSEFSON 525, 541.
 JOSEPH und MELTZER 668.
 JOSEPHY 683, 684, 685, 686, 687, 688, 711, 713, 715, 733, 752, 942.
 JOSEPHY, H. 756.
 JOSSEL 307, 516.
 JOSSELIN DE JONG 177, 309, 310, 371, 431, 509, 541.
 JOSSELIN DE JONG und HOOGONBOOM 162.
 JOSUÉ 1012, 1013.
 JOSUÉ, O. 1080.
 JOUKOWSKY 737, 756.
 JOUTY 559, 582, 663, 669.
 JOVANE 611, 669.
 JOVANE und VAGLIO 589, 669.
 JULLIEN 135, 504.
 JUNG 427, 541.
 JUNGMANN 919, 942.
 JÜRGENS 1007, 1010, 1079.
 JUST 511, 541.
 JUSTUS 47, 495, 541.
- KAABZ 490.
 KADJI 44, 45, 47, 490, 548, 669.
 KAESS 396.
 KAHLDEN 1003.
 KAHLDEN, v. 1010, 1079.
 KAHN 51, 233, 236, 495, 516, 645, 664, 796, 808, 1011, 1079.
 KAHN, R. H. 1077.
 KAIRINKSCHATIS 542.
 KAISER 669.
 KAISERLING 990, 996, 1030, 1076, 1083.
 KAISERLING und ORGLER 997.
 KAKEHI 532.
 KALBFLEISCH 234, 516.
 KAMMER 516.
 KÄMMERER 1084.
 KAMO 124, 342, 344, 357, 361, 504, 525, 669.
 KAMSLER 339, 516.
 KANAVEL 942.
 KANKELEIT 943.
 KANTHACK 490.
 KAPLAN 1013.
 KAPP 556, 669.
 KAPPEL 663.
 KAPPENBERG 437, 542.
 KAPPI 108, 423, 516, 532, 542.
 KAPSAMMER 516.
 KAPSAMMER und EHRHARDT 261.
 KARAKASCHEFF 984, 988, 1006, 1009, 1017, 1024, 1076.
 KARAKASCHEFF, K. 1079.
 KAREFF 559, 663.
 KARER 1041.
 KARLEFORS 91, 500, 868, 943.
 KARPLUS und KREIDL 916, 943.
 KARRER 75, 343, 349, 359, 499, 523.
 KARSNER 273, 517.
 KARST 516.
 KARTSCHENKO 490.
 KARWICKA 23, 490, 570, 669, 818, 844, 940.
 KARY 920, 943.
 KASHIWAMURA 35, 91, 110, 111, 122, 490, 500, 504.
 KASSOWITZ 348, 525, 610, 623, 669.
 KAST 279.
 KAESTNER 321, 516.
 KAESTCHENKO 2, 1061, 1062, 1087.
 KATO 390, 391, 401, 532.
 KATZ 769.
 KATZ, ALBERT 808.
 KATZENELLENBERGER 652.
 KATZENELLENBOGEN 652, 669.
 KATZENSTEIN 62, 63, 354, 495, 525, 926, 943.
 KAUFMANN 105, 181, 255, 268,

- 276, 278, 279, 280, 281, 323, 325, 349, 350, 475, 478, 516, 525, 669, 801, 808, 943, 990, 1027, 1028, 1053, 1069, 1072.
- KAUFMANN und NÄGELI 314.
- KAUFMANN und RUPPNER 1047, 1048, 1069, 1070, 1087.
- KAUFMANN, C. 272, 286, 287, 288, 292, 294, 295, 303, 327, 516.
- KAUFMANN, E. 293, 295, 301, 314, 488, 542, 1081.
- KAWAKITA 919, 943.
- KAWAMURA 213, 516, 997, 1019, 1020, 1082.
- KAWASHIMA 1047, 1050, 1085.
- KAWASHIMA und HERXHEIMER 1050.
- KEDZIOR und ZANIETOWSKI 397, 532.
- KEEN 1070.
- KEEN und FUNKE 619, 669.
- KEGEL 308, 516.
- KEHL 91, 122, 128, 500, 504.
- KEHRER 613, 669, 993, 995.
- KEIBEL-MALL 761, 762, 808.
- KEILMANN 429, 905, 943.
- KEITH 429, 542.
- KELLER 1084.
- KELLY 445.
- KENDALL 49, 495, 499, 641, 669.
- KENNEDY 520.
- KENT 965.
- KEPINOFF 53, 495, 496.
- KEPPELER 241 ff., 516.
- KERN 956, 958, 966, 1073.
- KERZMANN 433, 542.
- KEYSER und WALTERS 1084.
- KIDD 700, 701, 756.
- KIENBOECK 73, 102, 103, 495, 500.
- KIESELBACH 24, 142, 490.
- KIESELBACH, A. 507.
- KIGSHAWA 1073.
- KILLIAN 943.
- KIMURA 311, 312, 313, 516.
- KIND 542.
- KINNICUTT 609.
- KINNIKUTT 613.
- KINO 98, 500.
- KIRCH 94, 500.
- KIRSCHBAUM 649, 669.
- KISCH 995.
- KISCH, B. 1077.
- KISHI 364, 365, 525, 549, 579, 580, 652, 669.
- KITAIN 1055, 1086.
- KITASATO 767, 807.
- KITT 516.
- KIYOKAWA 964.
- KIYONO 769, 808, 813, 821, 822, 823, 825, 829, 830, 831, 833, 836, 838, 842, 849, 850, 852, 853, 857, 858, 869, 888, 889, 905, 910, 920, 921, 929, 943.
- KLAPPROTH 701, 722, 738, 739, 740, 743, 753, 756, 1018, 1080.
- KLAPPROTH-LÖHLEIN 737.
- KLAESS 532.
- KLAUS 516.
- KLAUS und FEINMANN 339.
- KLEBS 437, 452, 469, 474, 475, 476, 485, 542, 892, 894, 943, 968.
- KLEBS und E. BIRCHER 483.
- KLEBS und LANGHANS 452.
- KLEBERG 1077.
- KLEIN 596, 597, 669.
- KLEINWÄCHTER 390.
- KLEINWÄCHTER, L. 532.
- KLESTADT 571, 669, 943.
- KLIEN 397, 398, 532.
- KLIEN und CHVOSTEK 398.
- KLINE 201, 516.
- KLINGE 241 ff., 516.
- KLINGER 48, 49, 52, 55, 412, 413, 432, 433, 434, 435, 437, 438, 439, 442, 444, 447, 449, 494, 495, 539, 541, 542, 560, 561, 562, 582, 583, 584, 588, 593, 641, 647, 649, 651, 653, 664, 669.
- KLINGER und MONTIGEL 542.
- KLINGLER und FUCHS 647.
- KLINKOSCH 828, 943.
- KLOKOW 58.
- KLOEPEL 12, 30, 33, 86, 177, 228, 280, 281, 412, 413, 414, 490, 500, 542.
- KLOSE 7, 13, 55, 235, 314, 316, 369, 371, 372, 379, 382, 383, 385, 387, 388, 392, 490, 516, 532, 542, 760, 767, 768, 770, 772, 782, 783, 792, 796, 798, 802, 808, 1068, 1087.
- KLOSE und HELLWIG 161, 162, 387, 418, 509, 516, 532, 542, 799, 808.
- KLOSE, LAMPÉ und LIESEGANG 532.
- KLOSE und VOGT 495, 642, 669, 808.
- KLUG 1087.
- KLUNZINGER 303, 516.
- KNAUS 61, 155, 363, 392, 495, 509, 525, 532.
- KNERINGER und PRIESEL 805, 808.
- KNESCHKE 653, 669.
- KNIGHT 397.
- KNIPPING 943.
- KNY 701, 724, 737, 756.
- KOCH 386, 532, 650, 669, 840, 940, 981, 1075, 1080.
- KOCH, W. B. 591, 669.
- KOCH, W. F. 669.
- KOCHER 145, 147, 233, 234, 235, 236, 258, 273, 306, 321, 324, 325, 327, 343, 355, 393, 394, 395, 400, 406, 423, 435, 436, 437, 483, 507, 577, 596, 641, 669.
- KOCHER und BÖGEHOLD 234.
- KOCHER und KOTTMANN 464.
- KOCHER und LANGHANS 622.
- KOCHER und LANZ 145.
- KOCHER, A. 49, 50, 60, 102, 108, 229, 268, 369, 370, 371, 374, 377, 379, 381, 382, 383, 384, 385, 390, 392, 400, 417, 444, 488, 495, 516, 532, 533, 542.
- KOCHER, A. und PETTAVEL 374.
- KOCHER, A. und TH. KOCHER 50, 267, 408.
- KOCHER, A. und TH. KOCHER und TURIN 394.
- KOCHER, TH. 231, 232, 241 ff., 259, 260, 267, 275, 276, 280, 284, 344, 369, 371, 380, 383, 393, 394, 403, 424, 437, 440, 449, 453, 478, 482, 496, 504, 516, 525, 533, 542.
- KOCHER, TH. und OSWALD 382.
- KOCHER, TH. jun. 240, 281, 303, 304.
- KOCHS 151, 509.
- KOCKEL 1031, 1083.
- KODAMA, S. 1077.
- KODZUBOWSKI 516.
- KÖHL 334, 336, 337.
- KÖHLER 1085.
- KÖHLER 137, 342, 348, 504, 526, 593, 596, 670.
- KÖHLER und POSPELOW 137.
- KOHN 549, 551, 552, 556, 557, 558, 560, 561, 562, 563, 566, 574, 575, 579, 599, 607, 669, 761, 808, 967, 969, 985, 952, 953, 1039, 1058, 1060, 1062, 1063, 1071, 1086.
- KOHN, A. 820, 821, 822, 825, 826, 827, 829, 848, 851, 852, 921, 943, 1073, 1087.
- KOHN, H. 782.
- KOJIMA 641, 644, 652, 669.
- KOKUBO 1032.
- KOKUBO, K. 1083.
- KOLACZEK 504, 1072, 1089.
- KOLB 241 ff., 516.
- KOLDE 865, 866, 943, 1017, 1073.
- KOLDE, W. 1080.
- KÖLICHEN 241 ff., 513.
- KOLISKO 469, 473, 474, 538, 899, 977, 1028.

- KOLLARITS 887, 943.
 KOLLE 440, 542.
 KOLLE und SCHLOSSBERGER 1082.
 KÖLLICKER 29, 490, 1087.
 KÖLLIKER und EBERTH 1022.
 KOLLISKO 1012.
 KOLMER 29, 490, 555, 669, 756, 962, 1017.
 KOLMER und LÖWY 685, 700, 704, 756.
 KOMAROW 650, 669.
 KON 526, 865, 913, 943.
 KON, HOLDE und RÖSSLE 865.
 KON, I. 884, 889, 899, 901, 928.
 KÖNIG 41, 42, 490, 701, 723, 737, 756.
 KÖNIGSTEIN 571, 575, 576, 601, 604, 611, 613, 638, 669, 1003, 1079.
 KONJETZNY 877, 943.
 KONRIED 115, 504.
 KOOPMANN 567, 568, 576, 600, 602, 604, 605, 607, 612, 617, 623, 638, 669, 932.
 KOOPMANN und DANISCH 600.
 KOPFSTEIN 1087, 1088.
 KOPFSTEIN, KEEN und KRETSCHMAR 1070.
 KOPP 352, 526.
 KÖPPEN 397, 399, 533.
 KOPPENHÖFER 234, 516.
 KORENTSCHEVSKY 58, 68, 496.
 KÖRNER 312, 313, 516.
 KOSE 1088.
 KOSSAKOWSKI, A. 1074.
 KOSSOBUDZKI 234, 516.
 KOSTANECKI und MILECKI 41.
 KOSTANECKI und MIELESKI 490.
 KÖSTL 482.
 KOSTLIVY 394, 405, 423, 533, 542.
 KOZANSKA, MARY 1071, 1072, 1089.
 KOTTMANN 53, 69, 353, 381, 436, 464, 496, 528, 533, 542.
 KOTTMANN und JASTRAM 423.
 KOTTMANN und LIDSKY 395, 496, 533, 542.
 KOWARSKY 241 ff., 246 ff., 258, 261, 266, 267, 270, 271, 279, 281, 284, 287, 288, 289, 292, 295, 522.
 KRABBE 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 695, 699, 700, 704, 705, 706, 711, 713, 717, 718, 733, 734, 736, 738, 748, 751, 752, 753, 756, 1018.
 KRABBE, KN. 1080.
 KRABBEL 596, 605, 669.
 KRAFKOW 993, 996.
 KRAMER 655, 668.
 KRAMER-HOWLAND 652, 669.
 KRAMER-TISDALL 653, 669.
 KRÄMER 13, 178, 197, 201, 203, 204, 207, 216, 218, 490, 516.
 KRAMPF, FR. 804, 805, 808.
 KRANZ 350, 475, 526, 542, 587, 669, 946.
 KRASNOGORSKI 153, 155, 383, 509, 533.
 KRASSING 516.
 KRAUS 124, 344, 357, 375, 379, 384, 396, 414, 425, 436, 490, 496, 526, 542, 603, 604, 636, 669, 750, 756, 929, 930, 935, 973, 975, 985, 1017, 1074.
 KRAUS und FRIEDENTHAL 405, 533.
 KRAUS und HOLZER 64, 496.
 KRAUS und ROSENBUSCH 542.
 KRAUS und SUSSIG 973, 974, 975, 1027, 1082.
 KRAUS, E. 382, 385, 388, 389, 390, 401, 496, 533.
 KRAUS E. I. 27, 34, 35, 216, 516, 813, 815, 816, 817, 818, 826, 831, 832, 833, 836, 838, 839, 840, 843, 844, 845, 847 ff., 853, 854, 855, 856 ff., 859, 860, 862, 867, 869, 872, 884, 876, 877, 878 ff., 880, 887, 888, 891, 892, 895, 896, 903, 910, 911, 913, 914, 915, 921, 922, 925, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 943.
 KRAUS, E. I. und HOLZER 924, 943.
 KRAUS, E. J. und REISINGER 932, 944.
 KRAUS, F. und SUSSIG 1073.
 KRAUS, FR. 37, 57, 275, 390, 410, 424, 496, 516, 533, 542.
 KRAUSE 29, 32, 402, 490, 530, 670, 693.
 KRAUSE und ZIEGLER 73, 496.
 KRAUSE, W. 756.
 KRÄUTER 542.
 KRECKE 516.
 KRECKE und MOLNAR 326.
 KREGLINGER 292, 517.
 KREHL 1088.
 KREIDL 916, 943.
 KRETSCHMAR 1088.
 KRETSCHMER 995, 1070.
 KRETZ 1042.
 KREUTZFELD, BOCHUKE und KOCH 840.
 KREUZFUCHS 330, 517.
 KRIEGER 88, 500, 944.
 KRIEGER, MARIE 1073.
 KRISHABER 517.
 KROMPECHER 280, 517.
 KRÖNLEIN 317, 320, 322, 325, 330, 517.
 KRÜCKMANN 288, 517, 916.
 KRÜCKMANN und MEYER 944.
 KRYLOW 997, 998.
 KRYLOW, D. D. 1077.
 KUCHARSKI 977.
 KUCHENDORF 275.
 KUCZYNSKI 792, 808.
 KUF5 944.
 KUHLE 426, 531, 539, 792, 807.
 KÜHN 701, 755, 866, 944, 1074.
 KÜHNAU 646, 664.
 KÜHNAU und NOTHMANN 649, 670.
 KÜLBS 1012, 1080.
 KÜMMEL 944.
 KUMMER 145, 293, 303, 304, 507, 517.
 KUMITA 963.
 KUNDRAT 1002.
 KUNDRATITZ 890, 944.
 KUPFER 756.
 KUROKAWA 567, 603, 670.
 KÜRSTEINER 4, 5, 6, 8, 45, 173, 266, 490, 500, 510, 552, 557, 558, 561, 670, 769, 770, 808.
 KURYAMA 402, 533.
 KURZAK 860, 944.
 KUSNETZOW 1088.
 KUSNITZKI 1076.
 KUSS 944.
 KÜSTER 1040, 1041, 1085.
 KUTSCHER-LOHMANN 646.
 KUTSCHERA, v. 432, 439, 449, 452, 482, 483, 485, 487, 542, 961, 962, 981, 992, 993, 995, 999, 1023.
 KUTSCHERA-AICHBERGEN 986, 999, 1020, 1073, 1077.
 KUTSCHERA, H. 1077, 1082.
 KÜTTNER 122, 136, 137, 504, 597, 670.
 KUTZNITZKY 984.
 KYBER 500.
 KYBER und SCHILDER 94.
 KYOTO IGAKU ZASSHI 669.
 KYRILOW 778, 808.
 KYRLE 369, 423, 461, 526, 542.
 LABHARDT und SALTYKOW 271, 517.
 LABSIN 1082.
 LACASSAGNE 996.
 LACASSAGNE und SANESSO-NOW 1077.
 LACHLAN 661.
 LACHLAN-SIMPSON 652.
 LACOUR 518.
 LAFAYETTE 573.
 LAGER, ST. (s. a. St.) 433, 435, 437, 448.
 LAGER, ST. und BAILLARGOR 435.

- LAGERGÖS 807.
 LAIGNEL-LAVASTINE 600, 602, 756.
 LAIGNEL-LAVASTINE und DUEHEM 670.
 LAMBERT 654, 671.
 LAMÉRIS 670.
 LAMPÉ 394, 532, 533, 760, 808.
 LAMPÉ und LIESEGANG 382, 392, 394.
 LAMPL 43, 499.
 LANCEREAUX 397, 534.
 LANDAU 361, 363, 389, 390, 401, 402, 526, 533, 956, 958, 959, 960, 966, 967, 968, 970, 985, 986, 997, 998, 999, 1015, 1017, 1020, 1026, 1035, 1040, 1042, 1043, 1073, 1074, 1080, 1084, 1085, 1086.
 LANDAU und STERNBERG 1014.
 LANDAU, M. 1072.
 LANDAU, M. und Mc NEE 1077.
 LANDGRAF, C. 804, 808.
 LANDIVAR 638, 675.
 LANDOIS 129, 504, 555, 561, 393, 594, 595, 597, 662, 670.
 LANDSTEINER 413, 437, 438, 1008.
 LANDSTEINER, K. und EDELMANN 93, 94, 500, 1079.
 LANDSTEINER, SCHLAGENHAUFER und WAGNER v. JAUREGG 542.
 LANDSTRÖM 17, 490, 533.
 LANG 471, 475, 517, 542, 944.
 LANGE 459, 496, 517, 591, 597, 670.
 LANGE, J. 803, 808.
 LANGE, R. 670.
 LANGENDORFF 23, 25, 26, 33, 35, 36, 37, 490.
 LANGENDORFF und HÜRTHLE 84.
 LANGER, 831, 897, 944.
 LANGER, C. 944.
 LANGERHANS 988, 1007, 1024, 1076, 1079, 1088.
 LANGHANS 69, 75, 109, 182, 184, 191, 192, 193, 221, 240, 241, 242 ff., 246, 247 ff., 248, 252, 253, 254, 256, 257, 260, 261, 264, 266, 267, 268, 270, 272, 273, 276, 277, 281, 282, 284, 288, 346, 348, 350, 352, 355, 362, 366, 411, 449, 452, 453, 461, 462, 463, 468, 469, 473, 474, 475, 490, 501, 517, 526, 542, 543, 622, 923, 944.
 LANGHANS und DIETERLE 346.
 LANGHANS und STOCADA 464.
 LANGHANS und WEGELIN 83, 124, 413, 426, 434, 437, 496, 501, 504, 543.
 LANGHANS und ZIELINSKA 7.
 LANGLEY und ELLIOT 995.
 LANGLOIS 991, 1001.
 LANGLOIS und BORUTTAU 991.
 LANGMEAD 796.
 LANGSTEIN 992.
 LANNELONGUE 145, 507.
 LANZ 145, 155, 362, 363, 483, 507, 510, 526, 543, 583, 670.
 LANZ und LÜSCHER 235, 517.
 LANZENBERG und KÉPINOW 53, 496.
 LAPOINTE und LECÉNE 1042.
 LARGIADÈR 804, 808.
 LARSON 56, 357, 496, 526.
 LARTIGAU 297, 517.
 LASCH, C. H. 1080.
 LAUCHE 349, 526, 1041, 1042, 1043, 1045.
 LAUNOIS 845, 896, 898, 942, 944.
 LAUNOIS et ROY 944.
 LAUREATI 670.
 LAUTER und HILLER 931, 944.
 LAUTERBORN 1084.
 LAVASTINE 600, 602, 670, 713, 714.
 LAVARTINE und DUEHEM 600.
 LAVONIUS 517.
 LÄWEN 470, 543.
 LAWRENCE 729, 737, 756.
 LAZARUS-BARLOW 73, 496.
 LEBERT 117, 126, 231, 233, 234, 421, 488, 504, 510, 517, 543.
 LEBLANC, A. 1078.
 LEBSCHKE 767, 802, 808.
 LECÉNE 1042.
 LECÉNE und METZGER 504.
 LEDERER 654, 670.
 LÉDIARD 131, 504.
 LEDOUX 394, 533.
 LEEGAARD 872, 944.
 LEFÈVRE 1009.
 LEGG 966.
 LEGNANI 917, 938, 1015.
 LEGNANI, T. 1080.
 LEICHER 52, 496.
 LICHTENSTERN 1010.
 LEIDENIUS 358, 528.
 LEIGHTON 508, 585, 593, 602, 678.
 LEIGHTON und SWARTS 146.
 LEINER, J. 719, 756.
 LEISCHNER 582, 586, 593, 594, 595, 596, 597, 670.
 LEISCHNER und KOHLER 593, 596, 670.
 LEITHOFF 1088.
 LEMAN, VAN und WART 950.
 LEMBERGER 968.
 LEMBERGER, W. 1074.
 LEMIERRE 117.
 LEMIERRE und TABERLET 504.
 LENHART 51, 67, 69, 141, 155, 167, 168, 308, 371, 377, 379, 382, 392, 402, 413, 434, 438, 443, 496, 508, 510, 517, 533, 543.
 LENNOX und READ 543.
 LE NOIR und COURCOUX 518.
 LENORMAND 131.
 LENORMANT 504.
 LENSTRUP-IVERSEN 670.
 LENZ 406, 533, 1084.
 LENZI 336, 337, 517, 670.
 LENZI und PELLEGRINI 490.
 LEONHARDT 354, 357, 526, 926, 944.
 LEOPOLD 653.
 LEOPOLD und v. REUSS 654, 670.
 LEOTTA 756.
 LÉPINE 1015.
 LE PLAY 641, 670.
 LEREBOLLET 504, 717, 737, 738, 745, 756.
 LEREBOLLET, MAILLET, BRIZARD 756.
 LERICHE 91, 122, 136, 430, 501, 505, 534, 545.
 LESCHCZNER, H. 1079.
 LESCHKE 701, 915, 920, 921, 944.
 LESCHZNER 1004, 1007.
 LESSER 1084.
 LETH 638, 670.
 LETULLE 804, 808, 1051.
 LEULIER 336, 517.
 LEUPOLD 97, 1016, 1084.
 LEUPOLD, E. 1081.
 LEVADITI 787, 1033.
 LÉVI und ROTHSCHILD 343.
 LEVIS 945, 956.
 LEVY 430, 968, 1074.
 LÉVY 401, 410, 533.
 LEWIN 1004, 1005, 1009, 1031.
 LEWIN, G. 1079.
 LEWIN und STRAUB 1009.
 LEWIS 374, 533, 891, 896, 944.
 LEWY 1028.
 LEWY, G. 1082.
 LEYDIG 698, 756.
 LHERMITTE 920, 944.
 LHERMITTE und ROEDER 827, 944.
 LICHTWITZ 993, 1088.
 LIDSKY 395, 464, 496, 533, 542.
 LIEBER 510.
 LIÉGEOIS 58.
 LIÉGOIS 496.
 LIEGMANN 646, 675.
 LIER, VAN 394, 533.
 LIESEGANG 382, 392, 394, 532.
 LIEUTAUD 138.
 LIGNAC 693, 757.

- LIGNÉRIE, DES 69, 140, 141, 167, 495, 507, 510.
 LIMACHER 295, 297, 298, 300, 301, 302, 305, 306, 517.
 LIHDBLOM 944, 945.
 LINDEMANN 17, 71, 93, 491, 496, 501, 603, 604, 670, 837, 945, 908, 944.
 LINDER 676.
 LINDNER 654.
 LINDT 336, 337, 343, 517, 526.
 LINDT und ASCH 80.
 LINSER 757, 1017, 1038, 1081, 1084.
 LINSMAYER 896, 944, 945.
 LIPPMANN 1088.
 LISI, DE 64, 496.
 LISOWSKAJA 508.
 LISSAUER 978, 980, 1026, 1075.
 LISSAUER, M. 1082.
 LITTEN 241 ff., 517.
 LITTY 556, 575, 599, 670.
 LIVET 911, 944, 945.
 LIVI 517.
 LIVINGSTON 355, 526.
 LIVINI 4, 5, 7, 491, 559, 575, 598, 670.
 LIVON 916, 944, 945.
 LIVON und PEYRON 842, 944, 945.
 LIZINI 1069.
 LOEB 144, 304, 308, 517, 896, 944, 945.
 LOEB und ARNOLD 944.
 LOEB, J. 654, 670.
 LOEB, JACQUES 652.
 LOEB, L. 141, 144, 508.
 LOBENHOFFER 23, 34, 97, 190, 193, 374, 436, 491, 517, 533, 543.
 LOCKWOOD 944, 945.
 LODI 969, 1074.
 LÖFFLER, W. 1010, 1078, 1079.
 LÖHLEIN 151, 510, 701, 737, 738, 739, 740, 757.
 LOHMANN 646, 996, 1077.
 LOMBROSO 435, 463, 466, 471, 477, 543.
 LOMBROSO und ARTOM 670.
 LOMER 1074.
 LONG und GRAY 1015.
 LONG, HERBERT W. und GRAY 1080.
 LOENING und FUSS 92, 501.
 LOEPER 1019, 1028, 1082.
 LOEPER und ESMONET 23, 491.
 LORAND 87, 496, 501.
 LORD 694.
 LORD, J. R. 757.
 LORENZ 436, 543, 596, 660.
 LÖSCHKE 974, 978, 979, 980, 994, 1019, 1026, 1082.
 LOESER und ISRAEL 1081.
 LOTHINGER 944, 945.
 LOTSCH 670.
 LOTZBECK 325, 517.
 LOW 521.
 LÖWENFELD 490, 942.
 LÖWENHARDT 1037.
 LÖWENSTEIN 873, 878, 880, 944, 945.
 LÖWENTHAL 352, 526, 730, 731, 737, 757, 768, 781, 794, 808, 978, 1000, 1075.
 LÖWENTHAL und WIEBRECHT 670.
 LÖWENTHAL, K. 1077.
 LÖWY 275, 685, 692, 700, 704, 756, 757, 796.
 LÖWY und HOLST 275.
 LÖWY und ZONDEK 379, 533.
 LUBARSCH 24, 109, 111, 145, 168, 239, 304, 371, 375, 377, 382, 508, 517, 533, 630, 636, 670, 775, 777, 778, 779, 788, 792, 793, 808, 821, 829, 846, 848, 849, 850, 855, 945, 969, 971, 982, 990, 1002, 1026, 1034, 1054, 1072.
 LUBARSCH-OSTERTAG 635.
 LUBARSCH-SCHMIDTMANN 961.
 LÜBCKE 25, 26, 28, 36, 37, 62, 63, 100, 141, 491, 496, 501, 508.
 LUBLINSKI 115, 504.
 LUCE 670, 701, 737, 738, 739, 745, 757.
 LUCIANI 866, 945.
 LUCIEN 525, 944, 945.
 LUCIEN und PARISOT 359, 859, 944, 945, 1086.
 LÜCKE 216, 231, 279, 281, 337, 338, 437, 488, 517, 543.
 LUCKHARDT 584, 586, 656, 670.
 LUCKHARDT und ROSENBLUM 645, 670.
 LUCKHARDT, SHERMAN und SERBIN 670.
 LUCKSCH 988, 994, 1006, 1011, 1019, 1024, 1035, 1053, 1074, 1075.
 LUCKSCH und LEMBERGER 968.
 LUCKSCH, F. 1077, 1080, 1082, 1083, 1086.
 LUDLOW 511.
 LUNDBORG 605, 616, 670.
 LUNDBORG-BERKELEY 617.
 LUNDSGAARD, CHR. 977, 1075.
 LUNGHETTI 944, 945, 1073.
 LURJE 313, 517.
 LURJE und FRITSCH 313.
 LUROTH 17, 490.
 LÜSCHER 235, 517.
 LUSCHKA 82, 813, 814, 828, 944, 1060, 1061, 1062, 1071, 1072, 1088, 1089.
 LUSENA 582, 593, 597, 599, 640, 641, 645, 671.
 LUSTIG 543.
 LUSTIG und CARLE 438, 543.
 LUSTIG und TAVEL 437.
 LÜTHI 36, 100, 103, 111, 153, 415, 491, 501, 510, 543.
 LUZZATTO 671, 852, 919, 944, 945.
 LYDSTON 504.
 LYMPIUS 335, 517.
 LYON 275, 517.
 MAAS 352, 526.
 MAASS 941.
 MACAGGI 70, 496.
 MC CALLUM 283, 350, 371, 376, 377, 385, 386, 388, 508, 517, 533, 551, 552, 553, 555, 561, 569, 582, 583, 585, 593, 597, 613, 619, 621, 637, 641, 645, 646, 651, 652, 671, 680, 928, 944, 945.
 MC CALLUM und DAVIDSON 671.
 MC CALLUM und FABYAN 346, 348, 526, 922, 923, 945.
 MC CALLUM und MARCHAL FABYAN 78, 80, 81, 354, 356, 359, 501.
 MC CALLUM, LAMBERT und VOGEL 654, 671.
 MC CALLUM, THOMSON und MURPHY 582, 584, 671.
 MC CALLUM und VOGEL 671.
 MC CALLUM und VÖGTLIN 652, 653, 671.
 MC CALLUM, J. B. 652.
 MC CANN 661.
 MC CANN und FREUDENBERG-GYÖRGY 654.
 MC CARRISON 48, 50, 52, 67, 68, 149, 413, 421, 431, 432, 433, 434, 436, 438, 440, 441, 443, 446, 448, 452, 454, 458, 482, 488, 496, 543, 598, 661.
 MC CARTHY 933, 940.
 MC CARTHY und KARSNER 273, 517, 888, 945.
 MC CLELLAND 436, 543.
 MC CLENDON und HATHAWAY 442, 543.
 MACCONE 345, 526.
 MC CORD 701.
 MC CORD und C. PRATT 754.
 MC DOUGALL 934, 946.
 MC GLANNAN 338, 517.
 MC GRATH 672.
 MACHLELL 757.
 MC HENRY 439, 543.
 MACHLELL 745.
 MACKANTY 1087.
 MC KEEN 17, 64.
 MC KEEN KATTELL 2, 494.
 MACKENZIE 430, 543, 700, 757.
 MC KINN und MARRIOT 646.
 MC LANNAHAN 510.
 MC NEE 1077.

- MACPHERSON 145, 508.
 MADELUNG 43, 334, 338, 339, 491, 517, 856, 910, 945.
 MAFFEI 449, 452, 461, 543.
 MAGATH 53, 496.
 MAGGI 675.
 MAGNUS 563, 1076.
 MAGNUS-LEVY 52, 487, 543.
 MAHNERT 750, 757.
 MAIER 326, 333, 517.
 MAIER-GOLLWITZER 654.
 MAIER, R. 289, 517.
 MAILACHLAN 1083.
 MAILLET 737, 745, 756.
 MAKARA 1088.
 MAKKAS 144, 145, 146, 508.
 MALACARNE 471, 543.
 MALACARNE und NIÉPCE 466.
 MALL 761, 762, 808.
 MALLORY 815, 819, 820, 931, 1040.
 MALY 646.
 MANASSE 476, 477, 543, 1047, 1049.
 MANASSE, P. 1083, 1085.
 MANCA 590, 671.
 MANDELSTAMM 642, 671.
 MANGIAGALLI 615.
 MANGIAGALLI, PESTALOZZA, PINZANI und RESINELLI 671.
 MANING 718.
 MANLEY 526.
 MANLEY und BAUMANN 359.
 MANLEY und MARINE 145, 147, 508.
 MANNHEIM 390, 533.
 MANNING 758.
 MANSFELD 365, 395, 526, 533, 1002.
 MANSFELD und ORBAN 365, 526.
 MARANON 394, 408, 533, 562, 575, 617, 671.
 MARANON und PINTOS 856, 837, 910, 919, 945.
 MARBÉ 53, 496.
 MARBURG 397, 706, 744, 745, 752, 757.
 MARBURG, O. 618, 682, 683, 685, 687, 698, 699, 700, 701, 716, 719, 721, 726, 729, 737.
 MARCHAND 83, 346, 347, 350, 354, 363, 501, 526, 760, 969, 971, 972, 984, 990, 1007, 1017, 1018, 1031, 1037, 1038, 1044, 1050, 1055, 1061, 1070, 1074, 1081, 1084, 1088.
 MARCHAND u. PALTAUF 1062.
 MARCHAND u. SIMMONDS 805.
 MARCHAND, F. 808.
 MARCHANT 15, 491.
 MARCHETTI 969, 984, 1050, 1076.
 MARE, DE LA 973.
 MAREK 945.
 MARESCH 75, 78, 80, 87, 93, 345, 346, 347, 348, 350, 351, 356, 360, 363, 366, 501, 517, 526, 549, 558, 620, 621, 625, 628, 629, 671, 768, 808, 837, 904, 907, 922, 945, 962, 1073.
 MARESCH und SCHULTZ 350.
 MARFAN 116, 342, 504, 526.
 MARFAN und GUINON 342, 526.
 MARFELS 460, 462, 467, 539.
 MARIANI 1001.
 MARIE 526, 552, 553, 662.
 MARIE und MARINESCO 397, 398, 533, 945.
 MARIE, P. 360, 369, 533, 893, 894, 895, 945.
 MARIMON 383, 533.
 MARINE 48, 49, 57, 60, 66, 140, 141, 145, 147, 229, 231, 308, 359, 392, 469, 417, 491, 496, 508, 517, 543, 561, 581, 582, 583, 584, 644, 653, 671, 1001.
 MARINE und BAUMANN 496.
 MARINE und GRAHAM 229.
 MARINE und JOHNSON 274, 517.
 MARINE und LENHART 67, 69, 141, 155, 167, 168, 308, 371, 377, 379, 382, 392, 402, 413, 434, 438, 443, 496, 508, 510, 517, 533, 543.
 MARINE, MANLEY und BAUMANN 526.
 MARINE und ROGOFF 496.
 MARINE, ROGOFF und STEWART 533.
 MARINE und WILLIAMS 161, 166, 169, 510.
 MARINE, DAVID 1078, 1079.
 MARINE, DAVID und BAUMANN 1081.
 MARINESCO 397, 398, 602, 671, 693, 757, 916, 945.
 MARINESCO-GOLDSTEIN 910, 913, 945.
 MARINESCO und MINEA 352, 526, 641, 671.
 MARINESCO und PARHON 360, 526.
 MARINO, S. 1082.
 MARKELOFF 800, 808.
 MARKER 133, 342, 505, 533.
 MARKMANN 385.
 MARRASSINI und LUCIAN 866, 945.
 MARRIOT 646, 652, 654.
 MARRIOTT 668.
 MARSH 67, 69, 308, 438, 439, 443, 494, 514, 570, 850, 945.
 MARSHALL 41, 465, 491.
 MARSHALL-FABYAN 78, 80, 81, 501.
 MARTHE 433, 543.
 MARTI 991.
 MARTI und ERNI 1000.
 MARTIN 321, 427, 517, 543, 729, 757.
 MARTINA 491.
 MARTINI 43, 57, 63, 71, 90, 91, 111, 122, 496, 501, 504, 965.
 MARTINOTTI 892, 945.
 MARTIUS 945.
 MARUM 624, 671.
 MARX 643, 646, 660.
 MASCARA 137, 504.
 MASCHKA 517.
 MASSAGLIA 584, 591, 671.
 MASSAGLIA-SPARAPANI 583, 671.
 MASSALONGO 895, 945.
 MASSEI 517.
 MASSELUNG 548, 671.
 MASSON 40, 157, 180, 181, 183, 190, 210, 223, 240, 241, 271, 280, 304, 491, 510, 512, 517.
 MASSONG 1010.
 MASSOT 731, 735, 737, 757.
 MASSUR 410, 430, 533, 543.
 MASUDA, T. 1077.
 MATERNA 646, 671, 781, 783, 787, 788, 808, 963, 964, 974, 975, 978, 989, 999, 1012, 1023, 1027, 1073, 1075, 1077, 1080, 1082.
 MATHEWSON 784, 808.
 MATHIAS 1017, 1081, 1084.
 MATHIAS und BRUTSCHI 1038.
 MATSUI 933, 945.
 MATSUNAGA 36, 491, 764, 808.
 MATTEI 88, 501.
 MATTHIAS, E. 1038, 1084.
 MATTHIENEN 388, 391, 398, 400.
 MATTI 40, 41, 55, 336, 385, 387, 389, 390, 392, 393, 396, 402, 421, 491, 496, 517, 533, 543, 767, 796.
 MATTI und PETTAVEL 395, 396.
 MATTHIENEN 533.
 MATTIOLI 103, 104, 501.
 MATZDORFF 526.
 MATZEN 268, 517.
 MAU 343, 349, 526.
 MAUERHOFER 991, 1000.
 MAUKSCH 825, 945, 1074.
 MAUMÉNÉ 437, 543.
 MAURER 1, 491, 549, 556, 559, 671, 762, 1088.
 MAURER und LEVIS 945.
 MAURIAC 504.
 MAURIAC und JULLIEN 135.
 MAVAS 22.
 MAXIMOW 762.
 MAXIMOW, A. 789, 808.

- MAY 1024.
MAYER 353, 517, 553, 580, 582, 584, 586, 590, 593, 594, 641, 674, 745, 1088, 1089.
MAYER, A. 730, 737.
MAYER, K. 330.
MAYER, O. 476, 477, 543.
MAYER, R. 671.
MAYER, W. 719, 757.
MAYHOFER 475, 543.
MAYO 337, 517.
MAYO und Mc GRATH 672.
MAYO, CH. H. 671.
MAZIOTTI 556, 563, 573, 582, 591, 661.
MECKEL 808.
MECKEL und WINSLOW 768.
MEDVEDEVA 644, 672.
MEDVEDEW 672.
MECKER 504.
MEERWEIN 331, 518.
MEIER 655, 666.
MEIGE 897, 939.
MEINERT 504, 612, 672.
MEIROWSKY 1003, 1004, 1079.
MEISENBURG, PAPPENHEIMER, ZUCKER und MURRAY (s. a. MEYENBURG und MEYSENBURG) 672.
MEISSNER 353, 526.
MEIXNER 335, 336, 501, 518, 1084.
MEIXNER und ONODI 79.
MELCHIOR 234, 387, 393, 510, 518, 533, 593, 672.
MELCHIOR und NOTHMANN 644, 672.
MELJNIKOW 592, 593, 602, 672.
MELLANBY, E. und M. 441, 496, 543, 671.
MELTZER 668.
MEMBREY 92, 430, 501, 543.
MENDEL 136, 366, 397, 496, 504, 526, 533, 573, 672.
MERCKENS 543.
MERK 99, 226, 439, 501, 518, 543.
MERKEL 14, 491, 852, 853, 945, 946.
MERLAND 357, 526.
MERMET und LACOUR 518.
MÉROZ 7, 8, 10, 11, 12, 491.
MESSAGLIA 1088.
MESSERLI 395, 432, 436, 438, 442, 446, 533, 543, 544.
METTENHEIMER, v. 784, 786, 787, 808.
METZGER 504.
METZNER 242 ff., 518.
MEULEN, VAN DER 508.
MEURER 336, 518.
MEURON, DE 1088.
MEYENBURG (s. a. MEISENBURG bzw. MEYSENBURG) 919, 921, 946.
MEYER 119, 122, 241 ff., 518, 757, 916, 944, 1015.
MEYER-AHRENS 448, 482, 544.
MEYER-HÜRLIMANN 270, 271.
MEYER-HÜRLIMANN und OSWALD 518.
MEYER, A. 757.
MEYER, E. 333, 518.
MEYER, G. 1089.
MEYER, H. 830, 891, 946.
MEYER, M. 946.
MEYER, MAX 883.
MEYER, O. 118, 122, 504, 629, 672, 737, 741, 836, 910, 946.
MEYER, O. B. 993, 995, 1077.
MEYER, R. 45, 303, 310, 491, 966, 967, 969, 972, 1074, 1075, 1081.
MEYER, S. 1088.
MEYNERT 685.
MEYSENBURG (s. a. MEISENBURG bzw. MEYENBURG) 652.
MICHAEL 1075.
MICHAUD 33, 176, 191, 201, 202, 203, 258, 281, 411, 456, 518, 544, 561, 672.
MICHAUD und KRÄMER 178.
MICHELAZZI 615, 672.
MIDDELDORPF 241, 247 ff., 518.
MIDDELDORPF und METZNER 242 ff.
MIELESKI 490.
MIEREMENT und HOPF 1051.
MIGNON und BELLOT 241 ff., 247 ff., 518.
MILECKI 41.
MILIAN 279, 512.
MILLA 584, 672.
MILLER 1048, 1050, 1058, 1059.
MILLER, v. 946.
MILLER, J. W. 1082, 1086.
MILLIONI 358, 526.
MILLS 70, 72, 446, 496, 544.
MISOSLAVICH 794, 808, 965, 966, 968, 969, 984, 1074.
MINEA 352, 526, 641, 671.
MINEA und RADOVICI 641, 672.
MINKIEWITSCH 583, 593, 594, 616, 672.
MINKIEWITSCH und ISELIN 586.
MINNERVINI 962.
MINNICH 424, 427, 544.
MINNICH und v. ROMBERG 424.
MINOT 563.
MINVIELLE 675.
MIRA, FERREIRA DE (s. a. FERRERA) 659.
MIRONESCU 672.
MISSIROLI 63, 67, 497.
MITTERSTILLER 234, 518.
MIWA 49.
MIWA und STÖLTZNER 48, 497.
MOBILIO 672.
MÖBIUS 371, 382, 385, 398, 403, 408, 534.
MÖBIUS und KOCHER 406.
MOGILNITZKY 946.
MOHR 969, 1076.
MOHR, R. 1075.
MOLINEUS 625, 635, 629, 672.
MÖLLER 553, 554, 555, 561, 567, 573, 599, 602, 604, 609, 615, 618, 619, 621, 672, 705.
MÖLLER-BARLOW 624.
MÖLLER-SÖRENSEN 672.
MÖLLER, J. H. 757.
MÖLLGAARD 645, 672.
MOLLIER 766.
MOLNAR 326, 518, 643, 659, 1086.
MOLTSCHANOFF 1023, 1082.
MONCHY, DE 737, 738, 741, 757.
MÖNCKEBERG 1060, 1061, 1062, 1069, 1070, 1088.
MONDINI 149, 510.
MONÉRY 271, 417, 497, 518, 544.
MONOD 122, 136.
MONOD, G. und R. 118, 123, 136, 504.
MONOGENOW 204, 213, 238, 518.
MONTANDON 144, 508.
MONTANT 793, 808.
MONTCHARMONT 544.
MONTCHARMONT und THOMAS 428.
MONTEROSSO 391, 534.
MONTI 988, 989.
MONTIGEL 444, 542.
MOORE 397, 534, 991.
MOOS und STEINBRÜGGE 476, 544.
MOOSER 603, 628, 672.
MOOSER, STRAUCH und ARNDT 602.
MORANDI 856, 946.
MOREL 448, 482, 544, 561, 569, 571, 573, 582, 585, 590, 639, 641, 662, 667, 672.
MOREL und RATHERY 591, 672.
MORESTIN 1088.
MORF 295, 518.
MORGAGNI 968, 969.
MORGENSTERN 48, 497, 505, 910, 946.
MORI 275, 305, 314, 316, 381, 518, 534.
MORIN 92, 430, 501, 544.
MORLOT 977, 1076.
MORO 349, 526.
MORONE 394, 518, 534.
MORQUO 724, 737, 757.
MORRIS 241 ff., 518.
MOERS 1073.
MORSE 745, 934, 946.

- MORTON 491.
 MOSCATI 1081.
 MOSCHINI 1082.
 MOSKALEVIK 946.
 MOSKATI 1014.
 MOSLER 275, 526.
 MOTT 351, 524.
 MOTT und Mc DOUGALL 934.
 MOTT und Mc DOUGALL, ROBERTSON 946.
 MOTT und ROBERTSON 833.
 MOUSSU 577, 578, 579, 582, 583, 597, 672.
 MOEVES 395, 534.
 MUGLIA 544.
 MÜHLHÄUSER 193, 518.
 MÜHLMANN 992.
 MÜLLER 93, 151, 295, 371, 501, 549, 553, 561, 566, 569.
 MÜLLER und SPEESE 307, 518.
 MÜLLER, B. 58, 59, 497, 544.
 MÜLLER, C. 518.
 MÜLLER, C. und LIMACHER 305.
 MÜLLER, CH. 423, 544.
 MÜLLER, E. 320, 321, 322, 518, 701.
 MÜLLER, E. und EWALD 320.
 MÜLLER, F. 544.
 MÜLLER, FR. 377, 392, 396, 397, 398, 400, 407, 425, 534.
 MÜLLER, FR. v. 389.
 MÜLLER, H. 47, 48, 50, 399, 497, 534.
 MÜLLER, J. 86, 501.
 MÜLLER, L. 86.
 MÜLLER, L. R. 12, 23, 33, 34, 35, 37, 71, 190, 197, 204, 222, 371, 377, 491, 497, 518, 534, 556, 569, 672.
 MÜLLER, P. 427, 428, 474, 497, 534, 544.
 MÜLLER, W. 4, 152, 209, 276, 287, 294, 395, 491, 510, 518.
 MÜLLER, W. A. 596, 613, 672.
 MULON 992, 1063.
 MUNARON (s. a. MURANON) 437, 439, 440, 441.
 MÜNCHMAYER 803, 808.
 MUNK 672.
 MUNRO und RHEA 505.
 MÜNZER 757, 868, 946.
 MÜNZER und POLLAK 934, 946, 1017, 1081.
 MURANON (s. a. MURANON) 540.
 MURATOW 75, 351, 480, 501, 526, 544.
 MURATOW und MARESCH 78.
 MURPHY 582, 584, 671.
 MURRAY 357, 390, 497, 526, 534, 652, 653, 654, 655, 667, 672.
 MURRAY und SOUTHAM 118, 124, 505.
 MURRAY, jun. 655, 659, 667.
 MUSSER und GOODMAN 672.
 MUTH 868, 938.
 MUZIO 241, 242 ff., 518.
 MYGIND 113, 505.
 Myxödemkomitee, London 1888, Report 527.
 NADAL 288, 289, 291, 512, 518.
 NAGEL 60, 1073.
 NAGEL und ROOS 497.
 NÄGELI 315, 395, 518, 946.
 NÄGELI und TURIN 394.
 NÄGELI, TH. 314.
 NÄGELSBACH 423, 544.
 NÄGELSBACH und WESTHUIS 628, 672.
 NAGER 476, 477, 544.
 NAGOYA 946.
 NAKAHARA 1076.
 NAKAMURA 735, 757, 1079.
 NAKATA, T. 977, 1028, 1076, 1082.
 NAMISLO 284, 518.
 NANOTTI 769, 808.
 NASETTI 303, 518.
 NASSETTI 757.
 NATHER 113, 125, 128, 133, 505.
 NATTRASS und SHARPE 646, 672.
 NAUWERCK 349, 352, 525.
 NAVRATIL 136, 505.
 NAZARI 672, 900, 901, 903, 946.
 NAZARI und SIMMONDS 901.
 NEFZGER 672.
 NEGRI und GOZZI 638, 672.
 NEISSER, E. 379, 534.
 NELKEN 653, 655, 656, 673.
 NELLE 350.
 NEMENOW 73, 497.
 NERI 640, 673.
 NESTOROFF 544.
 NETER 673.
 NETTER 652, 653, 673.
 NEUBAUER und PORGES 1001, 1079.
 NEUBAUER und LANGSTEIN 992.
 NEUBER 1088.
 NEUBERT 819, 843, 847, 946.
 NEUBÜRGER 888, 919.
 NEUGEBAUER 1017, 1038, 1084.
 NEUGEBAUER, v. 1081.
 NEUMANN 38, 241 ff., 491, 518, 796.
 NEUMANN, M. 709, 721, 724, 729, 757.
 NEUMANN, P. 737, 738, 757.
 NEUMAYER 518.
 NEUMEISTER 139, 508.
 NEURATH 652, 653, 673, 717, 757, 1084.
 NEURATH, R. 1081.
 NEUSCHLOSS 53, 495, 654, 673, 675.
 NEUSSER 1009, 1012, 1013, 1049.
 NEUSSER und WIESEL 996, 1001, 1002, 1003, 1005, 1007, 1009, 1010, 1011, 1012, 1016, 1019, 1072, 1079, 1084, 1088.
 NEUWEILER 229, 376, 518.
 NEWBURGH 531.
 NEWBURGH und NOBEL 394.
 NEWMARK 920, 946.
 NICCOLAI 745.
 NICCOLAI, N. 757.
 NICHOLAS und SVINGLE 673.
 NICHOLSON 68, 69, 70, 84, 85, 105, 140, 497, 501, 508.
 NICOLAS 549, 553, 556, 558, 560, 565, 574, 578, 583, 599, 666, 673, 684.
 NICOLAS, M. 757.
 NICOLAYSEN 596, 673.
 NICKOLSKY 176, 209.
 NIDEN 709, 757.
 NIEDERBERGER 423, 544.
 NIEMEYER 1000, 1028.
 NIEMEYER, R. 1082.
 NIENHOLD 501.
 NIÉNY 491.
 NIÉPCE 437, 450, 451, 452, 459, 460, 461, 462, 463, 465, 466, 467, 469, 471, 476, 482.
 NIÉPCE und STAHL 453.
 NIÉPCE, A. 476, 544.
 NIÉPCE, B. 447, 448, 482, 483, 544.
 NIKOLSKY 518.
 NISNJEWITSCH 308, 518.
 NISSIPESCO 673.
 NOBEL 394, 531.
 NOEL PATON-FINDLAY (s. a. PATON) 582.
 NÖGGERATH 609, 610.
 NOLLE 526.
 NONNE 526, 887, 899, 910, 911, 919, 946.
 NONNE-HIRSCH 910.
 NOODT 564, 566, 569, 573, 602, 623, 624, 673.
 NOODT, KLARA 571.
 NORDMANN 55, 339, 497, 518, 767.
 NORONHA 843, 946.
 NORRIS 3, 4, 5, 6, 9, 491.
 NOTHDURFT 879, 946.
 NÖTHEN 1054.
 NOTHMANN 644, 647, 648, 649, 664, 670, 672, 673.
 NOTHMANN und GUTTMANN 654, 673.
 NOTHMANN und WAGNER 673.
 NOTHNAGEL 729, 737, 757, 1001.
 NOVACS 124, 505.

- NOVAK 390, 391, 495, 531, 751, 757, 1016.
 NOVAK, J. 534, 1079, 1081.
 NOVI 673.
 NOWAK 58, 1011.
 NOWAK und PORGES 673.
 NOWICKI 1013, 1052, 1086.
 NOZINIC 434, 544.
 NUBIOLA und ALOMAR 673.
 NYFFENEGGER 53, 497.
- OBERNDORFER 88, 501, 821, 887, 946, 969, 985, 986, 988, 1019, 1026, 1032, 1046, 1048, 1051, 1075, 1076, 1082, 1083, 1085, 1088.
 OBERSTEINER 757.
 OBMANN 754, 757.
 OBRUCHT und RAMMELT 1082.
 OBRUCHT und RAMOLT 673, 1019.
 OCHSNER und THOMPSON 673.
 O'CONNOR 534.
 O'DAY 518, 544.
 ODERFELD und STEINHAUS 241, 242 ff., 246 ff., 518.
 ODERMATT 333, 518.
 ODERMATT, v. 737, 741, 742, 757.
 ODO und SARLES 652, 673.
 OGASA 589, 590.
 OGATA, T. und A. OGATA 1077.
 OGAVA 590, 640.
 OGAWA 642, 673.
 OGLE 719, 724, 737, 757, 1084.
 OELHECKER 1084.
 OEHLER 133, 505, 534.
 OHNE 994, 1078.
 OKINSCHITZ 865, 946, 1084.
 OKUNEFF 58, 497, 569, 570, 673.
 OLIN 442, 544.
 OLIVET 717, 865, 907, 916, 946.
 OLLINTSCHITZ 1017.
 OELSNER 167, 510.
 OLIVIER 397, 531.
 OLLIVER und SCHÄFER 991, 994.
 ONODI 79, 501, 518.
 ONODI und MEIXNER 336.
 OPPENHEIM 397, 400, 534, 946.
 OPPENHEIM und LOEPER 1019, 1028, 1082.
 OPPENHEIMER 611, 673, 999.
 OPIKOFER 318, 476, 477, 518, 544.
 ORATOR 7, 152, 156, 158, 160, 161, 168, 413, 416, 489, 497, 509, 533, 540.
 ORATOR und PÖCH 429, 544.
 ORBAN 365, 526.
 ORCEL 273, 518.
 ORD 342, 343, 382, 527, 534.
 ORGLER 673, 997.
- ORLANDI 757.
 ORNATSKY, W. W. 1082.
 ORO 591.
 ORR 667.
 ORTH, J. 86, 491, 501, 800, 804, 808, 1024, 1050, 1085.
 ORTHMANN 1082.
 ORTNER 400, 403, 534.
 OSEKI 14, 491, 505.
 OSLER 1009.
 OSSOKIN 17, 63, 491, 497.
 OSTERTAG 635.
 OESTREICH-SLAWYK 737, 742, 744, 757.
 OESTREICH-SLAWYK-HEUBNER-HOLZHÄUSER 741.
 OESTREICHER 946.
 OSWALD 47, 48, 49, 50, 229, 270, 382, 383, 407, 411, 417, 425, 487, 488, 497, 510, 518, 534, 544.
 OURMANOW 285, 518.
 OTT 644, 653, 673.
 OTT und SCOTT 597, 673, 700, 757.
 OTTO 371, 534, 968.
- PAARSEN, VAN 654.
 PACKARD u. DUTTON-STEELE 1009.
 PAGENSTECHER 436, 437, 544.
 PAGET 288, 518.
 PALADINO 527, 577, 655, 673.
 PALADINO, R. 673.
 PALLADIN und GRILICHE 673.
 PALTAUF 46, 83, 331, 332, 333, 475, 478, 491, 518, 544, 578, 629, 630, 673, 768, 792, 794, 899, 902, 1061, 1062, 1070, 1088.
 PALTAUF, A. 946.
 PAMPERL 597, 673.
 PANCRATIO 992.
 PANDI 986.
 PANETH 614.
 PANOFKY und STEMMLER 964.
 PANTALEONE 508.
 PANTLEN 219, 519.
 PANZER 1078.
 PAOLI, DE 1015.
 PAOLI, M. DE 1081.
 PAPPENHEIM und LEVIS 956.
 PAPPENHEIMER 652, 672, 689, 719, 726, 729, 737, 741, 757, 786, 791, 808, 946.
 PAPPER und RUYTER, DE 1041.
 PARCELIER 522.
 PARCELIER und BONNIN 339.
 PARHON 52, 360, 392, 402, 497, 526, 534, 617, 673.
 PARHON und DÉRÉVICI 491.
 PARHON und DUMITRESCO 673.
 PARHON, DUMITRESCO u. NIS-SIPESCO 673.
- PARHON und GOLDSTEIN 488, 617, 673, 866, 946.
 PARHON-URECHIA 653.
 PARHON und ZUGRAVU 1073.
 PARISOT 359, 525, 661, 859, 944, 945, 1086.
 PARKINSON 617.
 PARODI 534, 1076.
 PARODI und PETTAVEL 390.
 PARREIRA 508.
 PARSONS 289, 519.
 PARTSCH 137, 138, 505.
 PASHOUD 145, 508.
 PASSERA 673.
 PÄSSLER 383, 534.
 PASSOW 593, 596, 673.
 PATEL 241 ff., 519.
 PATON 43, 491.
 PATON, NOEL 585, 645, 646, 647, 648, 651, 655, 674.
 PATON-FINDLAY 582, 583, 584, 593, 642, 645, 646, 647, 648, 650, 674.
 PATON-FINDLAY-WATSON 650, 674.
 PATON, NOEL, FINDLAY, WATSON, BURUS, SHARPE und WISHART 674.
 PATTI 737, 757.
 PATZEL 45, 491.
 PAETZOLD 505.
 PAUCHU und RICHARD 317.
 PAUL 397, 534.
 PAULESCO 916, 917, 946.
 PAUNZ 986, 1025, 1026, 1060, 1061, 1065, 1067, 1068.
 PAUNZ, TH. 1082.
 PAVIOT und GEREST 804, 805, 808.
 PAYR 43, 141, 142, 143, 145, 146, 147, 236, 508, 519, 593.
 PAYR und v. EISELSBERG 147.
 PAYR und MARTINA 491.
 PECH-KRANZ 946.
 PEDOTTI und BRANOVACKY 544.
 PEDRAZZINI 435, 448, 451, 483, 544.
 PEHAM 1075.
 PEILLON 464, 544.
 PEINDCLAIRE 1073.
 PEIRON 1047.
 PEISER 65, 70, 493.
 PEISER und ADLER 66.
 PEISTER 516.
 PEKELHARING 646, 674.
 PELLEGRINI 48, 135, 490, 497, 505, 510, 750, 757.
 PELLIZI 716, 744, 745, 757.
 PENDE 488, 562, 674, 895, 946, 1088.
 PENDE, N. und VARVARO 1079.
 PENDELAIRE 963.
 PENZOLDT 1002.
 PEPERE 359, 519, 527, 552,

- 561, 562, 565, 569, 575, 576, 577, 578, 582, 593, 598, 599, 602, 604, 607, 611, 612, 615, 616, 617, 620, 638, 641, 674.
- PEPERE und SAVIOZZI 674.
- PEPERLE 990.
- PEPPER 1043, 1085.
- PERELMANN 644, 674.
- PEREMESCHKO 32, 491, 946.
- PEREZ-MONTANT 793, 808.
- PERIMOW 145, 146.
- PERINOW 508.
- PERRANDO 15, 91, 135, 491, 501, 505.
- PERRIER 55, 497.
- PERRIN DE LA TOUCHE und DIDE 83, 84, 90, 91, 122, 501, 505.
- PERRINI 392.
- PERRY 506.
- PERTHES 596.
- PERUSINI 449, 452, 475, 483, 538.
- PERUTZ und GERSTMANN 527.
- PESCH, K. und STRELOW 1082.
- PESTALOZZA 615, 671.
- PETÉNGI und JANKOVICH 890, 891, 946.
- PETÉNGI und JANKOVICZ 867.
- PETER 399.
- PETER-LANCEREAUX 397, 534.
- PETERS 501, 586, 674, 983, 1076.
- PETERS und STOFFEL 94.
- PETERSEN 129, 131, 505, 554, 555, 561, 563, 565, 566, 569, 571, 573, 574, 575, 599, 600, 607, 625, 674.
- PETERSEN, JOBLING und EGGSTEN 674.
- PETTIT 308, 519, 622.
- PETTITJEAN 32, 491.
- PETRÉNÉ 896, 946.
- PÉTRI 851, 947.
- PETRONE und VITALE 674.
- PETSCHACHER u. HÖNLINGER 501.
- PETTAVEL 85, 86, 371, 374, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 391, 395, 396, 399, 401, 402, 501, 534, 928, 947, 1015.
- PETTAVEL und HOLST 386, 405.
- PETTAVEL und RAUTMANN 390.
- PETTAVEL, CH. A. 1081.
- PETTENKOFER, v. 234, 519.
- PETERSON 767, 808.
- PETTIT 674.
- PETZEL 544.
- PEUCKER 75, 80, 345, 354, 360, 501, 527, 549, 559, 674.
- PEXA 601, 614, 652, 674.
- PEYRON 842, 944, 945, 1049, 1085, 1086.
- PFANNER 322, 424, 425, 519, 544.
- PFAUNDLER 437, 441, 444, 445, 446, 483, 484, 544, 559, 674.
- PFAUNDLER und WISKOTT 544.
- PFEIFER 977.
- PFEIFFER 73, 144, 383, 497, 508, 534, 947, 1002, 1015, 1021, 1023, 1028, 1029.
- PFEIFFER, H. 794, 808, 1076, 1082.
- PFEIFFER und MAYER 553, 580, 582, 584, 586, 590, 593, 594, 641, 674.
- PFISTER 216, 217.
- PFLÜCKE 556, 674.
- PFLUG 149, 510.
- PFÖRTNER 1088.
- PHILIPPE 437, 544.
- PHILIPPS 989.
- PHILLIP 656, 663.
- PHILLIPPS und MONTI 988.
- PHISALIX 666.
- PHLEPS 605, 674.
- PHOTAKIS, B. 1082.
- PIANA 553.
- PIAZZA 724, 737.
- PIAZZA, V. 1082.
- PIAZZI 757.
- PIC 273, 519.
- PICARD 998.
- PICARD, E. 1078.
- PICCOLI 801.
- PICCOLO 807.
- PICK 289, 294, 295, 305, 308, 519, 630, 669, 972, 990, 1017, 1018, 1040, 1042, 1047, 1075, 1085.
- PICK und PINELES 353, 527, 1015.
- PICK, L. 877, 913, 947, 1081, 1084.
- PIGACHE und WORMS 359, 497, 527.
- PIGHINI 55, 435, 436, 442, 544.
- PIGHINI und DE PAOLI 1015, 1081.
- PILLIET 86, 216, 501, 521.
- PINARD 390, 391, 534.
- PINATELLE 273, 522, 1057, 1086.
- PINCHAUD 231, 519.
- PINELES 340, 342, 353, 358, 458, 501, 527, 559, 560, 580, 582, 583, 584, 597, 605, 606, 611, 653, 674, 675, 1015.
- PINEY u. COATS 888, 919, 947.
- PINNER 519.
- PINOY 505.
- PINTO 675.
- PINTOS 837, 856, 910, 919, 945.
- PINZANI 671.
- PINZANI und RERINELLI 615.
- PIRERA 57, 363, 497, 527, 534.
- PIRONE 52, 497.
- PIRONNEAU 906, 950.
- PIRQUET, v. 653.
- PISENTI und VIOLA 817, 843, 947.
- PISTOCCHI 53, 497.
- PLAUCHU und RICHARD 153, 444, 510, 519, 544.
- PLAUT 856, 921, 947.
- PLAUTH 261, 264, 268, 519.
- PLAZOTTA 563, 609, 615, 675.
- PLEHN 519.
- PLEHN und PICK 308.
- PLESSNER 261, 263, 267, 519.
- PLETNEW 381, 505, 534.
- PLINIUS 435, 544.
- PLOENNIES, v. 287, 288, 289, 519.
- PLUMMER 230, 380, 419, 519, 534, 545.
- PÖCH 429, 544.
- PODACK 21, 29, 35, 36, 37, 491.
- PODBELSKY 519.
- PODBELSKY und L. R. MÜLLER 204.
- POGGIO 508, 675.
- POINCARÉ 32, 491.
- POINDECKER 867, 891, 947.
- POLAND 338, 519.
- POLICAD, H. und TRITCHOVITCH 1078.
- POLL 952, 953, 969, 971, 996, 1039, 1055, 1057, 1073, 1086, 1088.
- POLL, BEITZKE und EHRMANN 1072.
- POLL und SOMMER 1088.
- POLL und ZUCKERKANDL 1062.
- POLL, H. 1076.
- POLLAG 128, 129, 131, 132, 133, 505.
- POLLAK 647, 649, 675, 868, 934, 946, 1017, 1081.
- POLLINI 609, 675.
- POLVANI 750, 753, 757.
- POMMER 389, 589.
- POMONAREW (s. a. PONOMOREW) 998, 999.
- PONCET 320, 410, 519.
- PONCET und LERICHE 91, 122, 136, 430, 501, 505, 534, 545.
- PONFICK 342, 354, 357, 363, 501, 527, 447, 856, 907, 924, 947.
- PONOMOREW (s. a. FOMONAREW) 1078.
- FOENSGEN 385, 534, 545, 800, 801, 803.
- PONTOPIDAN 712, 757.
- POOL 339, 519, 555, 593, 596, 597, 675.
- POOL und FALK 675.
- POOL-TURNURE 596, 675.
- POPEA und CONSTANTINESCU 497.

- POPPER 974, 1026.
 POPPER, L. 1082.
 PORAK 753.
 PORCILE 241 ff., 519.
 PORGES 655, 658, 673, 1001, 1079.
 PORRINI 534.
 POSER 241 ff., 519.
 POSPELOW 137, 505.
 POSSEK 586, 675.
 POULT 312, 313, 519.
 POWERS 519.
 PRADER 234, 519.
 PRATT, C. 754.
 PREISWERK 98, 501.
 PREISWERK-MAGGI 675.
 PRENANT 4, 501, 549, 557, 559, 560, 675, 762.
 PREUSSE 1052.
 PREUSSE, O. 1086.
 PRIBRAM 238, 387, 519, 534.
 PRIESEL 527, 805, 808, 827, 828, 830, 831, 899, 900, 901, 947.
 PROBST 1079.
 PRÖSCHER und DILLER 613, 675.
 PRUDDEN 343, 351, 525.
 PRUSS 62, 497.
 PRYM 402, 534, 964, 1034, 1073, 1082.
 PUHR 333, 519.
 PUJOL 505.
 PUJOT 136.
 PULAVSKI 1083.
 PULAWSKI 796.
 PULAY 410, 534, 800, 808.
 PUPOVAC 131, 312, 313, 505, 519.
 PURESSEFF, S. 1082.
 PURPURA 675.
 PUTZEY-SWAN 646.
 PUTZEY und SVAEN 675.

 QUADRI 617, 675.
 QUAIN-HOFMANN 16, 491.
 QUANTMEYER 992, 1077.
 QUARELLI 145, 358, 503, 527.
 QUENSEL 519.
 QUERVAIN, DE 19, 25, 27, 36, 41, 86, 91, 100, 101, 103, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 121, 122, 161, 169, 194, 195, 230, 231, 281, 284, 318, 322, 352, 365, 371, 381, 383, 393, 414, 416, 417, 419, 433, 456, 457, 458, 479, 480, 484, 488, 491, 497, 501, 505, 510, 519, 527, 534, 545, 555, 622, 675.
 QUERVAIN, DE und HARA 458.
 QUERVAIN, DE und SARBACH 70.
 QUEST 614, 652, 653, 675.

 QUINCKE 75, 359, 501, 527.
 QUINLAN 505.
 QUINQUAUD 1077.

 RAAB 894, 916, 947.
 RAAB und TERPLAN 402, 535.
 RABAJAC 397, 535.
 RABÉ 287.
 RABINOWITSCH 800, 807.
 RABL 491, 560, 675, 762, 1062, 1073, 1088.
 RADAELI (s. a. REDAELLI) 239, 519.
 RADAELLI 70.
 RADESTOCK 46, 331, 491, 519.
 RADOVICI 641, 672.
 RAGOT 1083.
 RAIDA und SIEGMANN 675.
 RAMASINO 662.
 RAMBERG 24, 491.
 RAMMELT, A. 1082.
 RAMOLT 1019.
 RAMOND DE CARBONNIÈRES 485.
 RAMULT 673.
 RANDORATH 947.
 RANVIER 126, 503.
 RAPP 138.
 RASCOL 234, 519.
 RASMUSSEN 677, 947.
 RATH 887, 896, 920, 947.
 RATHERY 501, 591, 672, 907, 939, 948.
 RATHKE 947.
 RAUBITSCHER, H. 1082.
 RAUDNITZ 787, 808.
 RAUSCHBERG 947.
 RAUTMANN 168, 370, 371, 382, 383, 386, 388, 389, 390, 392, 395, 396, 399, 400, 402, 403, 408, 510, 535, 928, 947.
 RAVE 73, 497.
 RAVENNA 611, 675.
 RAY 339, 519.
 RAYER 445, 545.
 RAYMOND und CLAUDE 726, 737, 744, 757.
 RAYMOND u. ROUBINOWITSCH 366, 527.
 RAYTER 1085.
 READ 543.
 REBATTU 336, 519.
 RECKLINGHAUSEN, v. 397, 399, 519, 535, 622.
 RECKZEH 365, 527.
 RECLUS und CHEVASSU 1088.
 REDAELLI (s. a. RADAELI) 63, 64, 65, 73, 497.
 REDLICH 639.
 REED 308, 513.
 REENSTYERNA, JOH. 1088.
 REGAUD und BENDA 568.
 REGAUD und PETITJEAN 32, 491.

 REGENSBURGER 241 ff., 242, 247 ff., 519.
 REGOLI 652, 675.
 REHN 275, 1064.
 REICH 43, 44, 324, 325, 413, 437.
 REICH und BLAUER 71, 415, 492, 497, 545.
 REICH, A. 491, 519.
 REICHE 988, 1006, 1009.
 REICHE, F. 1078.
 REICHE, T. 1076.
 REICHMANN 947.
 REIDA und SIEGMANN 646.
 REIF 519.
 REIMANN 1009.
 REIMERS 135, 503.
 REINACH und KRÄMER 197.
 REINBACH 339, 492, 519.
 REINHARD 63, 64, 397, 409, 497, 535, 905, 906.
 REINHARD-MARBURG 397.
 REINHARDT 242 ff., 519, 947.
 REINHARDT und CREUZFELDT 527, 892, 947.
 REINHARDT-TEGELEER 241 ff.
 REINHART 385, 430, 535, 545, 555.
 REINHOLD 729, 737, 754, 758.
 REINSTALLER 279, 280, 519.
 REISINGER, A. 932, 944.
 REISS 675.
 REIST 109, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 236, 237, 381, 505, 519, 535.
 REITH 397, 535.
 REMAK 548, 675.
 REMLINGER 116, 342, 505, 527.
 REMOND und MINVIELLE 675.
 RÉMY 392, 530.
 RENAUT 377, 530.
 RENDELMAN und MARKER 133, 342, 505.
 RENDU 338, 519.
 RENNER 1073.
 RENSBURG und REY 675.
 RÉPIN 437, 545.
 REPORT (Myxödemkomitee, London 1888) 527.
 PERINELLI 615, 671.
 REUBEN und MANNING 718, 758.
 REUSS, v. 653, 654, 670.
 REVERCHON 837, 856.
 REVERCHON, DELATRE und WORMS 852, 910, 911, 947.
 REVERCHON, WORMS u. ROQUIER 856, 919, 947.
 REVERDIN 527, 577.
 REVERDIN und KOCHER 343.
 BEVILLIOD 102, 399, 428, 501, 535, 545.
 REY, VAN 312, 313, 519, 675.
 RHEA 505.
 RHEIN 432, 545.
 RHEINDORF 611, 676.

- RHINEHART** 32, 492, 675.
RIBADEAU und HARVIER 1082.
RIBBERT 41, 107, 128, 139, 145, 201, 203, 204, 272, 279, 292, 371, 373, 374, 492, 508, 519, 520, 535, 709, 728, 786, 808, 878, 947, 969, 1046, 1085.
RICARD, DE 118, 121, 505.
RICARD, DE und TAILHOFER 285.
RICCI 1078.
RICHARD 153, 317, 444, 510, 519, 544.
RICHARDS 1041.
RICHARDSON 405, 535, 675.
RICHTER 437, 545, 794, 808.
RICKER 971, 1075.
RIEBOLD 545.
RIEDEL 118, 130, 236, 241 ff., 492, 505, 520.
RIEDER 426, 545, 792, 808.
RIEMANN und HOMMA 161.
RIES 353, 527.
RIESENFELD 426, 545, 792, 808.
RIESSER 675.
RIESSER und NEUSCHLOSS 654, 675.
RIETHUS 336, 520.
RIETMANN 47, 48, 49, 169, 412, 497, 510, 545.
RIETMANN und ABELIN 155.
RIGAUD 303, 511.
RIGHETTI 758.
RIGHI, N. 1082.
RILSSEL, VAN 288, 520.
RINALDI 839, 888.
RINALDI, RINALDO 947.
RINDFLEISCH 939.
RINDFLEISCH-BRESLAU 888.
RINGEL 675.
RITTER 564, 575, 602, 623, 624, 625, 675.
RIVIÈRE 32, 492.
ROBERTSON 505, 675, 833, 934, 946, 1044, 1085.
ROBINSKI 1078.
ROBINSOHN, CAMBY 492.
ROBINSON 667.
ROCAY und COUCHET 808.
ROCAZ und CRUCHET 356, 359, 527, 559, 922, 947.
ROCEY und COUCHET 768.
ROCHA-LIMA, DA 124, 505.
ROCHER 248 ff., 520.
ROCHLER 241 ff.
RÖCKEMANN 675.
RÖDER 279, 280, 505, 520, 545, 827, 944.
RODT, v. 393, 529.
ROFFO und LANDIVAR 638, 675.
ROGER 35.
ROGER und GARNIER 8, 70, 90, 91, 100, 110, 111, 112, 113, 122, 126, 130, 131, 492, 497, 501, 505.
ROGER, WIDAL, TEISSIER 488.
ROGERS 551, 1015.
ROGERS und FERGUSON 552, 675.
ROGGEN 358, 527.
ROGOFF 49, 51, 496, 497, 533.
ROGOFF und STEWART 409.
ROGOWITSCH 352, 354, 357, 497, 527, 548, 549, 675, 925, 926, 947.
ROGOWITSCH und THAON 817.
ROHDE 501.
ROHRSCHACH 758.
ROKITANSKY 125, 505, 859, 947.
ROLLESTON 131, 133, 505.
ROLLET 137, 505.
ROLOFF 988, 1024.
ROMAN 314, 514, 709, 755.
ROMBERG, v. 424, 545.
ROMEIS 51, 52, 69, 358, 422, 497, 498, 527, 545, 716, 767, 925, 947.
ROMEIS, B. 808.
ROMME 675.
RONA-TAKAHASHI 654, 655, 675.
RONCORONI 652, 675, 676.
ROOS 60, 497.
RÖPER 390, 400, 535.
RORSCHACH 729, 737.
RÖSCH 448, 452, 453, 460, 466, 471, 483, 545.
RÖSCH und MAFFEI 452.
ROSE 287, 320, 322, 324, 424, 520, 545, 676.
ROSENBLATT 364, 365, 527, 926, 947.
ROSENBLUM 645, 670.
ROSENBUSCH 542.
ROSENFELD 990.
ROSENHAUER 136, 505.
ROSENSTEIN 974.
ROSENTHAL 649, 676.
ROSITZKY, v. 48, 398.
ROSS 653, 665.
ROSSA 969, 972, 1075, 1084.
ROSSI 561, 582, 676.
RÖSSLE 75, 78, 180, 345, 347, 349, 354, 356, 357, 358, 360, 361, 363, 366, 385, 387, 388, 390, 400, 409, 478, 501, 527, 535, 545, 675, 758, 795, 796, 797, 808, 832, 865, 868, 928, 947, 964, 988, 989, 1073, 1076.
RÖSSLE-GOTTLIEB 910.
RÖSSLE, R. 718.
ROSSTEUSCHER 520.
ROSTHORN 990.
ROTGANS 337, 520.
ROTH 394, 399, 535, 597, 676, 808, 947, 969, 990.
ROTH und FALTA 394.
ROTH und VOLKMANN 676.
ROTHBERGER 646, 676.
ROTHFELD 947.
ROTHSCHILD 343.
ROTHSCHILD und LANDAU 998.
ROTHSCHILD, M. A. 1078.
ROUBIER und GOYET 234, 520.
ROUBINOVITSCH 527.
ROUBINOWITSCH 366.
ROUILLARD 348, 524.
ROUD 492.
ROQUIER 837, 856, 919, 947.
ROUSSELOT 357, 527.
ROUSSY 939, 947.
ROUSSY und CLUNET 371, 375, 508, 527, 535, 559, 576, 578, 676, 617.
ROUSSY und CORNIL 501.
ROUSSY und HUGUENIN 535.
ROUX 288, 520.
ROUX und YERSIN 1019, 1028.
ROUXEAU 577, 578, 582, 676.
ROY 944, 950.
ROY und FROIN 896.
ROZABEL, FARNÉS 916, 948.
RUBASCHOW 803, 804, 805, 808.
RUBELI 337, 520.
RUBENS-DUVAL 371, 535.
RÜBSAMEN 59, 498, 510.
RUDBERG 774, 788, 808.
RUDINGER 57, 359, 364, 494, 498, 524, 580, 582, 584, 616, 642, 643, 644, 663, 664, 676, 1014, 1080, 1084.
RÜDIGER 758.
RUHLMANN 323, 520.
RULISON 552, 676.
RUNGE 137, 241 ff., 505, 520.
RUPPNER 109, 129, 130, 133, 273, 505, 520, 1047, 1048, 1069, 1070, 1087.
RUSSEL 667, 709, 758.
RUSSEL und KENNEDY 520.
RUSSEL und ORO 591.
RUSSOW 501, 527.
RUYTER DE 1041.
RYDGER-RÜDIGER (s. a. RÜDIGER) 758.
SAATHOFF 401, 410, 430, 535, 545.
SABBATANI 652, 676.
SABITTI 234, 520.
SACCHETTO 638, 676.
SACCHI 719, 747.
SACERDOTI 32, 492.
SACERDOTTI 555, 676.
SACRISTÁN 684, 685, 687, 688, 689, 691, 753, 758.
SAHLI 407, 535.
SAIKI 679.
SAINT-GIRONS 359, 523.
SAINTON 698.
SAINTON, P. und DAGNAN-BOUVERET 758.

- SAINTON und RATHÉRY 501, 907, 948.
 SAITO 778, 779, 808.
 SAJOUS 676.
 SAKAGUCHI 866, 948.
 SALIS, v. 205.
 SALIS, v. und VOGEL 108, 205, 501, 520.
 SALITSCHEW 520, 338.
 SALLE 867, 890, 948.
 SALLE, V. und v. DOMARUS 1028, 1082.
 SALMON 389, 535, 655, 676, 927, 948.
 SALTYKOW 271, 303, 304, 354, 517, 520, 527.
 SALVESEN 585, 652, 653, 676.
 SALVESEN und LINDNER 654, 676.
 SALVI 564, 676.
 SALVIOLI und CARRARO 644, 676.
 SALZER 141, 147, 508.
 SALZER und PAYR 145.
 SANDERSON 19, 20, 21, 22, 30, 31, 59, 164, 169, 170, 197, 199, 278, 411, 492, 498, 510, 545.
 SANDERSON und CLERC 412.
 SANDSTRÖM 548, 551, 553, 555, 556, 564, 569, 573, 574, 676.
 SANDVOSS 137, 505.
 SANESI 353.
 SANESSONOW 1077.
 SÄNGER 535, 868, 910, 948.
 SANGUIRICO und CANALIS 140, 508.
 SANTI, DE 618, 621, 676.
 SARBACH 70, 71, 91, 99, 100, 110, 111, 112, 122, 412, 498, 501, 505, 545.
 SARBO, v. 330, 520.
 Sardinishche Kretinismus-Kommission (1848) 545.
 SARLES 652, 673.
 SARTESCHI 702, 758.
 SARVONAT 399, 536.
 SASAKI 69, 438, 498, 545.
 SATA 213, 214, 520.
 SATTLER 389, 396, 399, 400, 402, 535.
 SAUER 238, 371, 377, 520, 623, 628, 629, 676.
 SAUERBRUCH 387, 800.
 SAVIOZZI 520, 674, 676.
 SAVY 136, 503.
 SAVY und FLORENCE 520.
 SAXER 962, 981, 1073.
 SCABELL, A. 1017, 1018, 1081.
 SCAFFIDI 948.
 SCAGLIONE, S. 70, 498, 1078, 1082.
 SCHABAD 653, 676.
 SCHACHELMANN 331.
 SCHACHENMANN 520.
 SCHÄDEL 295, 520.
 SCHÄFER 70, 279, 280, 498, 520, 856, 862, 948, 991, 994.
 SCHÄFER und JAFFÉ 905.
 SCHAFFERMANN 653, 659.
 SCHAFFER 561, 758.
 SCHÄFFER 676.
 SCHALL 554, 564, 565, 567, 569, 571, 575, 600, 604, 618, 676.
 SCHAMBECHER 771.
 SCHAMBERGER 808.
 SCHAPER 549, 556, 561, 563, 573, 599, 676, 1060, 1061, 1070, 1088.
 SCHAPER und KOHN 1063.
 SCHAUBE 535.
 SCHAUER 241 ff., 259, 520.
 SCHAYER 309, 310, 520.
 SCHEARER 758.
 SCHEEL, O. 983, 1073, 1076, 1081.
 SCHEL 965.
 SCHELL 964.
 SCHENCK 151, 510, 1073.
 SCHEPELMANN 67, 498, 948.
 SCHICKELE 625, 676.
 SCHIEF 961.
 SCHIERBECK, N. J. 1079.
 SCHIEF 141, 145, 344, 508, 527, 593, 676.
 SCHIFF, K. 1084.
 SCHIFFER 611, 676.
 SCHIFFER und RHEINDORF 676.
 SCHIFFMACHER 75, 350, 502.
 SCHIFFNER 468, 545.
 SCHILDER 2, 39, 79, 80, 81, 83, 94, 96, 267, 356, 359, 360, 492, 502, 520, 525, 527, 559, 561, 576, 578, 582, 583, 584, 602, 676, 642, 667, 768, 808, 841, 922, 943, 1040, 1042, 1085.
 SCHILDER und IPLAND 96.
 SCHILDER und RÖSSLE 75.
 SCHILF 56, 498, 963, 964, 1073.
 SCHILF und HEINRICH 63, 64, 498.
 SCHILLER 287, 289, 314, 520.
 SCHILLER, v. 131, 133, 506.
 SCHILLING 520.
 SCHIMMELBUSCH 309, 310, 520.
 SCHIÖTZ 545, 676.
 SCHIRMER 421, 423, 545, 580, 639, 676, 790, 791, 796, 808.
 SCHITTENHELM u. WEICHARDT 436, 444, 445, 545.
 SCHLAGENHAUFER 155, 413, 542, 628, 677, 712, 771, 808, 859, 905, 948.
 SCHLAGENHAUFER und WAGNER v. JAUREGG 344, 345, 438, 437, 449, 454, 458, 459, 460, 462, 463, 465, 468, 471, 476, 482, 484, 510, 527, 545.
 SCHLANGE 492.
 SCHLÄPFER 520.
 SCHLAYER, C. 993, 1078.
 SCHLENDER 235, 520.
 SCHLESINGER 358, 428, 510, 527, 545, 623, 677, 688, 693, 694, 695, 706, 710, 758, 772, 784, 785, 787, 808.
 SCHLIMPERT 135, 506.
 SCHLITTLER 477, 545.
 SCHLOSSBERGER 1082.
 SCHLOSSMANN 782, 808.
 SCHLÜTER 520.
 SCHMALTZ 966, 1074.
 SCHMALZ 749.
 SCHMALZ, A. 758.
 SCHMAUCH 61, 498.
 SCHMERZ 323, 325, 339, 520.
 SCHMID 508, 545, 549, 677, 709, 758.
 SCHMID, E. 22, 28, 33, 35, 36, 70, 140, 492, 498.
 SCHMIDT 893, 950, 1018, 1038, 1063, 1070, 1086, 1088.
 SCHMIDT und KLOSE 1068.
 SCHMIDT, C. 758.
 SCHMIDT, H. 1017, 1081, 1084.
 SCHMIDT, K. 241, 242 ff., 520.
 SCHMIDT, M. B. 30, 32, 38, 39, 41, 45, 77, 98, 173, 274, 276, 278, 335, 492, 502, 520, 813, 859, 862, 893, 948, 983, 1034, 1035, 1046, 1072, 1084, 1085, 1089.
 SCHMIDT, P. 1088.
 SCHMIDT, R. 241, 242 ff., 520.
 SCHMIDTMANN 279, 280, 281, 520, 853, 859, 860, 948, 961, 1000, 1012, 1078.
 SCHMIDTMANN, M. 804, 805, 808, 1078, 1080.
 SCHMIDTMANN und RÖDER 280.
 SCHMIEDEN 1075, 1076.
 SCHMIERGELD 70, 91, 498, 499, 502, 512, 618, 662.
 SCHMINCKE 729, 737, 758, 808, 948, 985, 986, 1046, 1048, 1059, 1069.
 SCHMINCKE-ROMEIS 716.
 SCHMINCKE, ALEXANDER 760.
 SCHMITT 847, 861, 862, 948.
 SCHMORL 303, 304, 389, 402, 520, 532, 602, 604, 610, 623, 624, 625, 627, 628, 629, 633, 635, 677, 808, 853, 856, 948, 968, 969, 974, 990, 992, 993, 994, 1013, 1019, 1075.
 SCHMORL und INGIER 993, 994.

- SCHMORL und KOCKEL 1031, 1038.
 SCHMORL und SIMMONDS 852.
 SCHMORL, H. 1080.
 SCHMUTZIGER 294, 304, 520.
 SCHNEIDER 309, 310, 211, 520, 597, 677, 721, 747, 758, 1017, 1032, 1038, 1084.
 SCHNEIDER u. DENTLER 309.
 SCHNEIDER und SCHMIDT, H. 1017.
 SCHNEIDER, P. 1081.
 SCHNITZLER 113, 233, 234, 396, 397, 492, 520, 535, 913, 948.
 SCHNITZLER u. WÖFLER 339.
 SCHNYDER, K. 1079.
 SCHÖLBERG 809.
 SCHOLTZ 745, 754, 948.
 SCHOLZ 448, 450, 451, 452, 453, 458, 459, 463, 464, 468, 471, 472, 473, 475, 476, 478, 480, 484, 487, 521, 545, 637, 677.
 SCHOLZ und FINKBEINER 452.
 SCHOLZ und ZINGERLE 465, 466, 545.
 SCHÖNBERG 129, 132, 311, 312, 313, 506, 521, 804, 808.
 SCHÖNBERG und BRANDT 804.
 SCHÖNBERG und SARAGUCHI 866, 948.
 SCHÖNBERGER 366, 527.
 SCHÖNBORN 383, 535.
 SCHÖNE 308, 521.
 SCHÖNEMANN 355, 422, 459, 527, 546, 923, 924, 925, 948.
 SCHÖNEMANN und COMTE 422.
 SCHÖNEMANN und DE COULON 460.
 SCHÖNIG 1076.
 SCHÖNMANN 546.
 SCHOTT 1042, 1044.
 SCHRAGER 338, 521.
 SCHRANZ 424, 546.
 SCHRAUBE 385.
 SCHREIBER 549, 552, 558, 561, 563, 565, 567, 677.
 SCHRIDDE 386, 421, 535, 546, 763, 765, 767, 776, 786, 790, 791, 794, 795, 796, 801, 803, 808.
 SCHRÖDER 940.
 SCHRÖTTER, v. 389, 535.
 SCHÜCKING 521.
 SCHUMACHER, v. 1071, 1072, 1089.
 SCHUMACHER und ROTH (s. a. SCHUMACHER) 808.
 SCHULGIN 804, 809.
 SCHÜLLER 632, 677, 758, 948.
 SCHULMANN 137, 506.
 SCHULTEN 677.
 SCHULTZ 80, 81, 345, 350, 352, 353, 354, 356, 358, 360, 361, 364, 502, 527, 910, 948.
 SCHULTZE 51, 55, 80, 330, 348, 351, 354, 356, 358, 360, 363, 383, 385, 498, 521, 535, 834, 922.
 SCHULTZE und FISCHER 890, 892, 894, 913, 948.
 SCHULTZE, O. 22.
 SCHULTZE, OSKAR 1046.
 SCHULTZE, W. H. 82, 502, 527, 559, 677, 948.
 SCHULTZKE 78.
 SCHULZ 729, 737, 758.
 SCHULZE 639.
 SCHUM 1086.
 SCHUMACHER und ROTH (s. a. SCHUMACHER) 394, 399, 535.
 SCHUMKOWA-TABINA 593.
 SCHUMKOWA-TRUBINA 508, 677.
 SCHÜNEMANN 911, 948.
 SCHUPPISSER 304, 305, 521.
 SCHUR 985.
 SCHUR und WIESEL 1013, 1080.
 SCHUSTER 235, 506, 521, 948, SCHUETT 521.
 SCHÜTZ 115, 399, 400, 506, 535.
 SCHWAB 932, 948.
 SCHWALBE 681, 1084.
 SCHWALBE, G. 685, 758.
 SCHWARTZ 131, 506, 976.
 SCHWARTZ, Th. 948.
 SCHWARZ 248 ff., 337, 489, 513, 521, 719, 809, 926, 948, 977, 1076, 1086.
 SCHWARZ und BASS 652, 677.
 SCHWARZ und PAPPENHEIMER 767.
 SCHWARZ, E. 758.
 SCHWARZWALD, R. 1086.
 SCHWENDENER 350, 527.
 SCHWENKENBECHER 446, 447, 546.
 SCHWERIN 506.
 SCHWÖRER 219, 241, 242 ff., 326, 521.
 SCHWYZER, F. 1006, 1033, 1083.
 SCIPIADES 677.
 SCOTT 597, 662, 673, 700.
 SCUDDER 1088.
 SCYMONOWICZ und CYBULSKI 991.
 SEDLEZKY 498, 834, 843, 948.
 SEGALE 641, 677.
 SEGURA 521.
 SEHRT 216, 217, 363, 527.
 SEIBERT 727, 735, 739.
 SEIDEL 803, 809.
 SEIFFERT 287, 288, 521.
 SEIGNER 758.
 SEITZ 59, 323, 498, 521, 574, 577, 615, 677, 758.
 SEITZ u. LEIDENIUS 358, 528.
 SEKIGUCHI 888, 919, 948.
 SELDOWITSCH 80, 335, 336, 343, 521, 528.
 SELLE 891.
 SELLEI 115, 506.
 SENNELS 261, 521.
 SENSBURG 452, 546.
 SEQUEIRA 1038.
 SERAFINI 70, 242 ff., 498, 521.
 SERBIN 670.
 SERGENT 439, 537.
 SERMAN 145, 146, 508.
 SERTOLI 1071, 1089.
 SESTINI 498.
 SETTI 1053.
 SÉZARY 758.
 SHANKS 647, 648, 677.
 SHARP und HART 769.
 SHARPE 646, 647, 655, 661, 664, 672, 674, 677.
 SHAW 528.
 SHAW und HALLIBURTON 344.
 SHEEN 521, 804.
 SHEEN, GRIFFITHS u. SCHÖLBERG 809.
 SHEPPARD 521.
 SHEPPARDSON 291, 521.
 SHERMAN 670.
 SHIMA 1012, 1080.
 SHIMBO 1028.
 SHIMODAIRA 125, 506.
 SHORT 115, 506, 1079.
 SIEBENHALS 361.
 SIEBENMANN 353, 476, 477, 479, 528, 546.
 SIEBENTHAL, v. 80, 345, 360, 363, 502, 528.
 SIEDAMGROTZKY 308, 521.
 SIEGERT 350, 528.
 SIEGMUND 881, 948, 976, 1076.
 SIEGRIST 948.
 SIEGRIST und KOLLMANN 353, 528.
 SIEMENS 431, 444, 445, 510, 546.
 SIEMENS und BLUHM 444.
 SIESS und STÖRK 535.
 SIEVEKING 288, 521.
 SIGNORE 29, 492.
 SIGNORELLI 920, 948.
 SILATSCHEK 118, 121, 123, 236, 506, 521.
 SILBERBERG 635, 677.
 SILFVAST 948.
 SILVAN 562, 677.
 SILVESTER 644.
 SILVESTRI 652, 677.
 SIMCHOWICZ 398, 400, 535.
 SIMMONDS 106, 107, 108, 109, 112, 113, 116, 117, 118, 121, 122, 124, 133, 234, 303, 342, 371, 377, 378, 384, 385, 387, 395, 396, 492, 502, 506, 521, 535, 569, 628, 677, 712, 784, 786, 803, 804, 805, 809, 832, 835, 836, 837, 852, 853, 856, 859, 860, 861, 862, 888, 889, 900, 901,

- 904, 905, 908, 919, 920, 943, 949, 978, 979, 984, 988, 989, 1002, 1005, 1006, 1019, 1024, 1026, 1033, 1074, 1076, 1079.
- SIMMONDS und BRANDES 831, 949, 858.
- SIMMONDS und MARINE 392.
- SIMMONDS und PETTAVEL 396.
- SIMMONDS, M. 1082, 1083, 1088.
- SIMONDS 949.
- SIMON 118, 119, 120, 219, 506, 521, 546, 549, 557, 560, 709, 758.
- SIMONINI 616, 677.
- SIMPSON 201, 521, 528, 582, 583, 652, 661.
- SIMPSON und HUNTER 927, 949.
- SIMPSON, SUTHERLAND 677.
- SIMPSON, SUTHERLAND und RASMUSSEN 677.
- SINAKEWITSCH 498.
- SINAKEWITSCH und OSSOKIN 63.
- SINGER 606.
- SINGER, GRETE 677.
- SINNER, v. 108, 219, 221, 229.
- SISSON und FINNEY 702, 758.
- SKINNER 155, 510.
- SKUBISZEWSKI 949.
- SLAUCK 528.
- SLAWYK 737, 741, 742, 744, 757.
- SLOAN 888, 939.
- SMITH 155, 447, 510, 546, 782, 809.
- SMITH und BRODERS 161, 498, 510.
- SMITH-DIETRICH 570, 571, 818.
- SMOLER 261, 263, 266, 521.
- SNESSARELD, P. 1073.
- SOBOTTA 492, 764.
- SOBOTTA, J. 809.
- SOCIN 273, 288, 338, 521.
- SOCIN und SCHILLER 287.
- SOFER 546.
- SOKOLOW 110, 506, 824, 949.
- SOLI 615, 677, 767, 796, 809.
- SOLTMANN 614.
- SOMMER 860, 949, 1088.
- SONNENBERG, E. 1075.
- SÖRENSEN 672.
- SOROUR 72, 498, 546, 677.
- SOUCEK 102, 502, 546.
- SOULIÉ 3, 953.
- SOULIÉ und VERDUN 492, 552, 677.
- SOUPAULT 385, 535.
- SOURDEL 93, 94, 116, 499, 502, 503.
- SOUTHAM 118, 124, 505.
- SOYER 817, 949.
- SPANNAUS 118, 121, 122, 506, 521.
- SPANNAUS und SILATSCHEK 236.
- SPARAPANI 583, 671.
- SPATZ 821, 849, 949.
- SPECHT 1076.
- SPEESE 307, 518.
- SPEHLMANN, F. 1018, 1081.
- SPENCER 43, 492.
- SPENDER 965.
- SPIEGEL 655, 663.
- SPIEGELBERG 150, 151, 510.
- SPIELER 677.
- SPIELMEYER 692, 709.
- SPIERIG 234.
- SPRING 829.
- SSERDJUKOFF, M. G. 1081.
- SSOKOLOW 678.
- SSYSSOJEFF 767, 774, 776, 809, 1076.
- STADELMANN 234, 521.
- STADLER 506.
- STÄHELIN 394, 535.
- STAHL 453, 461, 463, 466, 471, 475, 483, 546.
- STAHL und NIEPCE 469.
- STAHNKE 159, 161, 165, 167, 170, 204, 418, 510, 521, 546.
- STAHNKE und HUECK 420.
- STAHR 792, 809.
- STÄELIN 79, 336, 502, 521.
- STÄMMLER 153, 154, 273, 305, 421, 422, 429, 510, 521, 546, 816, 925, 949.
- STANGL 1058, 1086.
- STANLEY 338, 521.
- STANTON 709, 758.
- STARCK 394, 535.
- STARK 949.
- STARKEY 678.
- STARLINGER 415, 498, 546.
- STAUNIG 502.
- STAZZI 562, 678.
- STEARNS 654, 680.
- STEARNS und JANNEY 678.
- STECKSEN 1075.
- STEELE 1009.
- STEENBOCK 155, 509.
- STEFANOFF 924, 949.
- STEGMANN 498.
- STEIGER 234, 521, 896, 949.
- STEIM 241, 242 ff., 521.
- STEINACH 716.
- STEINBERGER 58, 498.
- STEINBISS 1005, 1006, 1008, 1079.
- STEINBRÜGGE 476, 544.
- STEINDL 1088.
- STEINDL und MÖNKEBERG 1070.
- STEINER 424, 425, 427, 510, 546.
- STEINHAUS 241, 242 ff., 246 ff., 518, 939.
- STEINHEIM 678.
- STEINHEIM und DANCE 605.
- STEINITZ, H. 1080.
- STEINKE 1036.
- STEINKE, P. 1084.
- STEINLIN 349, 528.
- STEINTHAL, v. 356.
- STEMMLER 964.
- STENDELL 949.
- STENHOLM 630, 678.
- STENVERS 678.
- STEFHAN, R. 1078.
- STERN 338, 345, 399, 521, 528, 535, 650, 664, 700, 754.
- STERN und NOTHMANN 647, 648.
- STERN, F. 745, 746, 758.
- STERNBERG 88, 108, 346, 363, 500, 506, 528, 716, 898, 901, 964, 990, 997, 1014, 1022, 1073.
- STERNBERG u. LEMIERRE 117.
- STERNBERG-PRIESEL 830, 831.
- STERNBERG, C. 830, 949.
- STERNBERG, H. 1078.
- STERNBERG, M. 949.
- STETTNER 349, 498, 528, 767.
- STAUDENER 809.
- STAUDINGER und FORSTNER 804.
- STEWART 409, 533, 660.
- STEWART und GIBSON 535.
- STHEEMAN 652, 678.
- STICH 508.
- STICH und MAKKAS 144, 145, 146, 508.
- STIEBEL 425, 546.
- STIEDA 1, 354, 357, 492, 528, 762, 926, 949, 1061, 1062, 1088.
- STIEFLER 949.
- STIEFLER und LIVET 911.
- STIEVE 716.
- STILLING 963, 984, 990, 1001, 1060, 1061, 1073, 1088.
- STILLING, H. 1076.
- STINER 68, 443, 498, 546.
- STINER-LAGER (s. a. LAGER) 546.
- STOCCADA 348, 349, 366, 464, 470, 471, 474, 478, 528, 546, 899.
- STOCKARD 429, 546.
- STOCKER 868, 949.
- STOFFEL 94, 502.
- STOFFEL, EDDA 97.
- STÖHR 762, 962, 1088.
- STOLAND 591, 678.
- STÖLTZNER 48, 49, 349, 497, 528, 610, 653, 678, 994, 996, 1011.
- STÖLTZNER, W. 1079.
- STOLZ 991.
- STOOSS 546.
- STÖRCK 985, 986, 1022, 1071, 1076.
- STOERCK, O. 1082, 1089.
- STOERCK 330, 521, 535.

- STRAATEN, VAN 521.
 STRADA 571, 592, 601, 608,
 609, 611, 615, 624, 625,
 678, 887, 916, 949.
 STRADIVARI 615, 678.
 STRALINGER 53.
 STRÄTER 502.
 STRAUB 978, 1009, 1076.
 STRAUB, H. 1079.
 STRAUCH 602, 621, 626,
 678.
 STRÄULI 521.
 STRAUSS 337, 521.
 STRECKEISEN 15, 17, 39, 40,
 41, 44, 45, 46, 47, 173,
 337, 492, 521.
 STREHLOW 1082.
 STREIFF 18, 492.
 STREISSLER 521.
 STRICKER 905, 942, 1084.
 STROEBE 949.
 STROEBEL 546.
 STRUBELL 1028.
 STRÜMPFEL, v. 400, 535, 887,
 894, 895, 949, 1003.
 STUART-LOW 521.
 STÜBEL, A. 709.
 STUBENRAUCH 346.
 STUBENRAUCH, v. 528.
 STUBER 498.
 STUCKENBERG 611, 678.
 STUDNICKA 698, 755.
 STUMME 356, 388, 524, 530,
 604, 678, 819, 940, 949.
 STUMPF 728, 821, 822, 834,
 848, 910, 912, 913, 949.
 SUCHANNEK 829, 949.
 SUDAN 656, 663.
 SUDECK 371, 382, 394, 407,
 535, 1075.
 SULTAN 39, 41, 103, 141, 492,
 502, 508.
 SUMITA 350, 528.
 SURBEK 351, 399, 468, 528,
 535, 546.
 SURMONT 890, 949.
 SURY, v. 809.
 SUSSIG 973, 974, 975, 1027,
 1073, 1082.
 SUTHERLAND, SIMPSON 677.
 SUTTON BLAND 492.
 SUZUCKI 1047, 1049, 1050,
 1085.
 SUZUKI und HEDINGER 1049.
 SVAEN 675.
 SVEHLA 768, 793, 809.
 SVINGLE 583, 673.
 SVITZER 1088.
 SWAN 646.
 SWARTS 146, 508, 585, 593,
 602, 678.
 SWARTS und THOMPSON 46,
 492.
 SWIĘCICKI 535.
 SWOBODA 312, 521.
 SYMINGTON 556, 678.
 SYMMERS und WALLACE 350,
 528.
 SYSSOJEW 983.
 TABERLET 117, 504.
 TABINA 593.
 TADEI und TORRINI 986.
 TAILHEFER 118, 121, 122, 285,
 506.
 TAKAHASHI 654, 655, 675.
 TAKAMINE 991.
 TAKANE 396, 535.
 TAKÉ, N. M. und DA MARINE
 1078.
 TAKEDA 42, 492.
 TAKENAGA 1078.
 TAKEYA 737, 741, 758.
 TALBOT 663.
 TAMBURINI 895, 949.
 TAMEMORI 779, 809.
 TAMMAN 962, 993, 1073.
 TANABE 66, 69, 443, 498, 546.
 TANAHILL 310, 521.
 TANBERG 66, 67, 498, 578, 581,
 582, 585, 591, 597, 638,
 640, 678.
 TANBERG und TRAUTMANN
 358.
 TANDLER 58, 557.
 TANDLER und GROSS 83, 498,
 502, 796, 809, 864, 866,
 892, 949.
 TANSINI 310, 521.
 TASCIRO 303, 521.
 TATUM 49, 57, 354, 359, 360,
 362, 363, 498, 528.
 TAUSSIG 436, 439, 444, 483,
 484, 485, 487, 546.
 TAVEL 234, 236, 242 ff., 437,
 506, 521, 546.
 TEDESCHI 678.
 TEGELER 241 ff., 521.
 TEISSIER 488, 1082.
 TÉMOIN und PILLIET 521.
 TENCHINI 412.
 TENCHINI und CAVATORTI 492,
 546.
 TENDIK 667.
 TERESCHKOWITSCH 144, 145,
 508.
 TERMEER, G. 758.
 TERPLAN 402, 535.
 TERREY 204.
 TERRY 222, 521.
 TERRY und SHAPARDSON 231,
 521.
 TESCIONE 58, 498.
 TESTUT 15.
 TEUTSCHLÄNDER 949.
 TEWELES 522.
 THALER 580, 582, 584, 586,
 658, 678.
 THAON 817, 843, 949.
 THEILHABER 390, 535.
 THEISEN 522.
 THÉMOIN und PILLIET 216.
 THEUVEYNY 362, 523, 659.
 THÉVENOT 153, 509, 513.
 THIEME 451, 483, 546.
 THIEMICH 611, 614, 653, 678.
 THIERRY 678.
 THIMM 546, 552, 554, 555, 556,
 563, 567, 678.
 THIOROLOIX und DÉBRÉT 804,
 809.
 THOM 422, 546, 843, 925, 949.
 THOMAS 48, 428, 488, 528, 546,
 612, 614, 626, 678, 804,
 807, 890, 949, 956, 958,
 969, 977, 985, 986, 1019,
 1022, 1923, 1024, 1026,
 1028, 1036, 1047, 1048,
 1049, 1050, 1059, 1073,
 1076, 1085.
 THOMAS und DELHOUGNE 49,
 53, 110, 349, 498, 506,
 528.
 THOMAS und MILLER 1048.
 THOMAS, E. 678, 1072, 1076,
 1083.
 THOMPSEN 673.
 THOMPSON 46, 146, 358, 492,
 525, 553, 576, 580, 581,
 599, 600, 602, 618, 638,
 640, 648.
 THOMPSON und HARRIS 574,
 600, 602, 605, 619.
 THOMPSON-LEIGHTON 593.
 THOMPSON, LEIGHTON und
 SWARTS 508, 585, 602.
 THOMPSON, F. D. 551, 667,
 678.
 THOMPSON, R. L. 617, 678.
 THOMPSON, R. L. und HARRIS
 678.
 THOMPSON, R. L. und LEIGH-
 TON 678.
 THOMPSON, R. L., LEIGHTON
 und SWARTS 678.
 THOMSEN 241, 242 ff., 247 ff.,
 522.
 THOMSON 582, 584, 671.
 THORBECKE 385, 386, 400, 535.
 THOREL 546.
 THUMIN 1081, 1084.
 THURLOW 654, 680.
 TIBERT 57, 492, 498.
 TIEDJE 716.
 TIEZTE 431, 546.
 TILLAUX 294, 522.
 TILNEY und WARREN 752,
 758.
 TISDALL 653, 665, 653, 669.
 TIXIER 781, 808.
 TIXIER, L. und J. TROISIER
 1083.
 TIZZONI 352, 523, 645, 1001,
 1003, 1079.
 TIZZONI und CENTANNI 354,
 528, 926, 950.
 TOBIAS 800, 809.

- TOBLER 380, 536.
 TODYO 565, 566, 625, 628, 678.
 TOKUMITSU 563, 567, 573, 678, 1014, 1015.
 TOLESTONE 679.
 TÖLKEN 422, 546, 822, 925, 950.
 TOLOT und SARVONAT 399, 536.
 TOMASELLI 118, 506.
 TOMASZEWSKI 576, 636, 678.
 TOMELLINI 125, 126, 127, 506.
 TOEPFER 977, 1076.
 TORETTA 678.
 TORNATOLA-FULCI 522.
 TORRI 90, 91, 100, 111, 113, 122, 502, 506.
 TORRI und TOMELLINI 125.
 TORRINI 986.
 TORTEN, HELLMANN 367.
 TOUCHE, PERRIN DE LA, und DIDE 83.
 TOURDES 492.
 TOURETTE (s. PERRIN).
 TOURNEAUX 762, 950.
 TOURNEAUX und VERDUN 492.
 TOURNEUX 4, 117, 489, 506.
 TOURNEUX-VERDUN 552, 558, 561, 678.
 TOYOFUKU 587, 642, 678.
 TRAINA 22, 352, 492, 498, 528, 571, 678, 926, 950.
 TRAINA und REDAELLI 65.
 TRAUBE 536.
 TRAUTMANN 32, 140, 354, 355, 357, 358, 434, 492, 508, 522, 528, 546, 556, 561, 578, 581, 621, 622, 640, 678, 679, 697, 702, 730, 750, 751, 758, 866, 926, 927, 941, 950.
 TRENDELENBURG und GÖBEL 654, 679.
 TRITCHOVITCH 1078.
 TROISIER, J. 1033.
 TROITZKY 236, 522.
 TROELL 203, 229, 371, 374, 375, 377, 380, 382, 409, 522, 536.
 TROUSSEAU 391, 397, 403, 536.
 TROXLER 437, 483, 546.
 TRUBINA 508, 677.
 TRUMPY 451, 546.
 TSCHIKSTE 51, 498.
 TSUJI 66.
 TUCKETT 1077.
 TUCZEK 961, 1035, 1073, 1086.
 TUCZEK, K. 1078.
 TURIN 394, 536.
 TURNA 724.
 TURNER 729, 758.
 TURNURE 596, 675.
 TUVE 785, 809.
 TYLER 337, 522.
- UGHETTI 508.
 UGHETTI und MONTANDON 144.
 UGOLINI 638, 679.
 UHLENHUTH 642, 679.
 UHTHOFF 903, 923, 950.
 UKAI 624.
 UKITA 155, 510.
 ULRICH 522, 968, 969, 1075, 1084.
 ULRICH und KLOSE 314.
 ULTMANN, v. 137, 138, 506.
 UEMURA 93, 94, 133, 238, 381, 502, 506, 536, 681, 683, 684, 685, 687, 690, 693, 694, 695, 696, 698, 714, 721, 723, 729, 730, 737, 738, 748, 758.
 UNDERHILL u. BLASHERWICK 591, 649, 679.
 UNDERHILL und BOGERT 654.
 UNDERHILL und HILDITSCH 643, 644, 679.
 UNDERHILL und SAIKI 679.
 UNDERHILL, TILESTON und BOGERT 653.
 UNDERHILL, TOLESTONE und BOGERT 679.
 UNGEHEUER 98, 502.
 UNGER 528, 790, 809, 1085.
 UNGERMANN 80, 81, 336, 502, 522.
 UNGERMANN und SCHULTZKE 78.
 UNNA 344, 476, 528, 546.
 UNNA-PAPPENHEIM 689.
 URBAN 336, 522.
 URECHIE 653.
 URECHIA 703, 704.
 URECHIA und GRIGORIN 758.
 USUI 297, 298, 301, 302, 522.
 UTHY 950.
 UTTERSTRÖM 55, 387, 499, 536, 797, 809.
- VAGLIO 589, 669.
 VALENTIN 85, 101, 111, 502, 506, 1088.
 VALERIO 440, 540.
 VALKENBURG, v. 910, 950.
 VALLILLO 354, 528.
 VANDERLINDEN 577, 584, 585, 679.
 VANZETTI 146, 508.
 VAQUEZ 528.
 VARIOT und BOQUIER 916, 950.
 VARIOT und PIRONNEAU 906, 950.
 VARVARO, G. B. 1079.
 VAS 431, 546.
 VASSALE 562, 578, 583, 584, 590, 592, 597, 615, 617, 638, 640, 679, 895, 926, 950, 1063.
- VASSALE und BERNARDINI 342, 357, 361, 528.
 VASSALE und DONAGGIO 645, 679.
 VASSALE und GENERALI 549, 553, 579, 582, 583, 593, 597, 640, 641, 679.
 VASSALE und PIANA 553.
 VEAN 492.
 VECCHI, B. DE 1051, 1052, 1083, 1086.
 VEIL 363, 528.
 VEILLON 349, 528.
 VEIT 93, 94, 502, 907, 950, 988.
 VEIT, B. 966, 1074, 1079.
 VENOT 339.
 VENOT, PARCELIER und BONNIN 522.
 VENTURELLI 546.
 VENULET-DUCIBROWSKY 1086.
 VERDUN 1, 2, 3, 4, 81, 173, 490, 492, 500, 502, 509, 549, 552, 557, 558, 559, 560, 563, 599, 677, 678, 679, 770, 809.
 VEREBELY, v. 103, 261, 263, 266, 283, 327, 329, 330, 502, 522, 551, 552, 553, 561, 563, 565, 571, 573, 580, 598, 599, 600, 602, 604, 607, 608, 619, 621, 679, 719.
 VERGER 737, 758.
 VERMEHREN 87, 502.
 VERMEULEN 556, 559, 560, 679.
 VERNEUIL 44.
 VERNON 856, 888.
 VERRIER 511.
 VERRON 839, 931, 950.
 VERSÉ, M. 999, 1078.
 VERTON 8, 29, 32, 33, 492.
 VERSTRAETEN und VANDERLINDEN 577, 584, 585, 679.
 VIANNA 124, 506.
 VIAMAY und PINATELLE 273, 522.
 VICARELLI 615, 679.
 VIDONI 679.
 VIERORDT 15, 492.
 VIGNIER 56, 499, 528, 679.
 VILLA SANTA 986.
 VINCENT 55, 549, 580, 581, 641, 659, 679, 1063.
 VINCENT und ARNASON 358, 359, 499, 528, 679.
 VINCENT und JOLLY 358, 499, 528, 560, 679.
 VINCENT, SWALE 996.
 VINCENT, SWALE u. HOLLENBERG 1078.
 VINES 650, 679.
 VIOLA 817, 843, 947.
 VIRCHOW 18, 26, 29, 94, 96, 126, 179, 216, 285, 330,

- 397, 421, 437, 445, 448, 459, 460, 466, 468, 472, 477, 484, 492, 502, 506, 510, 522, 528, 536, 547, 548, 630, 709, 800, 809, 833, 863, 887, 924, 950, 1002, 1018, 1026, 1032.
- VIRCHOW, R. 758, 1078, 1079, 1083.
- VISCHER 792, 809.
- VITALLE 674.
- VITRAC 137, 138, 506.
- VITRAC und v. EISELSBERG 138.
- VITRUVIUS 435, 547.
- VITRY und GIRAUD 91, 122, 502, 506.
- VOGEL 11, 12, 108, 109, 201, 205, 236, 492, 501, 502, 520, 522, 536, 597, 652, 654, 671, 680, 821, 822, 848, 950.
- VOGT 55, 349, 495, 528, 642, 669, 767, 768, 808.
- VOEGTLIN 561, 652, 653, 671.
- VOEGTLIN und Mc CALLUM 680.
- VOLCKAMER, v. 547.
- VOLHARD 745, 758.
- VOELKER 680.
- VÖLKER, H. 1001, 1079.
- VOELKER, BERRY und PERRY 506.
- VOLKMANN 676.
- VOLKMANN, v. 690, 691, 698, 752, 758.
- VOLKMUTH 1053, 1086.
- VOLLMER 650, 655, 666, 680.
- VONWILLER 309, 310, 522, 990.
- VORONOFF 145, 508.
- VOSS 547.
- VROLIK 471, 547.
- VULPIAN 990, 992, 993, 1012, 1088.
- WAARD, DE 653, 680.
- WACHENDORFF 1035, 1077.
- WÄCHTER 305, 313, 522.
- WACKER 997, 1077.
- WACKER und HUECK 998.
- WAGNER 140, 353, 438, 508, 522, 577, 673, 680.
- WAGNER v. JAUREGG 155, 342, 344, 345, 351, 413, 437, 449, 450, 451, 452, 454, 458, 459, 460, 462, 463, 465, 468, 471, 472, 475, 476, 478, 479, 481, 482, 484, 485, 486, 487, 508, 510, 527, 529, 539, 542, 545, 547.
- WAGNER, R. 1078.
- WÄHNER 397, 398, 536.
- WAIL 492.
- WALBAUM 359, 528, 578, 582, 593, 642, 680.
- WÄLCHLI 464, 547.
- WALDEYER 765, 1071.
- WALDEYER, W. 809.
- WALKER 1071, 1089.
- WALKO 115, 116, 117, 381, 506, 536.
- WALKUP, J. 1083.
- WALLACE 350, 528.
- WALLER 586.
- WALLGREN 939.
- WALLISCH 763, 809.
- WALLMANN 466, 471, 547.
- WALLNER 61, 494.
- WALLS 27.
- WALTER 353, 354, 529, 705, 714, 715, 736, 751, 758, 940.
- WALTER und HOSEMANN 383, 536.
- WALTER, F. K. 685, 686, 687, 692, 700.
- WALTER, H. 1081.
- WALTERS 1084.
- WALTHER 80, 334, 336, 337, 522, 736, 758.
- WANNER 25, 104, 492, 502.
- WARNEWITZ 1055.
- WARREN 522, 752, 758.
- WARSCHAUER 115, 506.
- WART 950.
- WARTHIN 1009.
- WARTIN, J. 1081.
- WASER 395, 536.
- WASSERMANN 767, 807.
- WASSERTRILLING 680.
- WASSING 938.
- WASSMUND 1047, 1085.
- WASSMUTH 1045.
- WATANABE 649, 650, 655, 680.
- WATSON 66, 67, 68, 492, 585, 649, 650, 661, 674.
- WATSON und TAUBERG 67.
- WATSON, A. 1078.
- WEBER 241 ff., 259, 506, 522.
- WEBER und SCHMIDT 950.
- WEBER, A. 680.
- WEEKS 117, 118, 506.
- WEGELIN 24, 29, 31, 83, 124, 331, 348, 411, 413, 426, 434, 437, 492, 496, 501, 504, 510, 522, 529, 543, 547, 792, 796, 809, 833, 888, 923, 924, 939, 950, 1013, 1047, 1048, 1050, 1080, 1085.
- WEGELIN und ABELIN 51, 161, 383, 417, 499, 510, 522, 536, 547.
- WEGELIN und TANABE 69.
- WEGELIN, C. I.
- WEHEFRITZ 59, 499.
- WEIBGEN 14, 15, 16, 82, 412, 492, 502, 547.
- WEICHARDT 436, 444, 445, 545.
- WEICHARDT und WOLF 436, 547.
- WEICHSELBAUM 630, 680, 829, 857, 896, 950, 966, 1046, 1085.
- WEIDENMANN 58, 499.
- WEIDENREICH 767, 809.
- WEIGELDT 759.
- WEIGERT 126, 129, 132, 506, 652, 653, 680, 685, 737, 738, 741, 799, 809, 863, 950, 966, 1074.
- WEIGERT, C. 759.
- WEIL 117, 506, 680, 717, 1085, WEIL und WALKO 117.
- WEIL, M. P. 759.
- WEILER 968.
- WEINBERG 407, 536.
- WEINLECHNER 339, 522.
- WEISBACH 465.
- WEISFFENIG 394, 536.
- WEISS 48, 499, 653, 680, 1075.
- WEISSENFELD 979, 981, 1023, 1026, 1027, 1050, 1076.
- WEISSENFELD, F. 1083.
- WEITENWEBER 234, 522.
- WELCH 234, 235.
- WELLS 303, 522.
- WELLS und SCHÖNE 308.
- WELSH 551, 552, 553, 555, 556, 558, 567, 582, 617, 619, 680.
- WELT 353, 525.
- WELTMANN 997, 998, 1019, 1020, 1028.
- WELTMANN, O. 1078, 1083.
- WELZEL 522.
- WENGLOWSKI 492.
- WENZEL 449, 452, 463, 471, 472, 476, 483, 694.
- WENZEL und THIEME 451.
- WENZEL, J. und K. WENZEL 547.
- WERDT, v. 107, 108, 109, 205, 377, 480, 522, 536, 547.
- WERESCHINSKI 1018, 1081.
- WERMANN 506.
- WERNER 1085.
- WERNICKE 436, 547.
- WERTHEIMER 381.
- WESSEL 288, 522.
- WEST 337, 351, 522, 529.
- WESTERHOF 950.
- WESTHUIS 628, 672.
- WESTPHAL 614, 950.
- WETSCHTOMOFF 1086.
- WETTERDAHL 1089.
- WETZEL 312, 313, 522.
- WETZLER 460, 466, 547.
- WEYGANDT 351, 352, 451, 452, 464, 467, 468, 476, 478, 487, 529, 547, 910, 950.
- WEYRAUCH 499.
- WHEELON 645, 668.

- WHITE 499, 536.
 WHITE, HALE 62, 397, 525.
 WHITWELL 351, 529.
 WICHELS 1013, 1015, 1050, 1085.
 WICHELS, P. 1080.
 WIDAL 483, 896.
 WIDAL, ROY und FROIN 950.
 WIDEROE 964.
 WIEBRECHT 670.
 WIELAND 343, 349, 363, 529.
 WIENER 18, 63, 64, 69, 70, 140, 141, 492, 499, 508, 641, 680.
 WIESBADER 765, 794, 808.
 WIESEL 386, 536, 713, 765, 776, 782, 788, 795, 804, 809, 954, 955, 956, 969, 970, 972, 984, 986, 990, 994, 996, 1001, 1002, 1003, 1005, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1016, 1019, 1024, 1031, 1039, 1042, 1072, 1073, 1074, 1075, 1077.
 WIESEL und GOLDZIEHER 1024.
 WIESEL und HEDINGER 1011.
 WIESEL und NEUSSER 1049.
 WIESEL, J. 1079, 1080, 1084, 1085, 1086, 1087, 1089.
 WIESINGER 137, 506.
 WIESMANN 326, 337, 522.
 WIETHOLD 840.
 WIETING und HAMDİ 1003, 1079.
 WIGET 522.
 WIGET und SINNER 221.
 WIJN 950.
 WILD 522, 318.
 WILDFANG 783, 809.
 WILDNER 1087.
 WILE, N. 1083.
 WILKE 506, 1043, 1085.
 WILLBRAND 988.
 WILLBRAND und BITTORF 1010.
 WILLIAMS 161, 166, 169, 510, 522.
 WILLIAMSON 721, 724, 737.
 WILLIAMSON, R. P. 759.
 WILMS 292, 308, 547.
 WILSON 49, 230, 257, 305, 307, 371, 380, 409, 419, 510, 522, 536, 547.
 WILSON und DURANTE 397, 536.
 WILSON und KENDALL 499.
 WILSON, STEARNS und JANNEY 654, 680.
 WILSON, STEARNS, JANNEY u. THURLOW 680, 654.
 WINDLE 390, 536.
 WINKELBAUER 321, 513.
 WINKLER 772, 782, 783, 809, 990, 1037, 1041, 1043, 1053, 1084.
 WINNEN 297, 298, 299, 300, 302, 522.
 WINOGRADOW 803, 809, 1032, 1083.
 WINSLOW 522, 768, 809, 1089.
 WINTERNITZ 309, 310, 312, 313, 513, 857, 939, 1004.
 WINZLOW 966.
 WIRTH 604, 613.
 WIRTZ 977, 1076.
 WISCHMANN 261, 522.
 WISHART 648, 655, 674, 680.
 WISKOTT 544.
 WISSMER 257, 260, 263, 295.
 WISSMER-KOWARSKY 241, 242 ff., 246, 247 ff., 258, 261, 266, 267, 270, 271, 279, 281, 284, 287, 288, 289, 292, 295, 522.
 WITHOLD 950.
 WITTE 92, 502.
 WODAK 318, 522.
 WODDLEY und FEE 1089.
 WOHL 339.
 WOHLWILL 959.
 WOLF 335, 436, 523, 888, 934, 950, 1085.
 WÖLFEL 580, 661.
 WOLFENDEN 279, 281.
 WOLFF 257, 260, 523, 547, 1028, 1083.
 WÖFLER 1, 2, 6, 9, 13, 20, 21, 31, 33, 44, 46, 86, 126, 151, 152, 165, 170, 179, 181, 185, 186, 197, 200, 201, 208, 209, 215, 216, 240, 241, 261, 266, 268, 272, 276, 277, 278, 282, 285, 286, 287, 289, 293, 294, 295, 314, 320, 323, 324, 325, 329, 337, 338, 339, 424, 425, 492, 502, 506, 510, 523, 547, 548, 556, 580, 680.
 WÖFLER und EHRHARDT 304.
 WÖFLER und GUTKNECHT 224.
 WÖFLER und KAUFMANN 323.
 WÖFLER und KRÄMER 216.
 WÖFLER und SMOLER 261, 266.
 WOLFSOHN 506.
 WOLOCH 523.
 WOLPERT 950.
 WOELZ 414, 418, 433, 523, 547.
 WOOD 523, 680.
 WOODS-HUTCHINSON 950.
 WORMS 359, 497, 527, 852, 856, 910, 911, 919, 947.
 WORMS und ROUQUIER 837.
 WOROBJEW und PERINOW 145, 508.
 WORONYTSCH 58, 499.
 WOROWJEW und PERIMOW (s. a. WOROBJEW) 146.
 WOUDEBERG 434, 523, 547.
 WRIGHT 1042.
 WUHRMANN 326, 328, 329, 330, 523.
 WÜLFING, M. 1021, 1022, 1083.
 WURMBRANDT 894, 913, 950.
 WURSTER 333, 523.
 WYSS, v. 34, 70, 469, 492, 499, 547.
 YAMADA 896, 950.
 YAMANOI 421, 547.
 YANASE 553, 554, 555, 561, 565, 567, 571, 575, 601, 602, 604, 606, 608, 609, 680.
 YANASE und HABERFELD 613.
 YATES 680.
 YERSIN 1028.
 YLLPÖ, ARNO 772, 809.
 YOKOYAMA 768, 809.
 YOYANOVITCH, R. 1078.
 ZABBÉ 999.
 ZACHARIAS 1085.
 ZACK 950.
 ZAK 919.
 ZAGEWLOSCHIN 804, 809.
 ZAHN 261, 268, 289, 308, 312, 523, 680.
 ZAHN und FUNKENSTEIN 292.
 ZAIMOWSKI 680.
 ZANDA 140, 507, 645, 664.
 ZANDER 371, 536, 966, 967, 1074.
 ZANDER und KLOSE 372.
 ZANDRÉN 705, 740, 741, 751, 759.
 ZANFROGNINI 583, 591, 615, 680, 992, 1078.
 ZANJETOWSKI 397, 532.
 ZANONI 547, 950.
 ZAPPELLONI 241, 242 ff., 523.
 ZASSHI 669.
 ZEHBE 109, 257, 258, 261, 263, 266, 267, 270, 281, 282, 283, 523, 622, 680.
 ZEHNER 523.
 ZEISS 31, 492.
 ZELLWEGER 423, 547.
 ZENKER 43, 295, 339, 523, 950, 1065.
 ZENKER und ZIEMSSSEN 326, 337.
 ZENNER 729, 737, 759.
 ZESAS 365, 529.
 ZIBORDI 680.
 ZIEGLER 73, 86, 469, 471, 496, 502, 547, 1012.
 ZIEGLER, K. 134, 506.
 ZIELINSKA 7, 9, 11, 33, 35, 36, 37, 492, 510, 548, 549, 556, 680.
 ZIELINSKA und HESSELBERG 152.
 ZIEMSSSEN 326, 333, 337, 523.

ZIETSCHMANN 344, 529, 556, 680.	ZOEGE-MANTEUFFEL, v. 506.	45, 492, 493, 553, 565, 680, 955, 1057, 1059, 1062, 1086, 1089.
ZIMMERMANN 1089.	ZOELLER 508.	
ZIMMERMANN, K. W. 22, 25. 492.	ZÖLLNER 900, 903, 950.	ZUCKERMANN 79, 80, 81, 82, 345, 356, 359, 360, 502, 529, 559, 680, 768, 809, 922.
ZIMMERN und BATTÉ 73.	ZOIA 702, 704, 759.	
ZIMMERN und BATTEZ 499.	ZONDEK 93, 353, 379, 427, 502, 529, 533, 547, 904, 907, 909, 913, 950, 1089.	
ZINDEL 234, 523.	ZOEPFFEL 343, 529.	ZUGRAVU 1073.
ZINGERLE 465, 466, 545.	ZSCHOKKE 464, 547.	ZÜLLIG 109, 261, 263, 265, 266, 267, 523.
ZINSERLING 997.	ZUCCARO 506.	
ZIPKIN 523.	ZUCKER 672.	ZUELZER 995, 1014.
ZLOCISTI 115, 506.	ZUCKER-MURRAY 652.	ZUNZ 15, 47, 56, 494, 499.
ZNOJEMSKY 582, 680.	ZUCKERKANDL 14, 39, 40, 44,	ZURBUCH 523, 302.

Sachverzeichnis.

Abszesse,

- Duboische, der Thymusdrüse 784.
- Hypophyse, embolische Abszesse 856.
- Zirbeldrüse 711.
- Addisonische Krankheit 1002.
- Amyloidentartung der Nebenniere und 1008.
- Atrophie der Nebennieren bei 1005, 1007.
- Erscheinungen derselben 1002.
- Grundlagen (pathologisch-anatomische) 1004.
- Hämochromatose und 1010.
- Hautpigmentierung 1003.
- Hypophyse bei 930.
- Hypoplasie (angeborene) der Nebenniere und 1007.
- Körperorgane bei derselben 1010.
- Lymphatischer Apparat und 1011.
- Marksubstanz der Nebenniere und 1009.
- Minderwertigkeit (konstitutionelle) und 1007.
- Pigmentbildung, Wesen und Bedeutung 1003.
- Rindensubstanz der Nebenniere und 1009.
- Schrumpfnebenniere bei 1005.
- Schwierige Umwandlung der Nebennieren 1005.
- Sympathikustheorie 1010.
- Thymushyperplasie und 797.
- Tuberkulose und 1004, 1008.
- Tumoren der Nebenniere und 1009.

Adenome,

- Epithelkörperchen 618, 638.
- Hypophyse (s. a. diese) 869.
- Nebenniere 1033.
- Schilddrüse (Struma nodosa) 175.
- — Amyloidosis (Wachskropf, Struma amyloides) 211, 212.
- — Anämie in 219.
- — Arteriosklerose in 217.
- — Biologische Wirkung der 230.
- — Blutgefäße 204.
- — Blutgefäßveränderungen 217.
- — Blutungen 219, 222.
- — Cholesterinkristalle 214, 220, 226.
- — Cystadenoma papilliferum Wölfler und 261.
- — Dilatationszysten in 224.
- — Einfache großfollikuläre 196.
- — Einteilung 178.

Adenome,

- Schilddrüse,
- — Eiseninkrustation 220.
- — Embolien in 224.
- — Entzündung (Strumitis, s. a. diese) der 231.
- — Epitheliome mit dissoziierter, mit verkehrter Polarität und ohne Polarität 241.
- — Epithelmetaplasie 227.
- — Erweichungszyten 225.
- — Fettgehalt 184, 190.
- — Fibröse Umwandlung 206.
- — Follikularzysten 224.
- — Fötale 181.
- — Gelatinöses interazinöses (A. gelatinosum interacinosum Wölflers) 197.
- — Gitterfasern in 204.
- — Glykogengehalt 183, 190.
- — Granula der Epithelien 228.
- — Größe 177.
- — Großzellige (kleinalveoläre) 191.
- — Hämorrhagische Erweichung 225.
- — Häufigkeit 175.
- — Histogenese 200.
- — Hyaline Entartung (konjunktivales und perivaskuläres Hyalin) 207, 208.
- — Hyaline Entartung an den Gefäßen 218.
- — Jodgehalt 229.
- — Kalkoxalatkristalle 216.
- — Kapillarerweiterung, kavernöse 219.
- — Kleinfollikuläre 187.
- — Kleinzellige, metastasierende 241.
- — Kolloides Adenom (Struma gelatinosa) 194.
- — Kreislaufstörungen in 219.
- — Lebensalter 176.
- — Leukämische Infiltrate 238.
- — Lokalisation 178.
- — Lymphgefäße 204.
- — Lymphozytenhäufchen in 205.
- — Maligne Adenome und ihre Einteilung 239, 240.
- — Metastasierendes Adenom 241.
- — Großzelliges Adenom (Langhanssche großzellige kleinalveoläre Struma, Gezowas Struma postbranchialis) 252.
- — Kleinzelliges Adenom 241.

- Adenome,**
 — Schilddrüse,
 — — Metastasierendes Adenom,
 Knochenmetastasen, solitäre 248.
 Sekret 250.
 Wachstum der Metastasen 249.
 — — Mitochondrien der Epithelien 228.
 — — Mycosis fungoides 239.
 — — Nerven 204.
 — — Ödem 222.
 — — Ödematöse Erweichung 225.
 — — Papilläre, großfollikuläre Adenome 198.
 — — Papillom (s. a. dieses) 261.
 — — Parenchymatöse Adenome 180.
 — — Plattenepithel 227.
 — — Plattenepithelkrebs 271, 278.
 — — Postbronchiale Struma 192.
 — — Regressive Prozesse 205.
 — — Schleimige Umwandlung (Schleim in den Epithelien und Schleimablage-
 rung im Stroma) 209, 210.
 — — Sphärökristalle 216.
 — — Stauungshyperämie 219.
 — — Stroma 203.
 — — Thrombenbildung 223.
 — — Thyreotoxisches Adenom 380.
 — — toxische 230.
 — — trabekuläre 181.
 — — Tuberkulose der 237.
 — — Tubuläre 186.
 — — Vaskulöse Struma 218.
 — — Verfettung 213.
 — — Verfettung der Gefäße 218.
 — — Verkalkung 214.
 — — Verkalkung an den Gefäßen 218.
 — — Verknöcherung (Struma ossea) 216.
 — — Wachstum 202.
 — — Wachstumszentren 190.
 — — Wuchernde Struma (LANGHANS) 253.
 Metastasenbildung 258.
 Rezidive 259.
 — — Zahl der Adenome 178.
 — — Zystenbildung 224.
 — Zirbeldrüse 730.
Adipositas, Zirbeldrüse und 701.
Adipositas dolorosa, Hypophyse bei 933.
Adipositas dolorosa, Schilddrüsen-
sklerose bei 92.
Adoleszentenstruma 413.
Adrenalinbildung und -sekretion (s. a.
unter Nebenniere) 991.
Adrenalinotod, akuter 1011.
Akranie, Nebenniere bei 966.
Akromegalie,
 — Hyperpituitarismus 890.
 — Hyperplasie (knotige bzw. diffuse) der
 Hypophyse und 891.
 — Hypertrichose bei 896.
 — Hypophyse und 890.
 — Nebennierenvergrößerung und 985.
 — Skelett bei 892.
 — Splanchnomegalie und 892.
 — Thymusdrüse und 799.
 — Zuckerstoffwechselstörung und 896.
Aktinomykose, Schilddrüse 137.
- Alimentäre Theorie des endemischen**
Kropfes 443.
Alkoholismus,
 — Schilddrüse und 70.
 — Schilddrüsenklerose bei 91.
Amyloidkropf 96.
Amyloidosis,
 — Epithelkörperchen 602.
 — Hypophyse 841.
 — Karotisdrüse 1067.
 — Nebenniere 983, 1008.
 — Schilddrüse 94.
 — — Struma amyloides (Wachskropf) 212.
 — — Struma diffusa und 170.
Anämie,
 — Epithelkörperchen 605.
 — Schilddrüse 104.
Anezenphalenhypophyse 825.
Anezenphalie, Nebenniere bei 966.
Angiom, Hypophyse 887.
Aplasie,
 — Schilddrüse,
 — — Halbseitige (Mangel eines Lappens) 82.
 — — Partielle 82.
 — — Vollständige 74.
 — Thymusdrüse 768.
 — Zirbeldrüse 705.
Argyrie der Schilddrüse 98.
Arsenvergiftung, Schilddrüse bei 70.
Arterien der Schilddrüse (s. a. „Arterien“
bzw. „Gefäße“ bei den sonstigen In-
kretonsdrüsen),
 — Endemischer Kropf und 427.
 — Intimasarkomatose 293.
 — Kretinismus und 464.
Arthritis deformans atrophica bei Kretinen
475.
Asthma thymicum 793.
Atherosklerose,
 — Karotisdrüse 1066.
 — Nebenniere und 981.
 — Nebennierentätigkeit (Steigerung der
 Adrenalinwirkung) und 1012.
 — Paragangliom der Nebenniere und 1050.
 — Zirbeldrüse 711.
Atmungsorgane s. Respirationsorgane.
Atrophien,
 — der Hypophyse 832.
 — — Karotisdrüse 1066.
 — — Nebennieren 987, 1005, 1007, 1027.
 — — Schilddrüse,
 — — — Druckatrophie 89.
 — — — Inanitionsatrophie 88.
 — — — Kretinismus und 454.
 — — — Senile Atrophie 86.
 — — Thymusdrüse 772.
 — — Zirbeldrüse 705.
Athyreosis (s. a. Hypothyreose) 339.
 — Epithelkörperchen bei 81.
 — Mißbildungen verschiedener Organe bei 82.
 — Thymus bei 81.
Auge, Basedowsche Krankheit und 400.
Avitaminosetheorie des endemischen
Kropfes 443.
Axilla vara bei endemischem Kretinismus
473.

- BARTELS** Dystrophia adiposogenitalis 908.
Basedowherz 395.
Basedowsche Krankheit und die Hyperthyreosen 639.
 — Adenom, thyreotoxisches bei 380.
 — Auge und 400.
 — Blut und blutbereitende Organe 392, 393.
 — Darm und 401.
 — Dünndarmverkürzung bei 401.
 — Eosinophilie und 395.
 — Epiphyse und 389.
 — Epithelkörperchen und 385, 637.
 — Familiäre Disposition 408.
 — Fettgewebe, retrobulbäres 400.
 — Geschlechtsorgane und 390.
 — Haut 399.
 — Herz (Basedowherz) 395.
 — Hypophyse bei 388, 927.
 — Jodbasedow 380.
 — Knochenmark und 392.
 — Kreislauforgane und 395.
 — Leber und 402.
 — Lungentuberkulose und 400.
 — Lymphatischer Apparat und 392.
 — Lymphozytose bei 394.
 — Magen und 401.
 — Milz und 392.
 — Muskulatur und 398.
 — Nebennieren und 389.
 — Nervensystem 397.
 — Nieren und 402.
 — Ovariogener 391.
 — Pankreas und 401.
 — Pathogenese der 403.
 — Pigmentierung bei 399.
 — Respirationsorgane und 400.
 — Sehnervenatrophie bei 400.
 — Sinnesorgane und 400.
 — Skelett und 399.
 — Skelettmuskulatur bei 398.
 — Status hypoplasticus und 408.
 — Status lymphaticus und 393.
 — Struma basedowiana 369.
 — — Bedeutung und Funktion 381.
 — — Desquamation des Epithels 376.
 — — Eosinophile Zellen 375.
 — — Kolloidverflüssigung 375.
 — — Lymphozytenhaufen 377, 384.
 — — Polymorphie der Bläschen 372.
 — — Riesenkerne 375.
 — Struma, basedowifcata 379.
 — — Bedeutung der Funktion 381.
 — Thrombopenie und 395.
 — Thymogene und thymothyreogene 387.
 — Thymus und 385.
 — Thymushyperplasie und 797.
 — Trachealverengering bei 400.
Basophile Zellen,
 — des Hypophysen-Hinterlappens 821.
 — des Hypophysen-Vorderlappens 815.
Bauchdecken bei Kretinen 451.
Becken bei endemischem Kretinismus 474.
Beinebennieren, echte 973.
Beizwischennieren 972.
- Bindesubstanzgeschwülste** der
 — Schilddrüse 284.
 — Zirbeldrüse 722.
Bleivergiftung, Schilddrüse bei 70.
Blut (bzw. blutbereitende Organe),
 — Basedowsche Krankheit und 392, 393.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 365.
 — Kretinismus, endemischer und 464, 479.
 — Schilddrüse und 53.
Blutdrüsenatrophie, multiple (LINDEMANN) und Simmondsche Krankheit 908.
Blutdrüsensklerose, multiple (FALTA) 92, 93, 904.
 — Simmondsche Krankheit und 907.
 — Tuberkulose der Schilddrüse und 133.
 — Zirbeldrüse bei 713.
Blutlipoide, Nebennierenausfall und 1014.
Blutungen der
 — Epithelkörperchen 605, 607.
 — Hypophyse 852.
 — Karotisdrüse 1065.
 — Nebenniere 976.
 — Schilddrüse 105.
 — Thymusdrüse 772.
 — — bei Syphilis congenita und 787.
 — Zirbeldrüse 709.
Brachycephalie, Kretinismus und 471.
Branchiogene Zysten der Schilddrüsengegend (s. a. Zysten) 80, 173.
- Cachexia hypophysaria** 904.
Cachexia thyreopriva 343.
 — Hypophyse bei 355, 923.
 — Karzinom der Schilddrüse und 274.
Canalis craniopharyngeus der Hypophyse 811, 824, 826.
Chagaskrankheit, Struma bei 124.
Chamäprosope bei endemischem Kretinismus 472.
Chemische Substanzen, Schilddrüsenbeeinflussung durch 68.
Chinin, Schilddrüsenbeeinflussung durch 70.
Chlorgehalt der Schilddrüse 50.
Chloroformnarkose, Schilddrüse und 70.
Cholesteatome der Hypophyse 888.
Cholesterin, Nebennierenrinde und 997.
Cholesterinkristalle, Schilddrüsenadenom und 220, 226.
Cholin, Nebennierenrinde und 996.
Chondrodystrophia foetalis, Hypothyreose (Athyreose) und 349.
Chorea minor, Epithelkörperchen und 616.
Chorionepitheliome der Zirbeldrüse 724, 744.
Choristom der Hypophyse (STERNBERG) 830.
Chromaffines System (s. a. Nebenniere, Paraganglien, Karotisdrüse, Steißdrüse) 951, 1055.
Chromaffine Tumoren der Nebenniere 1047.
Chromhämatoxylinfärbung der Eosinophilen von E. J. KRAUS 815.
Chromophile (-phobe Zellen) des Hypophysen-Vorderlappens 895.

- Conarium** (glandula [corpus] pineale. Epiphysis cerebri, Zirbeldrüse. s. a. Zirbeldrüse) 681.
Corpus pineale (s. a. Zirbeldrüse) 681.
Coxa vara cretinosa 474.
Cutis verticis gyrata bei endemischem Kretinismus 476.
Cystadenoma papilliferum der Schilddrüse (WÖFLER) 261.
Cystocarcinoma papilliferum der Schilddrüse 266.
Cystoepithelioma proliferans der Schilddrüse 261.
- Darm,**
 — Adrenalinwirkung auf den 995.
 — Basedowsche Krankheit und 401.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 364.
 — Kretinismus und 463.
- Degenerative Veränderungen** des Schilddrüsenepithels. s. Epithelien unter „Schilddrüse“.
- Dementia paralytica.** Hypophyse bei 934.
Dementia praecox. Hypophyse bei 933.
Dentition, verspätete, bei endemischem Kretinismus 475.
- Dercumsche Krankheit,** Hypophyse und 933.
- Dermoidzysten** der Thymusdrüse 805.
- Desquamation** des Schilddrüsenepithels 28, 98.
 — bei Struma basedowiana und 376.
- Deszensus** der Schilddrüsenanlage, mangelhafte, mit Heterotopie von Schilddrüsen- gewebe im Zungengrunde 78.
- Diabetes insipidus** 918.
- Diabetes mellitus, chromaffine Tumoren** und 1013.
- Diabetes mellitus,** Hypophyse bei 930.
- Diaphragma sellae** der Hypophyse 813.
- Dimethylguanidin, Übererregbarkeits-** versuche mit 647.
- Diphtherie,**
 — Hypophyse bei 840.
 — Nebenniere und 1028.
- Domestikation, Tierkropf** und 445.
- Druckatrophie** der Schilddrüse 89.
- Duboisische Abszesse** der Thymusdrüse 784.
- Ductus lingualis** der Schilddrüse 38.
 — Epithelwucherungen des 39, 79.
- Ductus thyreoglossus** 38.
 — Zysten des 40, 173.
- Dünndarmverkürzung,** Basedowsche Krankheit und 401.
- Dysenterie, Nebenniere** und 1028.
- Dysthyreose,**
 — Endemischer Kropf und 419.
 — Kretinismus, endemischer, und 480.
- Dystopie** der Hypophyse 827, 828.
- Dystrophia adiposogenitalis, Bartels** (hypophysäre Dystrophie) 908.
- Echinokokkus** der Schilddrüse 137.
- Einwanderungszellen,** Hypophysen- Hinterlappen 822.
- Eiweißnahrung,** Schilddrüse und 66.
- Eklampsie,**
 — Epithelkörperchen und 615.
 — Hypophyse und 839.
- Embolien,**
 — Fettembolie, s. diese.
 — Nebenniere in der 980.
 — der Schilddrüsengefäße 105.
- Endemischer Kretinismus** (s. a. „Kretinismus“, endemischer) 447.
- Endemischer Kropf** 411.
 — Adoleszentenstruma 413.
 — Alimentäre Theorie 443.
 — Arterien 427.
 — Ätiologie 435.
 — Avitaminosetheorie 443.
 — Diffuser parenchymatöser Kropf (Hyperplasie) 413, 415.
 — — Kombination mit Struma nodosa 415.
 — Domestikation und 445.
 — Dysthyreose 419.
 — Endemiologie 430.
 — Epidemiologie 430.
 — Epithelkörperchen und 421.
 — Euthyreose 419.
 — Familiäres Auftreten 433.
 — Form des Kropfes und klinisches Bild 418.
 — Funktion der Schilddrüse 416.
 — Geographische Verbreitung 431.
 — Geologische Formationen und 436.
 — Geschlecht und 433.
 — Geschlechtsorgane und ihr Einfluß auf seine Entstehung 445.
 — Heredität des 443.
 — Herz (Kropfherz, s. a. dieses) 424.
 — Histogenese des 411.
 — Hydrotellurische Theorie des 435.
 — Hypophyse und 421.
 — Intoxikationstheorie des 440.
 — Inzucht bei 445.
 — Jahreszeitliche Schwankungen im Auftreten 432.
 — Jodgehalt 416, 417.
 — Jodmangel-Theorie 441.
 — Karzinom und 429, 430.
 — Keimdrüsen und 423.
 — Knochenkerne, verspätetes Auftreten bei 428.
 — Kolloidstruma, diffuse 413.
 — Konstitution und 428.
 — Kontagiosität des 439.
 — Kreislauforgane und 424.
 — Lymphatischer Apparat und 423.
 — Morphologie, vergleichende 411.
 — Nebennieren und 422.
 — Nodöse Struma (s. a. Adenom) 413.
 — Pubertätskropf 433, 446.
 — Rassendisposition 433.
 — Saisonkropf 446.
 — Schulkropf 446.
 — Skelett und 427.
 — Sommerfrischkropf Pfaunders 444.
 — Speicheldrüsen und 423.
 — Sporadischer Kropf und 431.
 — Stärke der Endemie 433.
 — Status lymphaticus und 423.
 — Thymus und 421.

- Endemischer Kropf,**
 — Tierendemien 433.
 — Trinkwassertheorie 435.
 — Tuberkulose und 429.
 — Wachstumskropf 446.
 — Zwischenwirte 439.
Entgiftende Wirkung der Schilddrüse 53.
Entzündung der Hypophyse (s. a. die anderen Inkretionsdrüsen) 856.
Eosinophilie (eosinophile Zellen),
 — Basedowsche Krankheit und 395.
 — Hypophysen-Vorderlappen 815.
 — Struma basedowiana und 375.
 — Thymus und 767.
Epiphysis cerebri (glandula [corpus] pinealis, Zirbeldrüse, s. a. Zirbeldrüse) 681.
 — Basedowsche Krankheit und 389.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 258.
 — Kretinismus und 460.
Epitheldesquamation der Schilddrüse 28, 98.
 — Struma basedowiana und 376.
Epitheliome der Schilddrüse 241.
Epithelkörperchen 549.
 — Adenome der 618, 638.
 — Amyloiddegeneration des 602.
 — Anämie und 605.
 — Anatomie, vergleichende 556, 559.
 — — Lagerung, abnorme 561.
 — — Überzählige 561.
 — Arteria thyroidea inferior und ihre Verzweigungen in den 555.
 — und Athyreosis 81.
 — Atrophie der 602.
 — Basedowsche Krankheit und 385, 637.
 — Bindegewebsgerüst der 564.
 — Bindegewebskapsel der 563.
 — Bläschenbildungen der 574.
 — Blutungen der, und ihre Rolle bei der Tetaniegenese 605, 607.
 — — Negative Erfahrungen verschiedener Autoren 610.
 — — Wachstumsstörungen (Hypoplasie des Organs mit relativer Insuffizienz) 609.
 — Braune Tumoren bei Ostitis fibrosa und 628.
 — Chorea minor und 616.
 — Degenerationsformen der 600.
 — Dimethylguanidinversuche 647.
 — Drittes (III. E.) 558.
 — Eklampsie und 615.
 — Endemischer Kropf und 421.
 — Entfernung der (s. a. Tierversuche, weiter unten in der Rubrik) 579.
 — Entwicklungsgeschichte der 556, 559.
 — Entzündungen der 604.
 — Epithelien (s. a. weiter unten in der Rubrik „Zellen“) 566.
 — Erhaltensein b. Fehlen d. Schilddrüse 558.
 — Farbe der 555.
 — Fettgewebe der 565.
 — Form der 554.
 — Gefäßveränderungen der 605.
 — Gefäßversorgung der 555, 563.
 — — Weite der Gefäße der 563.
- Epithelkörperchen,**
 — Gewicht (Durchschnittsgewicht) 554.
 — Glykogengehalt 571, 601.
 — Größe 553.
 — — Durchschnittszahlen 553.
 — Guanidinversuche und 646, 647.
 — — Blutumstimmung, alkalotische 655.
 — — Degenerative Erscheinungen im Zentralnervensystem 650.
 — — Dimethylguanidin 647.
 — — Kalkverdrängung aus den nervösen Gewebeelementen 656.
 — — Kalziumwirkung 647, 649.
 — — Katzen nach Entfernung der Epithelkörperchen, Guanidinempfindlichkeit 652, 654.
 — — Tetanie und Guanidinvergiftung 647 ff., 650, 652.
 — — Übererregbarkeitsversuche am Pantostaten 647.
 — Hauptzellen 566.
 — Histologie 562.
 — — Schwankungen des zelligen Aufbaues 562.
 — Hormongewinnung 668.
 — Hungerosteopathie und 627.
 — Hyperämie der 605.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 358.
 — Implantationsversuche beim Menschen 596.
 — Inkretion der 576.
 — Inkretionsdrüsen, verschiedene, in ihren Beziehungen zu den 639, 643.
 — Inneres 556.
 — Innere Organe und ihre Veränderungen nach Abtragung der 590.
 — Kalkstoffwechsel (Kalkablagerungen im Körper) und (s. a. Kalkstoffwechsel) 589, 590, 635, 636, 652, 654.
 — Kallusbildung und 590.
 — Keimversprengungen der 598.
 — Kindertetanie und 606.
 — Knochenerkrankungen mit Vergrößerung der 622.
 — Knochensystem und 589.
 — Kolloid der 573.
 — Krampfformen verschiedener Art und 615.
 — Kreislaufstörungen und 605.
 — Kretinismus und 458.
 — Kretinenschilddrüse mit Versprengungen der 457.
 — Lage der 551.
 — — Schwankungen derselben 552.
 — Lipoide der 570.
 — Lipomatose der 600.
 — Lobuläre 564.
 — Lymphräume der 563.
 — Mastzellen 563.
 — Metastasen von Tumoren in den 638.
 — Mißbildungen der 597.
 — Myasthenia gravis und 616.
 — Nebenniere und 1015.
 — Nervenversorgung der 555.
 — Netzförmige 564.
 — Neurosen, motorische (LINDBORG) und 616.

- Epithelkörperchen,**
 — Normales Verhalten 551.
 — Obere 551.
 — Ödem der 605.
 — Organotherapie (s. a. „Tierversuche“ und „Tetanie“ in dieser Rubrik) 597.
 — Osteomalazie und 624, 657.
 — Ostitis fibrosa (deformans) und 628.
 — Paralysis agitans und 616, 618.
 — Para-parathyreoideal-thymisches Organ 562.
 — Parenchymzellen (s. a. „Epithelien“, „Zellen“) 569.
 — Pathologische Anatomie der 597.
 — Pigment in den 563.
 — Pigmentatrophie der 599.
 — Rachitis und 623, 657.
 — Regenerationsfähigkeit 638.
 — Röntgenstrahlenwirkung auf 638.
 — Schilddrüse und ihre Beziehungen zu den 54, 640.
 — Schnüffelkrankheit der Ziege und 633.
 — Skelettveränderungen und Vergrößerung der 622.
 — Sklerose der 603.
 — Spasmophilie und 614.
 — Stoffwechselfvorgänge und 644.
 — Syphilitische Veränderungen der 604.
 — Tetania parathyreopriva (experimentelle, bei Tieren) 579, 582.
 — — Bestätigende Ergebnisse des Tierversuchs 582.
 — — Chronische Erkrankungszeichen 585.
 — — Dentinbildungsanomalien 586, 588, 589.
 — — Knochensystem 589.
 — — Latente und manifeste 583.
 — — Schmelzhypoplasien 586.
 — — Zahnveränderungen 586, 588.
 — Tetania strumipriva (nach Kropfoperationen) beim Menschen 592.
 — — Organotherapie 597.
 — Tetanie und 605.
 — — Blutienkonstellation bei 655.
 — — Erwachsene 612.
 — — Genese der verschiedenen Formen 605 ff., 612, 613.
 — — Kindertetanie 606 ff.
 — — Magendarmtetanie 613.
 — — Schwangerschaftstetanie 612.
 — Tetaniegift 645.
 — Thymus und 642.
 — Thymushyperplasie und Vergrößerung der 799.
 — Tierversuche und ihre Ergebnisse 577.
 — — Entfernung der Epithelkörperchen 579.
 — — Ernährungseinflüsse 585.
 — — Fleischnahrung 585.
 — — Guanidinversuche 646.
 — — Junge Tiere 584.
 — — Organotherapie 597.
 — — Schutzkraft des im Blut und in der Milch befindlichen Hormons 585.
 — — Telexstirpationen 583.
 — — Tetanie (s. a. „Tetanie“ weiter oben in der Rubrik) 579.
- Epithelkörperchen,**
 — Tierversuche,
 — — Transplantationsstreifen 595.
 — — Transplantationsversuche 593.
 — Transplantation von 593.
 — Transplantationsstreifen 595.
 — Tumoren der 618, 638.
 — — Braune, bei Ostitis fibrosa 628.
 — Übererregbarkeitsversuche an Pantostaten mit Guanidinen 647.
 — Überzählige 560.
 — Ungegliederte kompakte 564.
 — Untere 552.
 — Unterscheidung von den Nachbargeweben 555.
 — Vergrößerungen der 622.
 — Viertes (IV. E.) 558.
 — Zahl der 551.
 — — Unregelmäßigkeit 552.
 — Zahnveränderungen nach Entfernung der 586, 588.
 — Zellen (Epithelien, Parenchymzellen) 566.
 — — Epithelien 566.
 — — Fettgehalt der Parenchymzellen 569.
 — — Glykogen 571.
 — — Hauptzellen 566.
 — — Inkretion 576.
 — — Kolloid 573.
 — — Lipotide 570.
 — — Mastzellen im Bindegewebe 563.
 — — Oxyphile 567.
 — — Pigment 563.
 — — Rosarote Zellen 567.
 — — Schwankungen des zelligen Aufbaues 562.
 — — Synzytiumähnliche Zellgruppen 568.
 — — Wasserhelle Zellen 566.
 — Zysten der 598.
Epithelkörperchenhormon,
 — Gewinnung von 668.
 — Schutzkraft des im Blut und in der Milch befindlichen Hormons 585.
Epithelraum der Rathkesche Zyste (Hypophyse) 816.
Erdheimsche Tumoren (Hypophysengangsgeschwülste, s. a. diese) 880.
Ernährung, Schilddrüse und 64.
Euthyreose, endemischer Kropf und 419.
- Faltasche Blutdrüsenklerose 904.**
Femur bei endemischem Kretinismus 474.
Fettembolie der Hypophyse 855.
Fettgehalt (und seine Störungen),
 — Hypophyse 844.
 — Nebennierenrinde 997.
Fettgewebe,
 — Basedowsche Krankheit und retrobulbäres 400.
 — Parahypophysäres 813.
Fetteiche Nahrung, Schilddrüse und 67.
Fettsucht,
 — Hypophysäre 908.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 345.
 — Zirbeldrüse und 701.

- Fibrome der
 — Hypophyse 887.
 — Schilddrüse 285.
 — Thymusdrüse 803.
 Fibrosarkome der Schilddrüse 289.
 Fibula bei endemischem Kretinismus 475.
 Flecktyphus, Hypophyse bei 864.
 Flimmerepithelzysten der Hypophyse 829.
 Fötale Zellen der Hypophyse (E. J. KRAUS) 831, 879.
 Frakturheilung, Hypothyreose (Athyreose) und 349.
 Fröhliche Krankheit 908.
 Frühreife, geschlechtliche, s. a. Makrogenitosomia.
 — Nebennierentumoren und 1017.
 Fuchsinophiles (-phobes) Kolloid des Hypophysen-Vorderlappens 817.
- Gallenblase. Kretinismus und 463.
 Gebiß s. Zähne.
 Geburtsblutungen der Nebenniere 976.
 Gefäße s. a. Arterien, Halsblutgefäße, sowie unter den einzelnen Inkretionsdrüsen.
 — Adrenalinwirkung auf die 995.
 Gefäßerkkrankungen der Epithelkörperchen 605.
 Gefäßgeschwülste der Schilddrüse 284.
 Gefäßwandnekrose, Adrenalinwirkung (gesteigerte) und 1013.
 Gehirn, Kretinismus und 465.
 Gehörorgan bei endemischem Kretinismus 476.
 Geisteskrankheiten, Schilddrüsen-sklerose bei 91.
 Gelenke bei endemischem Kretinismus 475.
 Geologische Formationen, endemischer Kropf und 436.
 Gerbsäurefestes Kolloid (gerbsäurefeste Zellen) des Hypophysen-Vorderlappens 816, 817.
 Geschlechtsdrüsen,
 — Nebenniere und 1016.
 — Thymushyperplasien bei Veränderungen der 796.
 Geschlechtsmerkmale,
 — Nebenniere und (heterosexuelle Umstimmung) 1018.
 — Nebennierenhypertrophie in Verbindung mit Störungen der 984.
 — Nebennierenrindentumoren und 1038.
 Geschlechtsorgane s. a. Keimdrüsen, Ovarien.
 — Basedowsche Krankheit und 390.
 — Endemischer Kropf und 445.
 — Kretinismus, endemischer und 451, 461, 479.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 361.
 Geschlechtsreife, Schilddrüse zur Zeit der 58.
 Geschwülste s. Tumoren.
 Geschwulstkachexie, Schilddrüsen-sklerose bei 91.
- Gesichtsbildung bei Kretinen 150.
 Gewebisdifferenzierung, Schilddrüse und 51.
 Gewebspermeabilität, Schilddrüse und 52.
 Gigantismus (Gigantosomie) 897.
 Glandula pinealis (s. a. Zirbeldrüse) 681.
 Gliome,
 — der Hypophyse 887.
 — der Zirbeldrüse 726.
 Glykogengehalt der Hypophyse 847.
 Grawitzsche Tumoren, Nebennierentumoren, primäre, maligne und 1037.
 Greisenatrophie der Schilddrüse 86.
 Grippe, Nebenniere und 1028.
 Guanidinkörper, Tetanie und (s. a. Guanidinversuche unter „Epithelkörperchen“) 646, 647.
 Gummi syphiliticum,
 — der Hypophyse 863.
 — der Schilddrüse bei angeborener Syphilis 134.
- Hähne, Frühreife (somatisch-sexuelle) epiphyseopraver 703.
 Halsblutgefäße, Strumen und 322.
 Halsfisteln, mediane 41.
 Halsnerven, Kompression durch Strumen 323.
 Hämangioendotheliom,
 — der Nebenniere 1051, 1052, 1053.
 — Schilddrüse 297.
 — — Kavernöse Hohlräume 300.
 — — Metastasen 301.
 — — Sarkomatoides 301.
 Hämochromatose, Addisonsche Krankheit und 1010.
 Hämoepoese, Thymus und 767.
 Hämosiderosis der
 — Hypophyse 849.
 — Nebenniere 982.
 — Schilddrüse 97.
 — Thymusdrüse 777.
 Harnblase, Adrenalinwirkung auf die 995.
 Harnorgane, Kretinismus und 462.
 Harnstoffvermehrung (-gehalt), Hypophyse 848.
 Hassalsche Körperchen der Thymus 764.
 — Auflösung 781.
 — Bildung derselben 763.
 — Verfettung 777.
 — Zystische Entartung 779.
 Hauptzellen, Hypophysen-Vorderlappen 815.
 Haut (Unterhaut),
 — Basedowsche Krankheit und 399.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 344.
 — Kretinismus, endemischer, und 450, 476, 479.
 Hautpigmentierung, Addisonsche Krankheit und 1003.
 Heterosexuelle Umstellung bei Nebennierentumoren (-hyperplasien) 1018.
 Hirndrucksymptome, Zirbeltumoren und 715, 716.

- Hirnhäute, Kretinismus und 465.
 Heredität,
 — Endemischer Kropf und 443.
 — Kretinismus, endemischer, und 483.
 Hernien, Kretinismus, endemischer, und 451, 479.
 Herz,
 — Basedowsche Krankheit und 395.
 — Endemischer Kropf und (s. a. Kropfherz) 424.
 — Kretinismus, endemischer, und 463.
 Hodenhypertrophie, Zirbeltumor und 717.
 Humerus bei endemischen Kretinismus 473.
 Hungerosteopathie, Epithelkörperchenvergrößerung bei 627.
 Hungerthymus 774.
 Hungerzustand, Schilddrüse und (s. a. Inanition) 64.
 Hyaline Degeneration der Hypophyse 841.
 Hyaline Kugeln im Hypophysenadenom 878.
 Hydrocephalus internus, Kretinismus und 466.
 Hydrotellurische Theorie des endemischen Kropfes 435.
 Hyperämie der
 — Epithelkörperchen 605.
 — Hypophyse 851.
 — Schilddrüse 102.
 — — Arterielle und venöse 102.
 Hypergenitalismus s. Makrogenitosomia.
 Hyperpituitarismus 890.
 Hyperplasien (-trophien).
 — Genitale onkogene beim Erwachsenen 748.
 — der Hypophyse:
 — — Adenomatöse 874.
 — — Diffuse (knotige) 891.
 — — Hyperplasie einzelner Zellformen 867.
 — der Nebenniere (s. a. diese) 983 ff.
 — der Schilddrüse (s. a. Strumen).
 — — Knotige (s. a. Adenom) 170.
 — der Thymusdrüse 789.
 — — Addisonische Krankheit und 797.
 — — Adultorum 793.
 — — Akromegalie und 799.
 — — Asthma thymicum 793.
 — — Basedowsche Krankheit und 797.
 — — Epithelkörperchenvergrößerung und 799.
 — — Geschlechtsdrüsenveränderungen und 796.
 — — Inkretionsdrüsen, sonstige, Veränderungen derselben bei 795.
 — — Kindesalter 790.
 — — Leukämie und 800.
 — — Myasthenia gravis pseudoparalytica und 799.
 — — Pseudoleukämie und 801.
 — — Struma und 796.
 — — Todesfälle (Thymustod) 793.
 — — Zirbeldrüse 714.
 Hyperthyreose (s. a. „Basedowsche“ Krankheit) 369.
 — Karzinom der Schilddrüse und 275.
 Hypertonie, Nebennierenbefunde bei 1013.
 Hypertrichose, Akromegalie und 896.
 Hypertrophie der Schilddrüse, kompensatorische (s. a. Hyperplasie, Strumen) 140.
 Hypophyse 810.
 — Abszesse, embolische 856.
 — Addisonische Krankheit und 930.
 — Adenome der 869.
 — — Fötale 880.
 — — Hernien (Durchbrüche) derselben 880.
 — — Hyaline Kugeln 878.
 — — Hyperplasie, adenomatöse 874.
 — — Schwangerschaftsknoten Erdheims 874.
 — — Struma calculosa 877.
 — — Topographie 880.
 — — Verkalkung 877.
 — Adipositas dolorosa und 933.
 — Akromegalie und (s. a. Akromegalie) 890.
 — Amyloidose der 841.
 — bei Anenzephalen 825.
 — Angiom der 887.
 — Arteria inferior 814.
 — Arteria superiores 813.
 — Atrophie der 832.
 — Ausfallssymptome beim Tier 916.
 — Basedowsche Krankheit und 388, 927.
 — Blutdrüsensklerose, multiple (FALTA) und 904.
 — Blutung der 852.
 — Cachexia thyreopriva und 355, 923.
 — Canalis craniopharyngeus 811, 824, 826.
 — Cholesteatome 888.
 — Choristom (STERNBERG) 830.
 — Dementia paralytica und 934.
 — Dementia praecox und 933.
 — Dercumsche Krankheit und 933.
 — Diabetes insipidus und 918.
 — Diabetes mellitus und 930.
 — Diaphragma sellae 813.
 — Diphtherie und 840.
 — Dystopie der 827, 828.
 — Dystrophia adiposogenitalis, BARTELS (hypophysäre Dystrophie) 908.
 — Eklampsie und 839.
 — Endemischer Kropf und 421.
 — Entzündungen der 856.
 — Fettembolie der 855.
 — Fettgehalt und seine Störungen 844.
 — Fettgewebe, parahypophysäres 813.
 — Fibrom der 887.
 — Flecktyphus und 864.
 — Flimmerepithelzysten 829.
 — Fötale Zellen von E. J. KRAUS 831, 879.
 — Fröhliche Krankheit 908.
 — Ganggeschwülste der (s. a. weiter unten „Hypophysenganggeschwülste“) 880.
 — Gigantismus und (Gigantosomie) 897.
 — Gliome 887.
 — Glykogengehalt der 847
 — Gummi 863.
 — Hämosiderose der 849.
 — Harnstoffvermehrung in der 848.
 — Hinterlappen 820.
 — — Basophile Zellen 821.

Hypophyse,

- Hinterlappen,
- — Einwanderungszellen 822.
- — Pigmenthaltige Zellen (Hinterlappenpigment) 821.
- — Pigmentkörper 822.
- Hyaline Degeneration 841.
- Hyperämie 851.
- Hyperpituitarismus und 890.
- Hyperplasie der
- — Adenomatöse 874.
- — einzelner Zellformen der 867.
- Hypophysitis 856.
- Hypoplasie der 832.
- Hypothyreose (Athyreose) und 254.
- Ikterus der 850.
- Inanition und 834, 843.
- Infarkt der 852.
- — Hämorrhagischer 855.
- Kachexie, hypophysäre 904.
- Kanalhypophyse 826.
- Kastration und 864.
- — Tierversuche 866.
- Kolloide Degeneration 842.
- Kolloidstruma und 925.
- Kopfraumen und hypophysäre Fettsucht 910.
- Kretinismus, endemischer und 459, 478, 924.
- Kretinismus, sporadischer und 924.
- Langersche Zysten 831.
- Leukämie und 868.
- Lindemanns multiple Blutdrüsenatrophie und 908.
- Lipoidsubstanzen der 818.
- — Doppelbrechende 844.
- Lipome der 887.
- Lymphozytenanhäufungen in der 858.
- Makrosomie 897.
- Markschiebt (-substanz) 813, 814.
- Mittelwulst 811.
- Mittelwulstplatte 812.
- Myxödem, postoperatives, und 923.
- Nanosomia (s. a. diese) und 899.
- Nebenhypophyse 826.
- Nebenniere und 1015.
- Nekrose der 838.
- — Anämische 852.
- — Hämorrhagische 855.
- — Syphilitische 862.
- Ödem der 855.
- Paltaufswerg und 899.
- Parasiten, tierische 890.
- Pars juxtaneuralis 814.
- Perihypophysitis 857.
- Pigmentstoffwechsel der 848.
- Plattenepithelhaufen der 822, 823.
- Plexus caroticus-Fasern 814.
- Pluriglanduläre Insuffizienz und (s. a. „Pluriglanduläre“) 907.
- Polydaktylie und hypophysäre Fettsucht 916.
- Processus infundibuli (infundibularis) 811, 812.
- Progeria und (Hastings Gilford) 906.
- Rachendach der (H. pharyngea) 823.

Hypophyse,

- Rathkesche Tasche (Hypophysenbucht) 810.
- Regeneration der 869.
- Retinitis pigmentosa und hypophysäre Fettsucht 916.
- Riesenwuchs und 897.
- Riesenzellen der 861.
- Sarkome der 887.
- Schilddrüse und 56.
- Schilddrüsenatrophie und 925.
- Schilddrüsenfunktionsstörungen (Ausfall, Verminderung) und 922.
- und Schwangerschaft 819.
- Schwangerschaftsknoten von ERDHEIM 874.
- Simmondsche Krankheit 904.
- Sinus circularis Ridleyi 813.
- Sklerodermie und 933.
- Speicheldrüsen und 824.
- Sternberg-Prieselsche Knötchen der 831.
- Stiel der 822.
- Struma congenita und 925.
- Syphilis der 861.
- Teratome der 887.
- Thrombose der 855.
- Thyreoaplasie und 922.
- Thyreoidektomie und 925.
- Traumatische Veränderungen der 855.
- Trichterbelag 812.
- — Vorderer 822.
- Trichterfortsatz 811.
- Trübe Schwellung der 841.
- Tuberkulose der 859.
- Tumoren der 869ff., 887.
- — Metastatische 888.
- Verkalkung der 847.
- Vorderlappen der 814.
- — Basophile Zellen 815.
- — Chromhämatoxylinfärbung von E. J. KRAUS 815.
- — Chromophile und chromophobe Zellen 815.
- — Eosinophile Zellen 815.
- — Epithelsaum der Rathkeschen Zyste 816.
- — Fuchsinophiles (-phobes) Kolloid 817.
- — Gerbsäurefestes Kolloid 816.
- — Gerbsäurefeste Zellen 817.
- — Hauptzellen 815.
- — Juxtannukleärer Fleck 818.
- — Kolloidfärbung von E. J. KRAUS 816.
- — Kresofuchsinfärbung basophiler Zellen 815.
- — Lipoidsubstanzen 818.
- — Mantelschicht 815.
- — Rathkesche Zyste 816.
- — Übergangszellen 815.
- — Zwergwuchs (hypophysärer) 899.
- Hypophysenbucht 810.
- Hypophysenganggeschwülste (Erdheimsche Tumoren) 880.
- — Hydropische Degeneration und 883.
- — Pflasterepithelreste des Hypophysenganges und 881.
- Hypophysenstiel 822.

- Hypophysitis** 856.
 — Interstitielle proliferative, bei Lues congenita 863.
- Hypoplasie** der
 — Hypophyse 832.
 — Nebenniere 966, 968, 1007.
 — Schilddrüse (s. a. Hypothyreose) 82, 339.
 — — Einseitige 83.
 — Thymusdrüse 768.
 — — Syphilis congenita und 786.
 — Zirbeldrüse 705.
 — — Macrogenitosomia praecox 718.
- Hypothyreose** (und Athyreose, s. a. diese) 339.
 — Blut und blutbereitende Organe bei 365.
 — Chondrodystrophia foetalis und 349.
 — Darm und 364.
 — Epiphyse und 358.
 — Epithelkörperchen und 358.
 — Fettleibigkeit und 345.
 — Frakturheilung bei 349.
 — Geschlechtsorgane und 361.
 — Haut bei 344.
 — Hypophyse und 254.
 — Knochenmark und 366.
 — Kreislauforgane bei 253.
 — Kretinismus, endemischer, und 479, 480, 481, 482, 483, 486.
 — Leber und 364.
 — Milz und 365.
 — Mongolismus und 349.
 — Mundspeicheldrüsen und 363.
 — Muskulatur bei 350.
 — Myxoedema tuberosum 345.
 — Nannosomia athyreotica (hypothyreotica, thyreogenes) 346.
 — Nebennieren und 360.
 — Nervensystem bei 351.
 — Nieren und 364.
 — Ödeme, renale und kardiale, bei 345.
 — Pankreas und 363.
 — Schleimhäute bei 344.
 — Sinnesorgane 353.
 — Skelett bei 346.
 — Thymus und 359.
 — Zähne bei 350.
 — Zwergwuchs 346.
- Idiotie, thymoprive** 767.
- Ikterus,**
 — Hypophyse 850.
 — Schilddrüse 70.
- Immunität, Schilddrüse** und 53.
- Inanition** s. a. Hunger.
 — Hypophyse und 834, 843.
 — Schilddrüse und 88.
- Infarkt** der
 — Hypophyse 852.
 — — Hämorrhagischer Infarkt 855.
 — Nebennieren 1026.
 — Schilddrüse (anämischer Infarkt) 105.
- Infektiös-toxische** Schädigungen, Nebenniere und (s. a. Nebenniere) 1018.
- Innenohr, Kretinismus, endemischer, und** 477.
- Intimasarkomatose** der Schilddrüsenarterien 293.
- Intoxikationstheorie** des endemischen Kropfes 440.
- Inzucht, endemischer Kropf** und 445.
- Jod, Schilddrüse** bei Einwirkung von 68.
Jodbasedow 380.
- Jodgehalt** der Schilddrüse 47.
 — Chemische Bindung des Jods 48.
- Jodmangel,**
 — Endemischer Kropf und 441.
 — Kretinismus, endemischer, und 482.
- Jodthyreoglobulin** 48.
- Jugularthymus** 769.
- Juxtannukleärer Fleck, Hypophysen-Vorderlappen** 818.
- Kachexie, hypophysäre** (s. a. Cachexia) 904.
Kalkstoffwechsel (s. a. Verkalkung),
 — Epithelkörperchen und 589, 590, 652, 654.
 — Epithelkörperchenvergrößerung (-wucherungen) bei Skeletterkrankungen und 635, 636.
 — Nebennierenfunktion und 1011.
 — Osteomalazie und 657.
 — Rachitis und 657.
 — Schilddrüse und 52.
- Kallusbildung, Epithelkörperchen** und 590.
- Kanalhypophyse** 826.
- Kaninchenepiphyse** 683.
- Karotisdrüse** 951, 1058, 1060.
 — Amyloidosis der 1067.
 — Anatomie der 1060.
 — Atherosklerose der 1066.
 — Atrophische Prozesse der 1066.
 — Blutdrucksenkung nach Injektion von Drüsenextrakt 1063.
 — Blutungen 1065.
 — Entwicklung 1062.
 — Entwicklungsstörungen 1065.
 — Entzündliche Veränderungen 1067.
 — Epitheliale Natur des Organs 1061.
 — Geschwulstbildungen 1068.
 — Leberzirrhose und (Rundzellenherde) 1067, 1068.
 — Leichenveränderungen 1065.
 — Lyssa und 1067.
 — Paraganglien des sympathischen Systems und 1062.
 — Sinus caroticus-Reizung und 1065.
 — Sklerosierung der (Karotisdrüsenzirrhose) 1068.
 — Syphilis tertiaria und 1067.
 — Tuberkulose und 1067.
 — Verrichtungen, normale 1063.
 — Zirkulationsstörungen 1065.
- Karzinom,**
 — der Schilddrüse 268.
 — — Cachexia thyreopriva 274.
 — — Einfaches (C. simplex) 268.
 — — Endemischer Kropf und 429, 430.
 — — Histogenese des 272.
 — — Hyperthyreose und 275.

- Karzinom,**
 — der Schilddrüse,
 — — Kollagen, epitheliales 271.
 — — medulläres 268.
 — — Metastasenbildung 273.
 — — Nebenschilddrüsen 339.
 — — Parastruma maligna 278.
 — — Plattenepithelkrebs 241, 278.
 — — Pseudosarkomatöses 271.
 — — Salmoniden in 308.
 — — Sekretion bei 270.
 — — skirrhöses 268.
 — — Solides (C. solidum) 268.
 — — zylinderzelliges 275.
 — der Thymusdrüse 804.
 — der Zirbeldrüse 731.
Karzinom sarkom der Schilddrüse (Kollisions- und Kompositionstumoren) 302, 303.
Kastration,
 — Hypophyse nach 864.
 — — Tierversuche 866.
 — Zirbeldrüse nach 749.
Kehlkopf, Kretinismus und 463.
Keimdrüsen, s. a. Geschlechts-, Ovarien,
 — Endemischer Kropf und 423.
 — Macrogenitosomia praecox und 716.
 — Schilddrüse und 57.
 — Zirbeldrüse und ihr regulatorischer Einfluß auf die 749.
Keimdrüsentumoren, Macrogenitosomia praecox bei primären 719.
Keimversprengungen der Epithelkörperchen 598.
Kindertetanie, Genese 606ff.
Kleinwuchsform, epiphyseogene 717.
Klimakterium, Schilddrüse und 60.
Knochenbrüche s. Fraktur.
Knochenerkrankungen, Epithelkörperchenvergrößerung bei 622.
Knochenkerne beim endemischen Kropf, verspätetes Auftreten 428.
Knochenmark,
 — Basedowsche Krankheit und 392.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 366.
 — Kretinismus und 464.
Knochenmarksgewebe in der Nebenniere 1051.
Knochensystem s. Skelett.
Kokain, Schilddrüsenbeeinflussung durch 70.
Kolloide Degeneration, Hypophyse 842.
Kolloidfärbung der Hypophyse von E. J. KRAUS 816.
Kolloidstruma (s. a. unter „Strumen“) 161.
 — Hypophyse bei 925.
 — Metastasierende (LANGHANS) 241.
Kolloidverflüssigung bei Struma basedowiana 375.
Konstitution,
 — Endemischer Kropf und 428.
 — Thymische 795.
Konstitutionsanomalien, Addisonsche Krankheit und 1007.
Kopftraumen, Fettsucht, hypophysäre, und 910.
- Krämpfe, Epithelkörperveränderungen und 615.**
Kreislaufsorgane (-störungen),
 — Basedowsche Krankheit und 395.
 — Endemischer Kropf und 424.
 — Epithelkörperchen und 605.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 253.
 — Kretinismus und 463.
 — Thymusdrüse 771.
Kresofuchsinfärbung der basophilen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens 815.
Kretinismus, endemischer 447.
 — Arterien bei 464.
 — Arthritis deformans atrophica bei 475.
 — Ätiologie des 477.
 — Axilla vara 473.
 — Bauchdecken 451.
 — Becken 474.
 — Blut und blutbereitende Organe 464, 479.
 — Brachycephalie 471.
 — Chamäprosope 472.
 — Coxa vara 474.
 — Cutis verticis gyrata 476.
 — Darm und 463.
 — Dentition, verspätete bei 475.
 — Dysthyreose und 480.
 — Epiphyse und 460.
 — Epithelkörperchen und 458.
 — Femur 474.
 — Fibula 475.
 — Gallenblase und 463.
 — Gehirn und 465.
 — Gehörorgan und 476.
 — Gelenke und 475.
 — Geschlechtsorgane und 451; 461, 479.
 — Gesichtsbildung bei 150.
 — Habitus der Kretinen 449.
 — Halbkretinen 449.
 — Harnorgane und 462.
 — Haut und Unterhaut 450, 476, 479.
 — Heredität des 483.
 — Hernien 451, 479.
 — Herz und 463.
 — Hirnhäute und 465.
 — Humerus 473.
 — Hydrocephalus internus 466.
 — Hypophyse bei endemischem und sporadischem Kr. 459, 478, 924.
 — Hypothyreose und 479, 480, 481, 482, 483, 486.
 — Innenohr 477.
 — Jodmangel 482.
 — Kehlkopf und 463.
 — Knochenmark 464.
 — Kreislaufsorgane 463.
 — Kretine und Kretinoide 449.
 — Kretinöse 449.
 — Kropfendemie und 447.
 — Labyrinthkapsel 476.
 — Leber und 463.
 — Lungen und 463.
 — Lymphknoten bei 464.
 — Magen bei 463.
 — Mammae bei 451.
 — Mikrogryrie bei 466.
 — Milz und 465.

- Kretinismus, endemischer,**
 — Mittelohr 476.
 — Mundspeicheldrüsen und 463.
 — Muskulatur bei 468.
 — Myxödem und 450, 476.
 — Nabelhernien 451.
 — Nebennieren 479.
 — Nerven, periphere 468.
 — Nervensystem und 465, 479.
 — Ovarien und 462.
 — Pankreas und 463.
 — Patella 475.
 — Pathogenese des 477.
 — Peritoneum und 463.
 — Prognathie 472.
 — Proportionen der Körperteile 150.
 — Psychische Störungen 451.
 — Radius 473.
 — Respirationsorgane und 463.
 — Rippen 473.
 — Rückenmark und 467.
 — Schädel 471.
 — Schädelknochensynostose, vorzeitige 468.
 — Schilddrüse bei 451, 452ff., 479.
 — — Atrophie der 454.
 — — Epithelkörperchen-Versprengungen in derselben 457.
 — — Plattenepithelhaufen 457.
 — — Postbranchialer Körper, Reste derselben in der Schilddrüse 457.
 — — Sklerose 454.
 — — Struma, maligne epitheliale 457.
 — Schultergürtel 473.
 — Schwerhörigkeit 451.
 — Skelett 468, 478.
 — — Primitive Merkmale an demselben 475, 485.
 — Sporadischer und endemischer 340.
 — Sternum 473.
 — Struma, maligne epitheliale 457.
 — Taubstummheit und 451.
 — Thymus und 459, 479.
 — Thyreoaplasie und 481.
 — Tibia 475.
 — Trinkwassertheorie des 485.
 — Ulna 473.
 — Unterhaut 476.
 — Verdauungsorgane und 463.
 — Vollkretinen 449.
 — Wachstumshemmung 150.
 — Wirbelsäule 472.
 — Zähne 475, 479.
 — Zahnwechsel, verspäteter 475.
 — Zunge 463.
 — Zwergwuchs und 452.
- Kropf s. Strumen.**
Endemischer (s. a. „Endemischer“) 411.
- Kropfherz bei endemischer Struma** 424.
 — Mechanisches 424.
 — Neurotisches 425.
 — Pneumisches 424.
 — Toxisches 425.
- Labyrinthkapsel, Kretinismus, endemischer, und** 476.
- Langersche Zysten der Hypophyse** 831.
- Laryngei, Nn., Schilddrüse und** 62.
- Leber,**
 — Basedowsche Krankheit und 402.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 364.
 — Kretinismus und 463.
 — Nebenniere und 1014.
 — Nebennierenrinden-Knötchen an der Oberfläche der 971.
- Leberzirrhose, Karotisdrüse (Rundzellenherde) bei** 1067, 1068.
- Leukämie,**
 — Hypophyse bei 868.
 — Schilddrüse und 238.
 — Thymusdrüse bei 800.
- Licht, Schilddrüsenbeeinflussung durch das** 72.
- Lindemanns multiple Blutdrüsenatrophie und Simmondsche Krankheit** 908.
- Lipoidstoffwechsel, Nebenniere und** 985.
- Lipoidsubstanzen der**
 — Hypophyse 818.
 — — Doppelbrechendes Lipoid 844.
 — Nebennierenanfall und Blutlipoide 1014.
 — Nebennierenrinde 998.
- Lipom der**
 — Hypophyse 887.
 — Nebenniere 1050.
 — Thymusdrüse 803.
- Lipombildung (-sekretion), Zirbeldrüse und** 700, 752.
- Lungen, Kretinismus und** 463.
- Lungentuberkulose, Basedowsche Krankheit und** 400.
- Lymphangioendotheliom der Schilddrüse** 302.
- Lymphangiome der**
 — Nebenniere 1051.
 — Thymusdrüse 803.
- Lymphatischer Apparat,**
 — Addisonische Krankheit und 1011.
 — Basedowsche Krankheit und 392.
 — Endemischer Kropf und 423.
 — Kretinismus und 464.
 — Nebenniere und 1015, 1016.
- Lymphatische Herde in der Schilddrüse** 106.
- Lymphogranulom der Schilddrüse** 134.
- Lymphosarkom der Schilddrüse** 289.
- Lymphozyten,**
 — Hypophyse und 858.
 — Struma basedowiana in 377, 384.
 — Thymusdrüse und 768.
- Lymphozytose, Basedowsche Krankheit und** 394.
- Lymphozytopenie, Thymus und** 767.
- Lyssa, Karotisdrüse bei** 1067.
- Magen,**
 — Basedowsche Krankheit und 401.
 — Kretinismus und 463.
- Magendarmtetanie, Genese der** 613.
- Makrogenitosomia praecox,**
 — Disposition (Vorkommen) beim männlichen und weiblichen Geschlecht 719.

- Makrogenitosomia praecox,**
 — Grad der Frühreife bei 742.
 — Hodenhypertrophie bei 717.
 — Hypergenitalismus adultorum und 748, 749.
 — Hypergenitalismus, primärer, bei Mädchen 719.
 — Hypoplasien der Zirbel bei 718.
 — Keimdrüsen-Reifungsgrad bei 716.
 — Keimdrüsentumoren, primäre, und 719.
 — Kleinwuchsform bei 717.
 — Nebennierenrindengewächse bei 718, 719.
 — Onkogene Bedingtheit der 752.
 — Zirbeldrüse und 716.
 — Zirbelneoplasmen bei 718.
 — Zirbeltätigkeit, verminderte, und 748, 752.
Makrosomie 897.
Malaria, Nebenniere und 1028.
Mammae, Kretinismus und 451.
Mantelschicht, Hypophysen-Vorderlappen 815.
Markschicht (-substanz), Hypophyse 813.
Meerschweinchen, Zirbelentfernung bei 704.
Melanome der Zirbeldrüse 724.
Melanosarkom,
 — der Nebennieren 1054.
 — der Schilddrüse 292.
Melanosis der Schilddrüse 94.
Menstruation, Schilddrüse und 58.
Mikrogyrie bei endemischen Kretinismus 466.
Miliartuberkulose der Schilddrüse 126.
Milz,
 — Basedowsche Krankheit und 392.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 365.
 — Kretinismus und 465.
Mischgeschwülste der
 — Schilddrüse 308.
 — Zirbeldrüse 737.
Mißbildungen der
 — Epithelkörperchen 597.
 — Schilddrüse 74.
Mittelohr, Kretinismus, endemischer, und 476.
Mittelwulst der Hypophyse 811.
Mittelwulstplatte der Hypophyse 812.
Mongolismus, Hypothyreose (Athyreose) und 349.
Morphium, Schilddrüse, Beeinflussung durch 70.
Mundspeicheldrüsen,
 — Hyperthyreose (Athyreose) und 363.
 — Kretinismus und 463.
Muskulatur,
 — Basedowsche Krankheit und 398.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 350.
 — Kretinismus und 468.
Myasthenia gravis pseudoparalytica,
 — Epithelkörperchen und 616.
 — Thymushyperplasie und 799.
Mycosis fungoides, Adenome der Schilddrüse und 239.
Myxödem,
 — Erwachsener 342.
 — Hypophyse bei postoperativem 923.
- Myxödem,**
 — Infantiles 342.
 — Kongenitales 340.
 — Kretinismus und 450, 476.
 — Tuberöses 345.
Myxosarkom der Schilddrüse 289.
- Nabelhernien, Kretinismus** und 451.
Nanosomia
 — Athyreotica (hypothyreotica, Athyreogenes) 346.
 — Pituitarica (ERDHEIM) 899.
Nebenhypophyse 826.
Nebenkröpfe 333.
 — der Glandulae accessoriae
 — — der Anteriores 338.
 — — der Inferiores 337.
 — — der Laterales 338.
 — — der Posteriores 338.
 — Zungenbasisstruma 334.
 — — Maligne Entartung 337.
 — Zungenbeingegegend 337.
 — Zungenwurzelkropf 337.
- Nebenniere und chromaffines System**
 (Paraganglien, Steißdrüse, Karotisdrüse, s. a. diese) 951.
 — Adrenalin(bildung, -sekretion und -wirkungen) in der 991.
 — — Atherosklerose der 1012.
 — — Bedeutung (physiologische) des Adrenalins 994.
 — — Bildungsstätte 993.
 — — Darmbeeinflussung 995.
 — — Gefäßbeeinflussung 994.
 — — Gefäßwandnekrose 1013.
 — — Gehalt der Nebennieren an Adrenalin 944.
 — — Harnblasenbeeinflussung 995.
 — — Homogene Kügelchen 993.
 — — Nachweis 991.
 — — Pankreas-Nebennieren-Antagonismus 995.
 — — Stickstoffausfuhr 996.
 — — Zuckerstoffwechsel 995.
 — Adrenalintod, akuter und 1011.
 — Akranie und 966.
 — Akromegalie und 985.
 — Akzessorische 969.
 — — Hyperplastische Prozesse in 990.
 — Altersinvolution der 960.
 — Amyloidablagerung 983, 1008.
 — Anatomie, normale 951.
 — Anenzephalie und 966.
 — Arteriosklerose der 981.
 — Atrophie der 987, 1005, 1007.
 — — Schwierige 1027.
 — Ausfall der (s. a. weiter unten: „Nebennierenausfall“) 1000.
 — Basedowsche Krankheit und 389.
 — Bau bei Erwachsenen 959.
 — Bedeutung als ganzes Organ 991.
 — Beinebennieren, echte 973.
 — Beizwischennieren 972.
 — Blutstauungen der 981.
 — Blutungen der 976.

Nebenniere,

- Chromaffine Zellen 952.
- Chromierbarkeit der Marksubstanz nach dem Tode 975.
- Diabetes bei chromaffinen Tumoren der 1013.
- Differenzierung der 953.
- Diphtherie und 1028.
- Dysenterie und 1028.
- Embolien der 980.
- Endemischer Kropf und 422.
- Entwicklungsgeschichte der 951.
- Entwicklungsstörungen der 965.
- Epithelkörperchen und 1015.
- Farbe 963.
- Fehlen einer und beider 965.
- Frühreife, geschlechtliche und 1017.
- Funktion 990.
- Funktionssteigerung der und ihre Folgen 1011.
- Geburtsblutungen 976.
- Gefäße 962.
- Geschlechtsdrüsen und 1016.
- Geschlechtsmerkmale und ihre Störungen bei Hypertrophien der 984.
- Gewicht 963.
- — Spezifisches Gewicht 965.
- Grippe und 1028.
- Hämosiderin 982.
- Heterosexuelle Umstellung und 1018.
- Hyperplasien (-trophien) der 983ff.
- — Akromegalie 985.
- — Akzessorisches Rindengewebe 990.
- — Geschlechtsmerkmale bei 984.
- — Kompensatorische 984.
- — Lipoidstoffwechsel und 985.
- — des Marks der 985.
- — Wechselwirkungen zu sonstigen Inkretionsdrüsen 1014.
- Hypertonie und 1013.
- Hypophyse und 1015.
- Hypoplasie, angeborene 1007.
- Hypothyreose (Athyreose) und 360.
- Infektiös-toxische Schädigungen und 1018.
- — Atrophie, schwelige bei 1027.
- — Ausgänge derselben 1027.
- — Blutungen bei denselben 977.
- — Endothelzellen, Resorptionserscheinungen an denselben 1022.
- — Hämorrhagische Infarzierung 1026.
- — Hohlräume, drüsenähnliche, der Rinde bei 1022.
- — Kapillarthromben bei 1024.
- — Kreislaufbeteiligung bei 1023.
- — Leukozytenanhäufungen bei 1024.
- — Lipoidgehalt der Rinde bei 1020.
- — Markzellenveränderungen bei 1019.
- — Nekrose der Nebenniere bei 1026.
- — Reaktionsort bei 1029.
- — Regenerationen 1027.
- — Resorptionsvorgänge, Überreste derselben 1027.
- — Rindenzellenveränderungen 1021.
- — Rundzellenherden 1026.
- — Sekrettropfen 1023.

Nebennieren.

- Infektiös-toxische Schädigungen.
- — Spaltbildungen und breiige Umwandlung 1027.
- — Thrombose der Zentralvene 1026.
- — Tierversuche über 1028.
- — Ursache und Bedeutung derselben 1027.
- — Wabige Umwandlung der Rindenzellen 1022.
- — Zerstörungen der Nebenniere bei 1026.
- Kadaveröse Erweichung der 974.
- Kalkstoffwechsel bei mangelhafter Funktion der 1011.
- Kapillarendothelien, Speicherleistungen 983.
- Knochenmarksgewebe in der 1051.
- Kollateralkreislauf der 981.
- Kretinismus, endemischer und 479.
- Lage 963.
- Leber und 1014.
- Leichenveränderungen der 973.
- Lipoidstoffwechsel und 985.
- Lymphatisches System und 1015, 1016.
- Lymphgefäße der 963.
- Malaria und 1028.
- Markhyperplasie 985.
- Marksubstanz 951, 961.
- — Addisonssymptome bei Zerstörung der 1009.
- Nebennierensubstanz in der Nierenkapsel 971.
- Nerven der 963.
- Nierenerkrankungen und 1013.
- Pankreas und 1014.
- Pfortadersystem, Verbindung mit den Gefäßen der 962.
- Phäochrome Elemente (Phäochromkörperchen, phäochromes System) 952, 953.
- Pigment der, und seine Natur 961.
- Postfötale Entwicklung 955.
- Pseudohermaphroditismus und 1018.
- im Pubertätsalter 959.
- Regenerationsprozesse der 986.
- Retikularis, Verhalten mit zunehmendem Alter 961.
- Rindenknoten an der Oberfläche der Niere und Leber 971.
- Rindensubstanz 951.
- — Addisonssymptome bei Zerstörung der 1009.
- — Bedeutung (physiologische) 996.
- — Cholesteringehalt 997.
- — Cholin derselben 996.
- — Entgiftende Tätigkeit 999.
- — Fettsubstanzen 997.
- — Lebenswichtigkeit 996.
- — Lipoidgehalt 998.
- — Lipoidspeicherung 999.
- — Verbrauch und Wiederaufbau 961.
- — Wassergehalt 999.
- — Zentrale, perivenöse 961.
- Rundzellinfiltrate 983.
- — Marksubstanz 962.
- im Säuglingsalter, Umbauprozess 956.

Nebenniere,

- Scharlach und 1028.
 - Schilddrüse und 56, 1015.
 - Schrumpfung der (schwierige Umwandlung) 968, 987, 988, 1005.
 - — Ätiologie 989.
 - Sepsis und 1028.
 - Skorbut und 1028.
 - Spaltbildung, postmortale 974.
 - Suprarenalkörperchen 952.
 - Syphilis der 1031.
 - — Akut entzündliche Erscheinungen 1032.
 - — Blutbildungsherdchen 1033.
 - — Erworbene 1033.
 - — Gummiknoten 1032.
 - — Kongenitale 1033.
 - — Nekrosen 1032.
 - — Produktiv-entzündliche Erscheinungen 1033.
 - Thrombosen 978.
 - Thymus und 1015, 1016.
 - Traumatische Blutungen 977.
 - Tuberkulose der 1004, 1029.
 - — Disseminierte (miliare, kleinknotige) 1029.
 - — Doppelseitiges Auftreten 1030.
 - — Großknotige (käsige) 1029, 1030.
 - — Hereditäre Übertragung 1031.
 - — Indurierende (fibröse) 1030.
 - — Krankheitsbereitschaft für bei Hypoplasie der Nebennieren 1031.
 - Tumoren (s. a. Nebennierentumoren) 1009, 1033.
 - Typhus und 1028.
 - Umbau bei Schrumpfungen der 988.
 - Umbildungsprozeß beim Fötus 955.
 - Unterentwicklung 966, 968.
 - Verdoppelung, einseitige 968.
 - Verpflanzungen 986.
 - Weilsche Krankheit und 1028.
 - Wundinfektionen und 1028.
 - Zona pigmentosa 961.
 - Zwischenniere 952, 953.
- Nebennierenausfall,**
- Akuter 1000.
 - — Erscheinungen beim Menschen 1001, 1002.
 - — Ursachen 1002.
 - Blutlipoidsteigerungen bei 1014.
 - Chronischer (s. a. Addisonische Krankheit) 1002.
 - Experimenteller 1001.
- Nebennierentumoren 1033.**
- Addisonische Krankheit und 1009.
 - Adenomknoten 1033.
 - — Beziehungen zur Funktion der Nebenniere 1036.
 - Blutungen in Adenomen 1035.
 - Frühreife, geschlechtliche und 1017.
 - Hämangiome 1051, 1052, 1053.
 - Lipome 1050.
 - Lymphangiome 1051.
 - Macrogenitosomia praecox und 718, 719.
 - Marktumoren 1039.

Nebennierentumoren,

- des Marks,
 - — Ausreifende und ausgereifte Geschwülste 1044, 1047.
 - — Chromaffine 1047.
 - — Embryonale Nervenfasern 1040.
 - — Ganglioneurom 1044, 1045.
 - — Glykogenbefunde in 1049.
 - — Hyperadrenalinämie 1050.
 - — Malignität und Metastasenbildung bei unausgereiften 1042.
 - — Nävi des Sympathikus 1050.
 - — Nervenfasern und ihre Entstehung 1046.
 - — Neuroblastome 1042.
 - — Neurofibrome, multiple, bei 1050.
 - — Paragangliom 1047.
 - — Phäochromozytom 1047.
 - — Phäochromblasten 1039.
 - — Rosettenbildung in 1041.
 - — Sklerose des Arteriensystems bei Paragangliom 1050.
 - — Struma medullaris cystica suprarenalis 1047.
 - — Sympathoblasten (Sympathoblastom, Sympathogoniom) 1039.
 - — Sympathogonienballen in der anderen (scheinbar intakten) Nebenniere 1043.
 - — Sympathogoniome 1044.
 - — Zelleinschlüsse, kugelige, bei chromaffinen 1048.
- Melanosarkome 1054.
- Metastatische 1055.
- Pigmentierung der Adenome 1035.
- der Rinde 1033.
- — Akzessorische 1035.
 - — Ausgereifte 1033.
 - — Destruierendes Wachstum 1037.
 - — Geschlechtsmerkmale, sekundäre, bei denselben 1038.
 - — Grawitzsche Tumoren und primäre maligne Nebennierentumoren 1037.
 - — Maligne Neubildungen 1037.
 - — Mangelnde Gewebsreife und destruierendes Wachstum 1037.
- Nebenschilddrüsen 43.**
- Karzinom in 339.
 - Kröpfe der (s. a. Nebenkröpfe) 333.
- Nekrose,**
- der Hypophyse 838.
 - — Anämische 852.
 - — Hämorrhagische 855.
 - — Syphilitische 862.
 - der Nebenniere 1026.
- Nerven,**
- Halsnerven, s. diese.
 - Periphere bei Kretinismus 468.
- Nervensystem,**
- Basedowsche Krankheit und 397.
 - Hypothyreose (Athyreose) und 351.
 - Kretinismus, endemischer, und 465, 479.
 - Schilddrüse und 52, 62.
- Nervus parietalis, Zirbeldrüse und 699.**
- Neubildungen s. Tumoren.**

- Neurosen, Epithelkörperchentheorie LIND-
BORGS bei „motorischen“ 616.
- Nieren,
— Basedowsche Krankheit und 402.
— Hypothyreose (Athyreose) und 364.
— Nebennierenrindennötchen an der Ober-
fläche der 971.
- Nierenerkrankungen, Nebennieren-
befunde bei 1013.
- Nierenkapsel, Nebennierensubstanz in der
971.
- Nikotin, Schilddrüsenbeeinflussung durch
70.
- Nukleoproteid der Schilddrüse 50.
- Ödeme,
— der Epithelkörperchen 605.
— der Hypophyse 855.
— Hypothyreose (Athyreose) und renale
bzw. kardiale 345.
- Ösophagus, Strumen und 322.
- Osteochondrosarkome der Schilddrüse
289.
- Osteomalazie,
— Epithelkörperchenvergrößerung bei 624.
— Kalkstoffwechsel bei 657.
- Ostitis fibrosa (deformans), Epithelkörper-
chenvergrößerung und 628.
- Ovarien, Kretinismus und 462
- Oxydasereaktion, Schilddrüse und 51.
- Paltaufzweig 899.
- Pankreas,
— Athyreose (Hypothyreose) und 363.
— Basedowsche Krankheit und 401.
— Kretinismus und 463.
— Nebennieren und 1014.
— Schilddrüse und 57.
- Pankreas - Nebennieren - Antagonis-
mus der Adrenalinwirkung 995.
- Pankreasreduktion, Zirbeldrüse nach 750.
- Papillom der Schilddrüse 261.
- Cystadenoma papilliferum Wölfler 261.
— Cystocarcinoma papilliferum 266.
— Cystoepithelioma proliferans 261.
— Metastasenbildung 267.
— Solide Form 263.
— Zottenkrebs (Zottenkropf) 261.
— Zystische Form 263.
— Zystoepitheliom, papilliferes 261.
- Paraganglien (Phäochrome, s. a. Neben-
niere) 951, 1055.
— Bau und Entwicklung des chromaffinen
Systems 1055, 1057.
— Brustsympathikusgeschwulst 1059.
— Karotisdrüse 1058.
— Nebenniere 1047.
— Neubildungen 1058.
— Pathologische Anatomie 1058.
— Rückbildung 1057.
— Zuckerkandlsches Organ, Paraganglion an
demselben 1059.
- Paralysis agitans, Epithelkörperchen und
616, 618.
- Para - Parathyreoidalthymisches Or-
gan 562.
- Parasiten, tierische, der Hypophyse 890.
- Parastruma maligna 278.
- Patella bei endemischem Kretinismus 475.
- Perihypophysitis 857.
- Peristruinitis gangraenosa 233.
- Peritoneum, Kretinismus und 463.
- Phagozytose, Schilddrüse und 53.
- Phäochromblasten der Nebenniere 1039.
- Phäochromes System (phäochrome Ele-
mente, Phäochromkörperchen, s. a. Neben-
niere, Paraganglien) 952, 953.
- Phäochromozytom 1047, 1058.
- Phosphatgehalt der Schilddrüse 50.
- Phosphorvergiftung,
— Schilddrüse bei 70.
— Schilddrüsenklerose bei 91.
- Physostigmin, Schilddrüse bei Einwirkung
von 70.
- Pigmentatrophie der Epithelkörperchen
599.
- Pigmentbildung, Wesen und Bedeutung
der 1003.
- Pigmenthaltige Zellen im Hypophysen-
Hinterlappen 821.
- Pigmentierung, Basedowsche Krankheit
und 399.
- Pigmentkörper, Hypophysen-Hinterlap-
pen 822.
- Pigmentstoffwechsel, Hypophyse 848.
- Pilokarpin, Schilddrüse bei Einwirkung
von 70.
- Pinealoma malignum 734.
- Pinealsphärolithen 694.
- Plattenepithelhaufen,
— Hypophysenstiel und 822.
— Kretinenschilddrüse mit 457.
— Rachendachhypophyse und 823.
- Plattenepithelkrebs der Schilddrüse 241.
- Plexus caroticus, Hypophysenversorgung
durch Nervenbündel des 814.
- Plexusepithel und Zirbeldrüse, funk-
tionelle Einheit derselben 748, 749.
- Pluriglanduläre Insuffizienz und Sim-
mondsche Krankheit 907.
- Pluriglanduläre Sklerose s. Blutdrüsen-
sklerose.
- Polydaktylie und hypophysäre Fettsucht
916.
- Postbranchialer Körper,
— Kretinenschilddrüse mit Resten des 457.
— Schilddrüse und 81.
- Processus infundibuli (infundibularis) der
Hypophyse 811, 812.
- Progeria (HASTINGS GILFORD) 906.
- Prognathie bei endemischem Kretinismus
472.
- Pseudohermaphroditismus, Nebenniere
und 1018.
- Pseudoleukämie, Thymusvergrößerungen
bei 801.
- Psychische Störungen, Kretinismus und 451.
- Pubertätskropf 433, 446.

- Rachendachhypophyse** (Hypophysis pharyngea) 823.
Rachitis
 — Epithelkörperchenvergrößerung bei 623.
 — Kalkstoffwechsel bei 657.
Radiumstrahlen, Schilddrüse und 73.
Radius bei endemischem Kretinismus 473.
Rassendisposition für Kropferkrankung 433.
Rathkesche Tasche (Zyste) der Hypophyse (Hypophysenbucht) 810.
 — Epithelsaum derselben 816.
Regeneration der Hypophyse 869.
Respirationsorgane,
 — Basedowsche Krankheit und 400.
 — Kretinismus und 463.
Retinitis pigmentosa und hypophysäre Fettsucht 916.
Retrobulbäres Fettgewebe, Basedowsche Krankheit und 400.
Riesenkerne bei Struma basedowiana 375.
Riesenwuchs 897.
Riesenzellen in der Hypophyse 861.
Rippen bei endemischem Kretinismus 473.
Röhrenkropf 324.
Röntgenstrahlen, Schilddrüse und 73.
Rückenmark, Kretinismus und 467.
Rundzellensarkom der Schilddrüse 288.

Saisonkropf 446.
Salmoniden, Schilddrüsenkrebs der 308.
Sanduhrthymus 770.
Sarkome,
 — der Hypophyse 887.
 — der Schilddrüse 285.
 — — Alter 296.
 — — Basedowsymptome 294.
 — — Entstehung 292.
 — — Fibrosarkome 289.
 — — Geschlecht 296, 297.
 — — Intimasarkomatose der Arterien 293.
 — — Karzinosarkom (Kollisions- und Kompositionstumoren) 302, 303.
 — — Lymphosarkom 289.
 — — Melanosarkom 292.
 — — Metastasenbildung 294.
 — — Myxosarkom 289.
 — — Osteochondrosarkome 289.
 — — Polymorphzelliges 287.
 — — Rundzellensarkom 288.
 — — Spindelzellensarkom 287.
 — — Wachstum 293.
 — der Thymusdrüse 804.
 — der Zirbeldrüse 723.
Sauerstoffmangel, Schilddrüse bei 71.
Schädel, Kretinismus und 471.
Schädelknochensynostose, vorzeitige, bei endemischem Kretinismus 468.
Scharlach, Nebenniere und 1028.
Schilddrüse,
 — Adenom (Struma nodosa, s. a. Adenom) 175.
 — Adipositas dolorosa und 92.
 — Aktinomykose 137.
 — Alkoholismus und 70, 91.
- Schilddrüse**,
 — Amyloidosis 94.
 — Anämie 104.
 — Aplasie,
 — — Halbseitige (Mangel eines Lappens) 82.
 — — Partielle 82.
 — — Vollständige 74.
 — Argyrie 98.
 — Arsenvergiftung und 70.
 — Arterien 30.
 — — Zellknospen derselben 30.
 — Athyreose, s. Hypothyreose.
 — Autolyse bei Neugeborenen 11.
 — Bindegewebsstroma 29.
 — — Gitterfasern 29.
 — Bleivergiftung und 70.
 — Blutbeschaffenheit und 53.
 — Blutdrüsenklerose, multiple, und 92, 93.
 — Blutgefäße 17, 30.
 — Blutungen 105.
 — Branchiogene Zysten in der Gegend der 80.
 — Chemische Einflüsse auf die 68.
 — Chininwirkung auf die 70.
 — Chlorgehalt 50.
 — Chloroformmarkose und 70.
 — Deszensus, mangelhafter, der Schilddrüsenanlage mit Heterotopie von Schilddrüsenewebe im Zungen Grunde 78.
 — Druckatrophie 89.
 — Ductus lingualis 38.
 — — Epithelwucherungen des 79.
 — — Zysten des 39.
 — Ductus thyroglossus 38.
 — — Zysten in der Höhe des Zungenbeins 40.
 — Echinokokkus 137.
 — Eiweißnahrung und 66.
 — Embolie 105.
 — Entgiftende Wirkung der 53.
 — Entzündungen (s. a. „Sklerose“, ferner „Strumitis“, „Thyreoiditis“) 112.
 — Epitheldesquamation 98.
 — Epithelien (Follikelepithelien) 20ff., 22.
 — — Degenerative Veränderungen 83.
 — — Desquamation 28, 98.
 — — Glykogen 24.
 — — Granula 23.
 — — Hauptzellen 25.
 — — Kerne 22.
 — — Kernveränderungen 83.
 — — Kittleistennetz 25.
 — — Kolloidzellen 25.
 — — Lipoidkörnchen 23.
 — — Nekrose 85.
 — — Oxydasegehalt (-reaktion) 24.
 — — Pigment 24.
 — — Polsterförmige Wucherungen 21.
 — — Protoplasma 22.
 — — Protoplasmaveränderungen 84.
 — — Riesenzellen 83.
 — — Trübe Schwellung 84.
 — — Verfettung 85.
 — — Wölfers solide Zellhaufen 20.
 — — Zentralkörperchen 22.

Schilddrüse,

- Epithelkörperchen und ihre Beziehungen zur 54, 640.
- — Athyreosis und 81.
- — Versprengte Epithelkörperchen in der Schilddrüse 33.
- Ernährung und ihr Einfluß auf die 64.
- Fettgewebe 30.
- Fettreiche Nahrung und 67.
- Follikel,
 - — Bildung 5.
 - — Desquamation 28.
 - — Erythrozyten 28.
 - — Form 18.
 - — Größe 19.
 - — Kolloid (s. a. dieses, weiter unten in der Rubrik) 25.
 - — Kristalle 29.
 - — Membrana propria 29.
 - — Sprossung 12.
 - — Teilung 13.
- Gefäßsystem und seine Entwicklung 8.
- Geisteskrankheiten und 91.
- Geschlechtsreife und 58.
- Geschwulstkachexie und 91.
- Gewebsdifferenzierung und 51.
- Gewebsspermeabilität und 52.
- Gewicht 15.
- Greisenatrophie (senile Atrophie) 86.
- Halstisteln, mediane 41.
- Hämosiderosis 97.
- Hungerzustand u. sein Einfluß auf die 64.
- Hyperämie 98.
- — Arterielle und venöse 98.
- Hyperplasien, knotige 170.
- Hypertrophie, kompensatorische 140.
- Hypophyse und 56.
- Hypophyse b. Funktionsstörungen der 922.
- Hypoplasie 82, 339.
 - — Einseitige 83.
- Hypothyreose, s. diese.
- Ikterus und 70.
- Immunität und 53.
- Inanitionsatrophie 88.
- Infarkte, anämische 105.
- Isthmus 14.
- Jodgehalt 47.
 - — Chemische Bindung des Jods 48.
- Jodthyreoglobulin 48.
- Jodwirkung auf die 68.
- Kalkstoffwechsel 52.
- Kapillaren 31.
 - — Ausbuchtungen, tropfenförmige 31.
 - — Zirkulärfasern 31.
- Keimdrüsen und 57.
- Kernhaufen bei Neugeborenen 12.
- Klimakterium und 60.
- Kokainwirkung 70.
- Kolloid der Follikel 25.
 - — Basophilie 26.
 - — Erstes Auftreten des, in der fötalen 7.
 - — Färbung nach JONES und KRAUS 27.
 - — Orientierung 28.
- Kretinismus, endemischer (s. a. „Kretinismus“) und 451, 452ff., 479.

Schilddrüse,

- Kropf, s. Strumen, ferner „Endemischer“.
- Lappenbildung 14.
- Laryngei, Nn. und 62.
- Licht und sein Einfluß auf die 72.
- Lymphatische Herde 106.
- Lymphgefäße 17, 32.
- Lymphogranulom 134.
- Marksubstanz 21.
- Melanosis 98.
- Menstruation und 58.
- Mißbildungen der 74.
- Mißbildungen verschiedener Organe bei Athyreosis 82.
- Morphinwirkung 70.
- Muskulatur, quergestreifte, in der 33.
- Nebenkröpfe (s. a. diese) 333.
- Nebennieren und 56, 1015.
- Nebenschilddrüsen (s. a. diese) 43.
- Nerven der 17, 32.
- Nervensystem und sein Einfluß auf die 52, 62.
 - — Nikotinwirkung auf die 70.
 - — Nukleoproteid 50.
 - — Oxydasereaktion und 52.
 - — Pankreas und 57.
 - — Phagozytose und 53.
 - — Phosphatgehalt 50.
 - — Phosphorvergiftung und 70, 91.
 - — Physiologie 50.
 - — Physostigminwirkung 70.
 - — Pilokarpinwirkung 70.
 - — Platteneithelnester in der 33.
 - — Postbranchialer Körper 81.
 - — Processus (Lobus) pyramidalis 14.
 - — Radiumstrahlen und 73.
 - — Reparative Prozesse 139
 - — Riesenzellen, epitheliale 83.
 - — Rindensubstanz 21.
 - — Röntgenstrahlen und 73.
 - — Sauerstoffmangel und 71.
 - — Schwangerschaftshyperplasie der 58.
 - — Sekretionsprozeß 33.
 - — Sklerose 89.
 - — Adipositas dolorosa 92.
 - — Alkoholismus 91.
 - — Entzündliche 92.
 - — Geisteskrankheit 91.
 - — Geschwulstkachexie 91.
 - — Multiple Blutrüsensklerose 92, 93.
 - — Nichtentzündliche 91.
 - — bei Phosphorvergiftung 91.
 - — bei Syphilis 91.
 - — bei Tuberkulose 91.
- Stoffwechsel und 51.
- Stromaentwicklung 8.
- Strumen, s. diese.
- Sympathikus und 63.
- Syphilis (s. a. Syphilis) 91, 134.
- Temperatureinflüsse auf die 71.
- Thalliumverabreichung und 70.
- Thrombose 105.
- Thymus und 55.
- Thymus bei Athyreosis 81.
- Thymusversprengungen in der 33.
- Thyreoiditis (s. a. diese) 112.

- Schilddrüse,
 — Thyroxin 49.
 — Transplantation (s. a. diese) 141.
 — Tuberkulose (s. a. diese) 91, 125.
 — Tumoren (s. a. diese) 174ff.
 — Ultimobranchialer (postbranchialer) Körper 1, 81.
 — Urämie und 71.
 — Venen 31.
 — Vergleichende Anatomie 9.
 — Verlagerte Gewebe in der 33.
 — Vitamine und 68.
 — Wachstum und 50.
 — Wärmeregulation und 53.
 — Winterschlaf (bei Tieren) und 65.
 — Wölfers solide Zellhaufen 20.
 — Zentralkanal 7, 13.
 — Zirbeldrüse nach Exstirpation der (bei Tieren) 750.
 — Zysten (s. a. diese) 172.
- Schilddrüsenatrophie, Hypophyse bei 925.
- Schlauchkropf 324.
- Schleimhäute, Hypothyreose (Athyreose) und 344.
- Schnüffelkrankheit der Ziege, Epithelkörperchenvergrößerung bei 633.
- Schrumpfnieren 968, 987, 988, 1005.
 — Ätiologie 989.
- Schulkropf 446.
- Schultergürtel bei endemischem Kretinismus 473.
- Schwangerschaft, Zirbeldrüse und 750.
- Schwangerschaftshyperplasie der Schilddrüse 58.
- Schwangerschaftshypophyse 819.
- Schwangerschaftsknoten der Hypophyse (ERDHEIM) 874.
- Schwangerschaftstetanie, Genese 612.
 Schwellung, trübe, s. Trübe.
- Schwerhörigkeit bei Kretinen 451.
- Seelentätigkeit, Zirbeldrüse und 698.
- Sehnervenatrophie, Basedowsche Krankheit und 400.
- Senile Atrophie der Schilddrüse 86.
- Sepsis, Nebenniere und 1028.
- Sexualsphäre, Zirbeldrüse und ihre Beziehungen zur (s. a. Makrogenitosomia, ferner Zirbeldrüse) 753.
- Simmondssche Krankheit 904.
 — Faltasche Blutdrüsenklerose (pluriglanduläre Insuffizienz) und 907.
 — Lindemanns multiple Blutdrüsenatrophie und 908.
- Sinnesorgane,
 — Basedowsche Krankheit und 400.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 353.
- Sinus circularis Riddleys (Hypophyse) 813.
- Skelett,
 — Akromegalie und 892.
 — Basedowsche Krankheit und 399.
 — Endemischer Kropf und 427.
 — Epithelkörperchen und 589.
 — Epithelkörperchenvergrößerung (Kalkstoffwechsel) und 622, 635.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 346.
- Skelett,
 — Kretinismus, endemischer, und 468, 478.
- Skelettmuskulatur, Basedowsche Krankheit und 398.
- Sklerodermie, Hypophyse bei 933.
- Sklerose der
 — Arterien, s. Atherosklerose.
 — Blutdrüsen, s. Blutdrüsenklerose.
 — Schilddrüse 89.
 — — Adipositas dolorosa 92.
 — — Alkoholismus 91.
 — — Blutdrüsenklerose, multiple, und 92, 93.
 — — Entzündliche 92.
 — — Geisteskrankheiten 91.
 — — Geschwulstkachexie 91.
 — — Kretinismus und 454.
 — — Nichtentzündliche Sklerose 91.
 — — Phosphorvergiftung 91.
 — — Syphilis 91, 136.
 — — Tuberkulose 91.
 — — Tuberkulose 130.
 — Zirbeldrüse 705.
- Skorbut, Nebenniere und 1028.
- Sommerfrischkropf Pfaunders 444.
- Spasmophilie, Epithelkörperchen und 614.
- Speicheldrüsen, s. a. Mundspeicheldrüsen.
 — Endemischer Kropf und 423.
 — Hypophyse und 824.
- Spindelzellensarkom der Schilddrüse 287.
- Splanchnomegalie 892.
- Springkropf 326.
- Status hypoplasticus, Basedowsche Krankheit und 408.
- Status lymphaticus,
 — Basedowsche Krankheit und 393.
 — Endemischer Kropf und 423.
 — Thymusdrüse und angeborener 791.
- Status thymico-lymphaticus 795.
- Status thymicus 792.
- Stauungskropf 103.
 — Angeborener (hyperäm. Schwellung) 149.
- Steißdrüse,
 — Anatomie (Histologie) 1071.
 — Pathologische Veränderungen 1072.
 — Sympathikus und 1071.
- Sternberg - Prieselsche Knötchen (Hypophyse) 831.
- Sternum bei endemischem Kretinismus 473.
- Stickstoffausfuhr, Adrenalinwirkung auf die 996.
- Stoffwechsel,
 — Epithelkörperchen und 644.
 — Schilddrüse und 52.
- Strumen (Struma, s. a. „Adenom“, „Tumoren“ der Schilddrüse),
 — Adenom (Struma nodosa, s. a. „Adenom“) 175.
 — der Adoleszenten 413.
 — Amyloid(Wachs)-Kropf 94, 212.
 — Basedowiana 369.
 — — Bedeutung und Funktion 381.
 — — Desquamation des Epithels 376.
 — — Eosinophile Zellen 375.
 — — Kolloidverflüssigung 375.
 — — Lymphozytenhaufen 377, 384.

Strumen,

- Basedowiana,
- — Polymorphie der Bläschen 372.
- — Riesenkerne 375.
- Basedowifacata 379.
- — Adenoma thyreotoxicum 380.
- — Bedeutung und Funktion 381.
- — Jodbasedow 380.
- Begriff 147.
- Blutungen und ihre Ursachen 219, 222.
- Brasilianischer Kropf (Chagaskrankheit) 124.
- Calculosa hypophysaria 877.
- Colloides maligna (Th. KOCHER) (s. a. weiter unten in der Rubrik „Kolloidstruma“) 241.
- Diffusa parenchymatosa 148, 413.
- — Amyloidosis 170.
- — Arteriosklerose 170.
- — Colloides (macrofollicularis, s. a. weiter unten in der Rubrik: „Kolloidstruma“) 161.
- — bei Erwachsenen 156.
- — Gefäßveränderungen 169.
- — im Kindesalter 156.
- — Kombination mit Struma nodosa 415.
- — Stromaveränderungen 169.
- Eisenharte 118.
- Endemische (s. a. „Endemischer“ Kropf) 411.
- Entzündung (s. a. Strumitis) 231.
- Fibröse 206.
- Gelatinöse 194.
- Großzellige kleinalveoläre (LANGHANS) 252.
- Halsblutgefäße bei 322.
- Intralaryngotracheale 322, 331.
- Intrathoracica 326.
- — Thyreoptose 327.
- Knochenbildung in (Str. ossea) 216.
- Knotige Hyperplasien 170.
- Kolloidstruma, diffuse 161, 413.
- — Funktionelle Wertigkeit 168.
- — Metastasierende (LANGHANS) 241.
- — Proliferierende 167.
- — Stationäre Form 166.
- Kongenitale (neonatorum) 148.
- — Funktionelle Verhältnisse 154.
- — Hypophyse bei denselben 925.
- — Kolloidale Form 154.
- — Parenchymatöse Form 150.
- — Parenchymatös-teleangiektatische Form 152.
- — Trachealstenose 316.
- Krebsige (s. a. „Karzinom“), ferner „Maligne“, weiter unt. in d. Rubrik) 268.
- Lymphomatöse 118, 292.
- Maligne (epitheliale),
- — Altersstufen 307.
- — Geschlecht 307.
- — Häufigkeit im Gebiete der Kropfendemie 307.
- — Kretinismus und 457.
- — Statistik 305.
- — Tiererkrankungen 308.
- Medullaris cystica suprarenalis 1047.

Strumen,

- Mikrofollikuläre (diffuse) 156.
- Nervenkompression durch 323.
- Nodosa (s. a. Adenom) 413, 415.
- Ösophaguskompression durch 322.
- Parastruma maligna 281.
- Parenchymatöse (diffuse) 156.
- — Epithelkerne, abnorm große 158.
- — Funktionelle Wertigkeit 160.
- Postbranchiale (GETZOWA) 192, 252.
- Praethoracica 331.
- Pubertätskropf 433, 446.
- Rassendisposition 433.
- Retroviszerale (Retropharyngea, Retrooesophagea, zirkuläre Strumen) 323.
- Röhrenkropf 324.
- Saisonkropf 446.
- Schlauchkropf 324.
- Schulkropf 446.
- Sommerfrischkropf Pfaunders 444.
- Sporadische und endemische 431.
- Springkropf 326.
- Stauungskropf 103.
- — Angeborener (hyperämische Schwellung) 149.
- Tauchkropf 326.
- Thymushyperplasie und 796.
- Tiererkrankungen, endemische 433.
- Topographie der 316.
- Traktionsdivertikel d. Ösophagus bei 322.
- Vaskulöse 218, 369.
- Wachstumskropf 446.
- Wanderkropf 326.
- Wuchernde (LANGHANS) 253.
- Zirkuläre 323.
- Zottenkropf (-krebs, Str. papillaris) 261.
- Strumitis 231.
- Akute 232.
- Chronische 235.
- Erreger 234.
- Gangraenosa (Peristrumitis gangraenosa) 233.
- Purulenta 232.
- Subkommisuralorgan, Zirbeldrüse und 699.
- Suprarenalkörperchen 952.
- Sympathikus,
- Addisonsche Krankheit und 1010.
- Schilddrüse und 63.
- Steißdrüse und 1071.
- Sympathoblasten (Sympathoblastom, Sympathogonion der Nebenniere) 1039, 1044.
- Syphilis der
- Epithelkörperchen 604.
- Hypophyse 861.
- Karotisdrüse und 1067.
- Nebennieren 1031.
- Schilddrüse 134.
- — Angeborene 134.
- — Erworbene 135.
- — Gummien bei S. congenita 134.
- — Gummien bei erworbener Syphilis 136.
- — Sklerose 91, 136.
- — Spirochätenbefunde bei S. congenita 135.

- Syphilis,**
 — der Schilddrüse,
 — — Thyreoiditis diffusa bei *S. congenita* 134.
 — der Thymusdrüse 783, 784.
 — — Blutungen derselben bei kongenitaler Lues 787.
 — — Hypoplasie ders. bei kongenit. Lues 786.
 — — Zystenbildungen 787.
 — der Zirbeldrüse 712.
- Taubstummheit bei Kretinen** 451.
Tauchkropf 326.
Temperatur, Schilddrüse und 71.
Teratome der
 — Hypophyse 887.
 — Schilddrüse 311.
 — Zirbeldrüse 738.
- Tetanie, Epithelkörperchen (s. a. diese) und** 579, 605.
Tetaniegift 645.
Thallium, Schilddrüse bei Verabreichung von 70.
Thrombopenie, Basedowsche Krankheit und 395.
Thrombose,
 — Hypophyse 855.
 — Nebennierenvenen 978, 1026.
 — Schilddrüsengefäße 105.
 — Zirbelgefäße 710.
- Thymische Konstitution** 795.
Thymoptosis 770.
Thymusdrüse 760.
 — Addisonsche Krankheit und Hyperplasie der 797.
 — Akromegalie und 799.
 — Akzessorische 769.
 — Altersrückbildung (Involution) 765, 772.
 — Alterstypen des Thymusbaues 766, 767.
 — Anatomie, makroskopische 764.
 — Aperturkrümmung der 761.
 — Aplasie der 768.
 — Arterien der 764.
 — Asthma thymicum 793.
 — Atrophie, sklerotische 776.
 — Athyreosis und 81.
 — Ausschaltung, operative 767.
 — Basedowsche Krankheit und 385.
 — Basedowsche Krankheit und Hyperplasie der 797.
 — Blutungen der 772.
 — — Lues congenita und 787.
 — Brustthymus 761.
 — Dermoidzysten 805.
 — Duboissche Abszesse der 784.
 — Endemischer Kropf und 421.
 — Entwicklungsgeschichte der 760.
 — Entwicklungsstörungen der 768.
 — Entzündung der
 — — Akute 781.
 — — Chronische 782.
 — Eosinophilie und 767.
 — Epitheliales Retikulum 763.
 — Epithelkörperchen und 642.
 — Epithelkörperchenvergrößerung bei Hyperplasie der 799.
- Thymusdrüse,**
 — Ernährungsstörungen der Säuglinge und 778.
 — Ethymologie 760.
 — Extraktinjektionsversuche 768.
 — Fettbildung, paradoxe 775.
 — Fettkörper (retrosternaler, thymischer) 765.
 — Fibrome der 803.
 — Formabweichungen 768, 769ff.
 — Fütterungsversuche (Thymusfütterung) 767.
 — Gangbildungen, epitheliale 770.
 — Geschlechtsdrüsenveränderungen bei Hyperplasien der 796.
 — Gewicht 765.
 — Glykogen in der 778.
 — Gummern der 784.
 — Halsthymus 761.
 — Hämoopoese und 767.
 — Hämosiderosis der 777.
 — Hassalsche Körperchen der 764.
 — — Auflösung 781.
 — — Bildung derselben 763.
 — — Verfettung 777.
 — — Verkalkung 779.
 — Involution 772.
 — — Zystische Entartung 779.
 — Histologie 763.
 — Hungerinvolution (Hungerthymus) 774.
 — Hyalin-kolloide Entartung 778.
 — Hyperplasie der 789.
 — — Addisonsche Krankheit und 797.
 — — Adultorum 793.
 — — Akromegalie und 799.
 — — Basedowsche Krankheit und 797.
 — — Epithelkörperchenvergrößerung und 799.
 — — Geschlechtsdrüsenveränderungen 796.
 — — Kindesalter 790.
 — — Leukämie und 800.
 — — Myasthenia gravis pseudoparalytica und 799.
 — — bei Pseudoleukämie 801.
 — — Struma und 796.
 — — Todesfälle (Thymustod) 793.
 — Hypoplasie der 768, 784.
 — — Lues congenita und 786.
 — Hypothyreose (Athyreose) und 359.
 — Hypotonisierende Wirkung des Sekrets der 768.
 — Idiopia thymopriva 767.
 — Implantationsversuche 767.
 — Induration, fibröse 776.
 — Infiltrationstheorie 762.
 — Inkretionsdrüsen, sonstige, und ihre Veränderungen bei Hyperplasie der 795.
 — Involution (Altersrückbildung) 765, 772.
 — Involution, akzidentelle 773.
 — — Atrophie, sklerotische 776.
 — — Fettbildung, paradoxe 775.
 — — Hämosiderosis 777.
 — — durch Hunger 774.
 — — Induration, fibröse 776.
 — — Jahreszeitrückbildung 774.
 — — bei Lues congenita 784.

- Thymusdrüse,
 — Involution, akzidentelle,
 — — Röntgenbestrahlung 774.
 — Jahreszeitrückbildung der 774.
 — Jugularfortsätze (Thymushörner) 764.
 — Jugularthymus 769.
 — Karzinome 804.
 — Konstitution, thymische 795.
 — Kreislaufstörungen 771.
 — Kretinismus, endemischer und 459, 479.
 — Lageabweichungen 769ff.
 — Lebenswichtigkeit der 768.
 — Leukämie und 800.
 — Lipoidgehalt der bei Ernährungsstörungen
 der Säuglinge 778.
 — Lipome 803.
 — Lymphangiome 803.
 — Lymphgefäße 764.
 — Lymphoepitheliale Natur der 762.
 — Lymphozyten und (lymphoexzitatorische
 Wirkung) 768.
 — Lymphozytopoese und 767.
 — Markbildung 762.
 — Metamer, postbranchiales (Thymusläpp-
 chen 4) 760.
 — Metamer „4 und 5“ 769.
 — Myasthenia gravis pseudoparalytica bei
 Hyperplasie der 799.
 — Nebenniere und 1015, 1016.
 — Nerven 764.
 — Parenchymstrang 762.
 — Physiologie 766.
 — Pseudoleukämie und 801.
 — Pseudomorphosetheorien 762.
 — Ptosis der 770.
 — Regeneration 788.
 — Riesenzellen 765.
 — Röntgenbestrahlung 774.
 — Sanduhrthymus 770.
 — Sarkome 804.
 — Schilddrüse und 55.
 — Sequester 781.
 — — Syphilitische 784.
 — Status lymphaticus, angeborener und 791.
 — Status thymicolymphaticus 795.
 — Status thymicus 792.
 — Struma und Hyperplasie der 796.
 — Subinvolution 794.
 — Syphilis (congenita) 783, 784.
 — — Blutungen der, bei 787.
 — — Hypoplasie der, bei 786.
 — — Zystenbildungen der, bei 787.
 — Transformationstheorie 762.
 — Tuberkulose 783.
 — Tumoren 802.
 — Umwandlung (histologische) der ursprüng-
 lich rein epithelialen 762.
 — Wachstum und 767.
 — Zystenbildungen 770, 779, 781.
 — — Lues congenita und 787.
 Thymushörner 764.
 Thymustod 793.
 Thyreoaplasie (s. a. Aplasie, Hypothyre-
 osis) 339.
 — Hypophyse bei 922.
 — Kretinismus, endemischer, und 481.
 Thyreogene Zysten 173.
 Thyreoidektomie, Hypophyse nach 925.
 Thyreoiditis 112.
 — Akute 113.
 — Chronische 118.
 — Diffuse, kongenital-syphilitische 134.
 — Einfache (acuta simplex) 114.
 — Eitrige (suppurative) 116.
 — Herdförmige abszedierende 116.
 — Lignosa (Thyreoidite ligneuse) 118.
 — Parasitäre (CHAGASA) 124.
 Thyreooptose, Struma intrathoracica u. 327.
 Thyroxin 49.
 Tibia bei endemischem Kretinismus 475.
 Trachealstenose,
 — Basedowsche Krankheit und 400.
 — Struma congenita und 316.
 Traktionsdivertikel des Ösophagus bei
 Strumen 322.
 Transplantation der
 — Schilddrüse 141.
 — — Autoplastische 145.
 — — Heteroplastische 144.
 — — Isoplastische (homoioplastische) 145.
 — — Ort der Transplantation 146.
 Traumen der Hypophyse 855.
 Trichterbelag (vorderer) des Hypophysen-
 stiels 812, 822.
 Trichterfortsatz der Hypophyse 811.
 Trinkwassertheorie,
 — Endemischer Kretinismus 485.
 — Endemischer Kropf 435.
 Trübe Schwellung des Hypophysen-Vor-
 derlappens 841.
 Tuberkulose der
 — Hypophyse 859.
 — Karotisdrüse und 1067.
 — Nebennieren (s. a. diese) 1004, 1008, 1029.
 — der Schilddrüse 125.
 — — Adenom mit Tuberkulose 237.
 — — Chronische Tuberkulose 128.
 — — Endemischer Kropf 429.
 — — Käsig-abszedierende Form 131.
 — — Miliartuberkulose, akute 126.
 — — Pluriglanduläre Sklerose und 133.
 — — Proliferierende Form 129.
 — — Sklerose und 91, 130.
 — — Trockenverkäsung 132.
 — der Thymusdrüse 783.
 — der Zirbeldrüse 711.
 Tumoren,
 — Braune, bei Ostitis fibrosa und Epithel-
 körperchenvergrößerung 628.
 — Diabetes bei chromaffinen 1013.
 — der Epithelkörperchen 618, 638.
 — Erdheimsche (s. a. Hypophysengang-
 geschwülste) 880ff.
 — der Hypophyse 869ff., 887.
 — — Metastatische 888.
 — der Karotisdrüse 1068.
 — Mischgeschwülste, s. diese.
 — der Nebenniere (s. a. Nebennierentumoren)
 1033.
 — der Schilddrüse 174.
 — — Adenom (Struma nodosa, s. a. Ade-
 nom) 175.

Tumoren,

- Schilddrüse,
- — Bindestanzgeschwülste 284.
- — Epitheliome mit dissoziierter und verkehrter Polarität und ohne Polarität 241.
- — Fibrom 285.
- — Gefäßgeschwülste 284.
- — Hämangioendotheliom (s. a. dieses) 297.
- — Karzinom (s. a. Karzinom) 268.
- — Karzinosarkom (Kollisions- und Kompositionsgeschwülste) 302, 303.
- — Lymphangioendotheliom 302.
- — Maligne epitheliale und ihre Einteilung 239, 240.
- — Maligne, Statistik 305.
- — Metastatische 314.
- Thyreotoxische Symptome bei Entwicklung derselben 316.
- — Mischgeschwülste 308.
- — Papillom (s. a. dieses) 261.
- — Parastruma maligna 278.
- — Plattenepithelkrebs 241.
- — Sarkom (s. a. dieses) 285.
- — Teratome 311.
- der Thymusdrüse 802.
- der Zirbeldrüse 715.
- — Klinische Beobachtungen 745.
- — Metastatische Zirbeltumoren 736.
- Typhus,**
- Nebenniere und 1028.
- Zirbeldrüse bei 709.
- Übergangszellen, Hypophysen-Vorderlappen 815.**
- Ulna bei endemischem Kretinismus 473.**
- Ultimobranchialer Körper, Schilddrüse und 81.**
- Unterhaut bei endem. Kretinismus 476.**
- Urämie, Schilddrüse bei 71.**
- Vasomotorensystem, Zirbeldrüse und 700.**
- Verdauungsorgane (s. a. Leber, Magen, Darm usw.), Kretinismus und 463.**
- Verkalkung s. a. Kalkstoffwechsel.**
- in Hypophyse 847.
- in Hypophysenadenome 877.
- Vitamine, Schilddrüse und 68.**
- Vorderlappen der Hypophyse (s. a. diese) 814.**
- Wachskropf 212.**
- Wachstum,**
- Kretinismus und 150.
- Schilddrüse und 50.
- Thymus und 767.
- Wachstumskropf 446.**
- Wanderkropf 326.**
- Wärmeregulation, Schilddrüse und 53.**
- Wassergehalt der Nebenniere 999.**
- Weilsche Krankheit, Nebenniere und 1028.**
- Winterschlaf b. Tieren, Schilddrüse und 65.**
- Wirbelsäule bei endemischem Kretinismus 472.**
- Wundinfektionen, Nebenniere und 1028.**

Zähne,

- Epithelkörperchen und 586, 588.
- Hypothyreose (Athyreose) und 350.
- Kretinismus, endemischer, und 475, 479.
- Zahnwechsell, verspäteter, bei endemischen Kretinismus 475.**
- Ziegen, Epithelkörperchenvergrößerung bei Schnüffelkrankheit der 633.**
- Zirbeldrüse (Glandula [corpus] pinealis, Epiphysis cerebri, Conarium) 681.**
- Abszesse der 711.
- Acervulus 693.
- Achucarro Invaginationshypothese 691.
- Adenome der 730.
- Adipositas und 701.
- Anlage der 681.
- Aplasie der 705.
- Atherosklerose der 711.
- Atrophie der 705.
- Bindestanzgewächse der 722.
- Blutdrüsenklerose, multiple, und 713.
- Blutungen (toxische und diapedetische) 709.
- Chorionepitheliome der 724, 744.
- Conarii, Nn. 685.
- Drüsenzellen 687.
- Durchgangsglia der 685.
- Embryonale Form 695.
- Endkolben 687.
- Entfernung, experimentelle, der 702.
- Entzündungen der 711.
- Erwachsener (Parenchymstruktur beim Erwachsenen) 695.
- Erweichungszysten und echte (durch Ependymeinstülpung entstandene) 708.
- Extraktywirkungen der (physiologische) 700.
- Fibrilläre Glia der 685.
- Form 681.
- Fötale Zellen 687.
- Frühreife (somatisch-sexuelle) bei Hähnen nach Entfernung der 703.
- Fütterungsversuche mit Substanz der 701.
- Gefäßthromben 710.
- Gewicht (Mittelwert) 695.
- Gliatypus, faserbildender, der 684.
- Gliome der 726.
- im Greisenalter (Parenchymstruktur im Greisenalter) 695.
- Hirngewicht und Zirbelgewicht 697.
- Histiogenese 762.
- Hypertrophien (-plasien) 714.
- — Onkogene, beim Erwachsenen 748.
- Hypophysengewicht und Gewicht der 697.
- Hypoplasien der 705, 718.
- Invaginationshypothese (ACHUCARRO) 691.
- Involution der 694.
- Jugendliche Form der 695.
- Kaninchenepiphyse und 683.
- Karyofugaler Vorgang der Kernexkretion der 691.
- Karzinom der 731.
- — Metastasierendes 731.
- Kastration und 749.
- Keimdrüsenregulation durch die 749.

Zirbeldrüse.

- Kernausstößung (-exkretion) 688.
- — Charakter (sekretorischer) derselben 690, 691.
- Kerneinschlüsse im Ependymepithel des Recessus pinealis 692.
- Kernkugeln 688.
- — Übertritt in das Plasma (Beginn und Höhepunkt derselben) 690.
- — Zusammenfallen derselben 691.
- Körpergewicht und Zirbelgewicht 697.
- Liquorbildung und 752.
- Liquorsekretion und 700.
- Lymphozyten in der 693.
- Makrogenitosomia praecox und (s. a. Makrogenitosomia) 716.
- Mastzellen in der 693.
- Meerschweinchen, epiphyseoprive 704.
- Melanome 724.
- Metamorphose der fötalen Zellen 688.
- Metastatische Geschwülste der 736.
- Mischgeschwülste 737.
- Nervenfasern, markhaltige und marklose, der 685.
- Nervus parietalis 699.
- Neuroglia der 684.
- Oxydase in der 693.
- Pankreasreduktion und 750.
- Parenchymzellen 686.
- Physiologie der 698.
- Pigment in der 693.
- Pinealoma malignum 734.
- Pinealzellen (fortsatzlose) 686.
- Plasmazellen in der 693.
- Plexusepithel und, funktionelle Einheit derselben 748, 749.
- Randflechte u. ihre Ursprungszellen 685.
- Randschleier Walters, bei Färbungen 715.
- Sarkom 723.
- — Angioplastisches 724.
- Schwangerschaft und 750.
- Seelentätigkeit und (DESCARTES) 698.
- Sekretgranula im Plasma der Parenchymzellen 692.
- Sexualsphäre u. ihre Beziehungen zur 753.
- Sklerose der 705.
- Sphärolithen der 694.
- Stäbchenform der Kaninchenepiphyse 683.
- Stroma der 687.
- Strukturbilder der 695.
- Subkommissuralorgan 699.
- Syphilis der 712.
- Tätigkeit, verminderte, derselben, und genitale Hypertrophie 748, 752.
- Teratome der 738.
- Theorien zur Histiogenese der 762.
- Thyreoprive Tiere und 750.
- Tuberkulose der 711.
- Tumoren 715.
- — Adenome 730.
- — Aquäduktusverlegung 720.
- — Ausbreitungsweise 720.
- — Binde substanzgewächse 722.
- — Chorionepitheliome 724, 744.
- — Gestalt 720.
- — Gliome 726.

Zirbeldrüse.

- Tumoren.
- — Hirndrucksymptome (allgemeine und lokale Zirbelsymptome) bei 715, 716.
- — Karzinome 731.
- — Klinische Beobachtungen bei 745.
- — Kompression der Vena magna Galeni bei 722.
- — Makrogenitosomia praecox bei (s. a. dieses) 716.
- — Melanome 724.
- — Metastatische 736.
- — Mischgeschwülste 737.
- — Pinealoma malignum 734.
- — Sarkom 723.
- — Teratome 738.
- — Zusammengesetzte Geschwülste 729.
- Typhus und 709.
- Vasomotorensystem und 700.
- Zysten 705.
- Zirbelsymptome bei Tumoren der Glandula pituitaria 716.
- Zottenkrebs (-kropf) der Schilddrüse 261.
- Zuckerstoffwechsel,
 - Adrenalinwirkung auf den 995.
 - Akromegalie und 896.
- Zunge, Kretinismus und 463.
- Zungenbasisstruma 334.
 - Maligne Entartung 337.
- Zungenbeingegend, Nebenkröpfe der 337.
- Zungengrund, Schilddrüsengewebe im, bei mangelhaften Deszensus der Schilddrüsenanlage 78.
- Zungenwurzelkropf 337.
- Zwerge, kretinische 452.
- Zwergwuchs,
 - Athyreotischer 346.
 - Hypophysärer 899.
- Zwischenniere 952, 953.
- Zylinderzellenkrebs der Schilddrüse 275.
- Zystenbildungen,
 - Dermoidzysten, s. diese.
 - der Epithelkörperchen 598.
 - der Erdheimentumoren 880ff.
 - der Hypophyse,
 - — Flimmerepithelzysten 829.
 - — Langersche Zysten 831.
 - Schilddrüse 172.
 - — Adenome 224.
 - — Branchiogene 173.
 - — Dilatationszysten in Adenomen 224.
 - — Ductus thyreoglossus 173.
 - — Erweichungszysten in Adenomen 225.
 - — Follikularzysten in Adenomen 224.
 - — Papillom, zystische Form 263.
 - — Respirationstrakt als Ausgang von Zystenbildungen 174.
 - — Thyreogene 173.
 - Thymus 770, 779, 781.
 - Syphilis congenita 787.
- Zirbeldrüse 705.
 - — Erweichungszysten und echte (durch Ependymeinstülpung entstandene) Zysten 708.
- Zystoepitheliom, papilliferes, der Schilddrüse 261.

Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie

Herausgegeben von F. HENKE-Breslau und O. LUBARSCH-Berlin

Inhaltsübersicht des Gesamtwerkes¹⁾.

I. Band:

Blut, Knochenmark, Lymphknoten, Milz.

Erster Teil.

A. Blut:

1. Eigentliche Blutkrankheiten. Von CARL STERNBERG-Wien.
2. Bakteriologie und andere belebte Erreger im Blut. Fremde Blutbeimengungen. Von P. HUEBSCHMANN-Düsseldorf.

3. Malaria. Von C. SEYFARTH-Leipzig.
- C. Lymphknoten:** Von CARL STERNBERG-Wien.
Lymphomatosi granulomatosa. Von EUGEN FRAENKEL †-Hamburg.

Zweiter Teil.

- B. Knochenmark:** Von MAX ASKANAZY-Genf.

- D. Milz:** Von OTTO LUBARSCH-Berlin.

II. Band (bereits erschienen):

Herz und Gefäße.

XII u. 1164 Seiten. 1924. Geheftet 90 Goldmark; gebunden 92,40 Goldmark.

Herz:

- Mißbildungen. Von J. G. MÖNCKEBERG-Bonn.
Endokard. Von HUGO RIBBERT †-Bonn.
Myokard und spezifisches Muskelsystem.

Herzbeutel. Von J. G. MÖNCKEBERG-Bonn.

Arterien: Von LEONHARD JORES-Kiel.

Venen: Von C. BENDA-Berlin.

Lymphgefäße: Von KARL WINKLER-Breslau.

III. Band:

Atmungswege und Lungen.

Nase und Nasenhöhlen:

- Kreislaufstörungen, Degenerationen, Entzündungen usw. Von H. G. RUNGE-Hamburg.
Hyperplasien, Regenerationen und Gewächse. Von M. SCHMIDTMANN-Leipzig.
Mißbildungen und Fremdkörper. Von W. BERBLINGER-Jena.

Kehlkopf: Von KARL HART †-Berlin. Bearbeitet von E. MAYER-Berlin.

Trachea und Bronchien: Von KARL HART †-Berlin. Bearbeitet von E. MAYER-Berlin.

Lunge und Pleura:

- Mißbildungen. Von HEINRICH MÜLLER-Mainz.
Störungen des Luftgehalts, Emphysem, Atelektase. Von H. LOESCHKE-Mannheim.

Kreislaufstörungen. Von WILHELM CEELEN-Greifswald.

Entzündungen. Von A. LAUCHE-Bonn.
Staubinhalationskrankheiten. Von O. LUBARSCH-Berlin und M. SCHMIDTMANN-Leipzig.

Stoffwechselstörungen und -Speicherungen. Von O. LUBARSCH-Berlin und K. PLENGE-Berlin.

Spezifische Infektionen (außer Tuberkulose). Von MAX VERSÉ-Marburg.

Tuberkulose. Von F. HENKE-Breslau.

Geschwülste. Von MAX VERSÉ-Marburg.

Parasiten. Von MAX KOCH-Berlin.

Zusammenhangstrennungen, Lageveränderungen und Fremdkörper der Lungen und Bronchien. Von WALTER KOCH-Berlin.

IV. Band:

Verdauungsschlauch.

Erster Teil (bereits erschienen).

XIV u. 1127 Seiten. 1925. Geheftet 156 Goldmark; gebunden 159 Goldmark.

Rachen und Tonsillen: Von A. DIETRICH-Köln.

Speiseröhre: Von WALTHER FISCHER-Rostock.

Magen und Darm:

Mißbildungen. Von WALTER KOCH-Berlin.

Durch Gifte hervorgebrachte Erkrankungen. Von HERMANN MERKEL-München.

Kreislaufstörungen. Von WALTHER FISCHER-Rostock.

Die peptischen Läsionen des Magens, des Duodenums und des Ösophagus und das peptische postoperative Jejunalgeschwür. Von G. HAUSER-Erlangen.
Geschwülste des Magens. Von ROBERT BORRMANN-Bremen.

Bauchfell: Von E. VON GIERKE-Karlsruhe.

Zweiter Teil.

Mundhöhle: Von C. KAISERLING-Königsberg.

Pathologie der Zähne und der damit in Zusammenhang stehenden Erkrankungen der Mundhöhle. Von O. RÖMER-Leipzig.

Darm:

Hernien, Invaginationen, Volvulus usw.
Einfache Entzündungen. Spezifische Entzündungen (exkl. Appendicitis und Tropenkrankheiten). Von H. SIEGMUND-Köln.

Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie

Herausgegeben von F. HENKE-Breslau und O. LUBARSCH-Berlin

Tuberkulose, Syphilis, Actinomycose, Gasbrand und Pneumatosis cystoides intestini. Von H. SIEGMUND-Köln.
Typhus und Paratyphus. Von L. PICK-Berlin und E. CHRISTELLER-Berlin.
Cholera und Ruhr. Von W. FISCHER-Rostock.
Gewächse des Darms. Von S. OBERNDORFER-München.
Parasiten. Von MAX KOCH-Berlin.
Typhlitis und Appendicitis mit Folgezuständen. Von E. CHRISTELLER-Berlin und E. MAYER-Berlin.

Atropie und sogen. Degeneration. (Ablagerungen, Speicherungen, Ausscheidungen usw.) des Magens und Darms. Von H. BORCHARDT-Berlin u. O. LUBARSCH-Berlin.
Entzündungen und infektiöse Neubildungen des Magens. Von G. E. KONJETZNY-Kiel.
Zusammenhangstrennungen und Fremdkörper des Magen und Darms. Von ELSE PETRI-Berlin.

V. Band:

Verdauungsdrüsen.

Leber:

Mißbildungen. Von ROBERT HANSER-Ludwigshafen.
Kreislaufstörungen. Von W. GERLACH-Hamburg.
Degenerationen. Von ROBERT HANSER-Ludwigshafen.
Entzündungen (einschließlich Leberzirrhose). Von R. RÖSSLE-Basel.
Spezifische Infektionen. Von GEORG B. GRUBER-Innsbruck.
Die Leber bei Erkrankungen des blut- und lymphbildenden Gewebsapparates. Von G. B. GRUBER-Innsbruck.
Tropische Infektionen. Von MAX KOCH-Berlin.

Geschwülste. Von G. HERXHEIMER-Wiesbaden.
Parasiten. Von MAX KOCH-Berlin.

Gallenwege: Von ROBERT HANSER-Ludwigshafen.

Pankreas: Von GEORG B. GRUBER-Innsbruck.

Speicheldrüsen. Von GEORG B. GRUBER-Innsbruck.

Pathologisch-anatomische Veränderungen des Pankreas bei Diabetes. Von A. WEICHELBAUM †-Wien, überarbeitet von A. GHON-Prag.

Zusammenhangstrennungen der Leber. Von ERNST ROESNER-Breslau.

VI. Band:

Harnorgane, männliche Geschlechtsorgane.

Erster Teil (bereits erschienen).

VIII u. 792 Seiten. 1925. Geheftet 84 Goldmark; gebunden 86,40 Goldmark.

Niere:

Entwicklungsstörungen der Nieren und Harnleiter. Von GEORG B. GRUBER-Innsbruck.
Kreislaufstörungen. Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. Von TH. FAHR-Hamburg.
Embolisch-eitrige Nephritis. Spezifische Infektionen. Von O. STOERK-Wien.

Über die pathologischen Ablagerungen, Speicherungen und Ausscheidungen in den Nieren. Die hypertrophischen, hyperplastischen und regenerativen Vorgänge. Von O. LUBARSCH-Berlin.
Die Nierengewächse. Von TH. FAHR-Hamburg und O. LUBARSCH-Berlin.
Tierische Schmarotzer. Von MAX KOCH-Berlin.

Zweiter Teil.

Harnwege: Nierenbecken. Ureteren. Harnblase. Von O. STOERK †-Wien.
Zusammenhangstrennung und durch Gewaltanwendung bedingte krankhafte Veränderung der Niere, des Nierenbeckens und des Harnleiters. Von TH. FAHR-Hamburg.

Männliche Geschlechtsorgane:

Penis und Harnröhre. Von R. MARESCH-Wien.
Prostata. Hoden (Samenblasen usw.). Geschwülste. Von S. OBERNDORFER, München.

VII. Band:

Weibliche Geschlechtsorgane.

Plazenta: Von ROBERT MEYER-Berlin und F. VON MIKULICZ-RADECKI-Berlin.

Tube: Von O. FRANKL-Wien.

Ovarien: Von J. MILLER-Barmen.

Uterus: Von ROBERT MEYER-Berlin.

Brustdrüse: Von G. E. KONJETZNY-Kiel und A. SCHULTZ-Kiel.

Uterusbänder, Vagina und Vulva: Von ROBERT MEYER-Berlin.

VIII. Band:

Drüsen mit innerer Sekretion.

A. Schilddrüse: Von C. WEGELIN-Bern.
Epithelkörperchen. Von G. HERXHEIMER-Wiesbaden.

B. Zirbeldrüse: Von W. BERBLINGER-Jena.

D. Hypophyse: Von E. J. KRAUS-Prag.

E. Nebennieren, Speicheldrüse, Karotisdrüse, Chromaffines Gewebe: Von A. DIETRICH-Köln und H. SIEGMUND-Köln.

Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie

Herausgegeben von F. HENKE-Breslau und O. LUBARSCHE-Berlin

IX. Band:

Knochen und Muskeln.

Muskeln inkl. Sehnen, Sehnencheiden und Schleimbeutel. Von H. VON MEYENBURG-Zürich.

Knochen:

Entwicklungsstörungen. Von A. DIETRICH-Köln.

Rhachitis und Osteomalacie. Von M. B. SCHMIDT-Würzburg.

Entzündungen. Spezifische Infektion (außer angeborener Syphilis). Von G.

HERXHEIMER-Wiesbaden und E. ROTH-Wiesbaden.

Syphilis congenita. Von E. FRAENKEL †-Hamburg.

Geschwülste. Von G. HERZOG-Gießen.
Infantiler Skorbut (MÖLLER-BARLOWsche Krankheit). Von E. FRAENKEL †-Hamburg.

Statische und Belastungsdeformitäten. Von H. LOESCHCKE-Mannheim.

Gelenke: Von W. CEELLEN-Greifswald.

X. Band:

Nervensystem.

Fachherausgeber: W. SPIELMEYER-München.

XI. Band:

Auge.

Fachherausgeber: K. WESSELY-München.

Bulbus als Ganzes (Wachstum, Altersveränderungen, Refraktionsanomalien). Von K. WESSELY-München.

Mißbildungen: Von W. CLAUSEN-Halle.

Bindehaut: Von W. LÖHLEIN-Greifswald.

Cornea: Von E. VON HIPPEL-Göttingen.

Sklera: Von K. WESSELY-München.

Linse: Von A. VON SZILY-Münster.

Uvea: Von S. GINSBERG-Berlin.

Netzhaut: Von F. SCHIECK-Würzburg.

Schnerv: Von G. ABELSDORFF-Berlin.

Glaskörper: Von R. GREEFF-Berlin.

Glaukom: Von A. ELSCHNIG-Prag.

Lider: Von R. KÜMPELL-Hamburg.

Orbita: Von A. PETERS-Rostock.

Tränenorgane: Von E. SEIDEL-Heidelberg.

Verletzungen: Von E. HERTEL-Leipzig.

XII. Band (bereits erschienen):

Gehörorgan.

XII u. 802 Seiten. 1925. Geheftet 84 Goldmark; gebunden 87 Goldmark.

Fachherausgeber: K. WITTMACK-Hamburg.

Untersuchungstechnik des Gehörorgans und die normal-anatomischen Grundlagen: Von A. ECKERT-MÖBIUS-Halle.

Entzündungsprozesse: Von K. WITTMACK-Hamburg.

Überleitungswege zur Entwicklung endokranieller Komplikationen: Von K. WITTMACK-Hamburg.

Die atrophischen, dystrophischen und degenerativen Erkrankungen:

Im Außenohr und Mittelohr: Von KARL WITTMACK-Hamburg.

In der Labyrinthkapsel. Von W. LANGE-Leipzig.

Im inneren Ohr. Von O. STEURER-Tübingen.

Geschwulstbildungen: Von H. MARX-Münster.

Verletzungen: Von W. LANGE-Leipzig.

Mißbildungen: Von H. MARX-Münster.

Beziehungen des pathologischen Befundes zur Ohrfunktion: Von H. G. RUNGE-Hamburg.

Fremdkörper, tierische Eindringlinge und Parasiten: Von MAX KOCH-Berlin.

XIII. Band:

Haut.

Geschwülste der Haut: Von C. KROMPECHER-Budapest.

XIV. Band:

Vergiftungen und Technik der Untersuchungsmethoden der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.

Vergiftungen: Von ELSE PETRI-Berlin.

Sektionstechnik: Von L. PICK-Berlin.

Technik im Dienste der pathologischen

Forschung und Lehre: Von C. KAISER-

Bakteriologie der Leiche: Von P. HUEBSCHMANN-Düsseldorf.

Kadaveröse Veränderungen: Von E. CHRISTELLER-Berlin.

Die innere Sekretion. Eine Einführung für Studierende und Ärzte. Von Dr. **Arthur Weil**, ehem. Privatdozent der Physiologie an der Universität Halle, Arzt am Institut für Sexualwissenschaft, Berlin. Dritte, verbesserte Auflage. Mit 45 Textabbildungen. (156 S.) 1923. RM 5.—; gebunden RM 6.—

Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Von Dr. **Hermann Zondek**, a. o. Professor an der Universität Berlin. Mit 173 Abbildungen. (323 S.) 1923. RM 16.—

Morbus Basedowi und die Hyperthyreosen. Von Dr. **F. Chvostek**, Professor der Internen Medizin an der Universität Wien. (463 S.) (Enzyklopädie der klinischen Medizin. Spezieller Teil.) 1917. RM 16.—

Der endemische Kropf, mit besonderer Berücksichtigung des Vorkommens in Bayern. Von **A. Schittenhelm**, a. o. Professor der Klinischen Propädeutik an der Universität Erlangen und **Dr. W. Weichardt**, a. o. Professor und 2. Direktor der Bakteriologischen Untersuchungsanstalt an der Universität Erlangen. Mit 17 Textabbildungen und 2 Tafeln. (135 S.) 1912. RM 9.—

Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Von Dr. **Julius Bauer**, Privatdozent für Innere Medizin an der Universität Wien. Dritte, vermehrte und verbesserte Auflage. Mit 69 Abbildungen. (806 S.) 1924. RM 40.—; gebunden RM 42.—

Einführung in die allgemeine und spezielle Vererbungs-pathologie des Menschen. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Von Dr. **Hermann Werner Siemens**, Privatdozent für Dermatologie an der Universität München. Zweite, umgearbeitete und stark vermehrte Auflage. Mit 94 Abbildungen und Stammbäumen im Text. (295 S.) 1923. RM 12.—

Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie. Von Prof. Dr. **Friedrich Martius**, Geh. Medizinalrat, Direktor der Medizinischen Klinik an der Universität Rostock. Mit 13 Textabbildungen. (Aus „Enzyklopädie der klinischen Medizin“. Allgemeiner Teil.) (267 S.) 1914. RM 12.60

Die kretinische Entartung. Nach anthropologischer Methode bearbeitet von Dr. **Ernst Finkbeiner**, prakt. Arzt. Mit einem Geleitwort von Professor Dr. **Carl Wegelin**, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Bern. Mit 17 Textabbildungen und 6 Tafeln in zweifacher Ausführung. (440 S.) 1923. RM 20.—

Allgemeine Pathologie. Von Dr. **N. Ph. Tendeloo**, o. ö. Professor der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, Direktor des Pathologischen Instituts der Reichsuniversität Leiden. Zweite, verbesserte und vermehrte Auflage. Mit 368 zum Teil farbigen Abbildungen. (1052 S.) 1925. RM 66.—; gebunden RM 69.—