

Weitere histologische Befunde bei durch Wasser erzeugten Rattenstrumen und Kropfherzen.

Von Dr. **Eugen Bircher**,
Sekundärarzt der kantonalen Krankenanstalt Aarau (Schweiz).

(Mit 26 Abbildungen.)

Die Erforschung der Drüsen mit sogenannter „innerer Sekretion“ und der damit in Zusammenhang stehenden Krankheitszustände steht heute mehr denn je im Mittelpunkt des Interesses zahlreicher Forscher. Man kann sich der Anschauung nicht verschließen, daß gerade auf diesem Gebiete die letzten Jahre erhebliche Fortschritte aufzuweisen hatten, die für die allgemeine und praktische Medizin von nicht geringer Bedeutung waren.

Speziell die Untersuchungen der Schilddrüsenaffektionen haben wesentliche Tatsachen zutage gefördert. Zu diesen Tatsachen möchten wir auch den von uns geleisteten Nachweis rechnen, daß man auf experimentellem Wege bei Tieren, speziell bei Ratten, Strumen erzeugen kann. Wir verfügen nun über Versuchsreihen von über 120 Ratten verschiedener Provenienz (Berlin, Hamburg), bei denen immer wieder durch Tränkung mit dem Wasser gewisser Quellen, die aus sogenannten kropfführenden geologischen Formationen stammen (Molasse und Trias), regelmäßig mit absoluter Sicherheit Kröpfe erzeugt werden konnten.

Auf Grund dieser zahlreichen und unzweifelhaft eindeutigen Versuche hielten wir uns berechtigt, auch weitere Versuchsanordnungen zu treffen, um dem kropferzeugenden Agens näher zu kommen. Im weiteren Verlaufe der Versuche sind uns betrübende Beobachtungen neben freudigen Überraschungen nicht erspart geblieben.

Vor allem war uns der negative Ausfall mehrerer Versuchsreihen, die ein sonst als intensiv kropferzeugend bekanntes Wasser als Tränkwasser erhalten hatten, aufgefallen. Und auch der Ein-

fluß des Wassers unserer früheren Versuchsquellen Aarau und Rupperswil schien uns manchmal an Intensität nachzulassen.

Wir sind diesen Erscheinungen nachgegangen und haben gefunden, daß das Wasser an kropferzeugender Intensität einbüßt, sobald es

- a) mehrere Tage oder gar Wochen gestanden ist;
- b) vor dem Gebrauche stark geschüttelt wurde oder einen langen Eisenbahntransport durchmachen mußte (Transport von Hand ist am günstigsten);
- c) mit geringen chemischen Agentien versetzt wurde; daß es
- d) in den Sommermonaten am wirksamsten ist, während es in der Winterszeit an Wirksamkeit einbüßt.

Diese Beobachtung erklärte uns auch die Erscheinung, daß an anderen Orten ausgeführte analoge Untersuchungen fehl-schlagen. Die Wirksamkeit des Wassers macht sich am raschesten und am intensivsten bemerkbar, wenn es möglichst frisch der Leitung entnommen den Tieren verfüttert wird. Diese oben niedergelegte Beobachtung weist auch mit aller wünschbaren Deutlichkeit darauf hin, daß es sich bei dem kropferzeugenden Agens, wie schon Kocher sen. ahnte, um einen in sehr labilem Gleichgewicht sich befindlichen Stoff handle.

Wir haben nach einem solchen Stoffe gesucht und sind, gestützt auf unsere neueren Untersuchungen, zu dem Schlusse gekommen, daß das Kropfagens als ein in einem kolloiden Zustande sich befindlicher Stoff betrachtet werden muß (Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie, Bd. 9).

Ein dahin zielender Versuch mit dem Grahamschen Dialysator fiel positiv aus. Neuere Versuche ergaben uns aber auch, daß es durch Zentrifugieren gelingt, jedes Kropfwasser vollständig unwirksam zu machen, daß das Schütteln des Wassers dieses Agens ebenfalls ausfällen läßt, wie auch der Zusatz von H_2O_2 ¹⁾.

Diese Versuche erklären auf einfache Weise die von uns früher gemachten Beobachtungen über das Unwirksamwerden der Kropfwasser, sie bilden aber auch eine wertvolle Bestätigung der Annahme, daß das Kropfagens sich in einem kolloiden Zustande befinde.

1) Nach Abderhalden können Stoffe in kolloidem Zustande durch Schütteln ausgefällt werden.

Eine weitere Stütze für diese neue Auffassung des Kropfproblems möchten wir darin sehen, daß es uns in einer ganzen Reihe von Untersuchungen schon gelungen ist, vermittels des Stalagmometers von Traube Kropfwasser von kropffreiem Wasser zu trennen, daß also die Oberflächenspannung dieser Wässer eine verschiedene ist.

Die stalagmometrischen Versuche sind allerdings äußerst diffizil auszuführen, da man gerade mit Rücksicht auf den kolloiden Zustand das Wasser nicht auf weite Entfernungen transportieren kann, und man, um exakte Resultate zu erhalten, die Untersuchungen in der Nähe der betreffenden Quellen oder an der Quelleitung selbst vornehmen muß. Dabei spielen dann die Temperatureinflüsse eine differierende Rolle, die absolut in Betracht gezogen werden müssen.

Durch die Annahme eines kropferzeugenden Wassers lassen sich in einer endemisch verseuchten Gegend die Großzahl der Kröpfe jedenfalls bis zu 90 Proz. erklären. Wir möchten aber auf Grund unserer klinischen Beobachtungen jetzt schon darauf hinweisen, daß wir Kropf und Kropf für häufig zwei differente Begriffe halten. Nicht jeder Kropf ist endemischer Provenienz, vor allem gehört der Basedow-Kropf nicht in diese Kategorie. Es gibt sicher auch sporadische Kröpfe, die auf anderen Ursachen als auf dem toxigenen Agens des Wassers beruhen. Es kommen hierbei die zahlreichen Wechselbeziehungen der Organe mit innerer Sekretion in Frage. Wir hegen die Überzeugung, daß es in absehbarer Zeit der pathologischen Histologie gelingen wird, hier trennend einzugreifen.

Mit der kolloiden Auffassung des kropferzeugenden Agens läßt sich aber eine andere, neuerdings wieder mehr sich geltend machende Anschauung am ehesten in Einklang bringen. Es ist die Annahme einer radiumhaltigen Substanz als Kropfsursache.

Bekanntlich ist von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen worden, daß der Radiumgehalt des Wassers entscheidend für die Kropfentstehung sei. Experimentell ist diese Annahme bis jetzt nicht gestützt worden, aber auch der gegenteilige Beweis konnte nicht geleistet werden.

Sicher ist, daß die Radioaktivität in der Kolloidchemie eine große Rolle spielt, und es muß daher damit gerechnet werden,

daß auch die Drüsen mit „innerer Sekretion“, speziell die Schilddrüse, berufen sind, in dieser Beziehung eine klärende Rolle zu spielen.

Nach den Untersuchungen von Caan (Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 23) kann als erwiesen gelten, daß menschliche Leichenteile, allen voraus das Gehirn, eine gewisse Radioaktivität besitzen. Diese Radioaktivität kann nach Caan möglicherweise durch Nahrungsaufnahme und Trinken von radioaktivem Leitungswasser erklärt werden.

Wenn Ebler annimmt, daß eventuell es möglich sei, durch Adsorption radioaktive Stoffe aus ihren Lösungen durch Kolloide zu lösen, so wäre ein derartiger Vorgang in der Strumagenese nicht von der Hand zu weisen. Die Schilddrüse würde in diesem Falle die strumigenen Kolloide aus dem Kropfhydropsol binden und so vergrößert werden. Jedenfalls wäre es sehr wertvoll, zu konstatieren, wie sich die Radioaktivität von Struma und Schilddrüse verhalten.

In den folgenden Ausführungen möchten wir aus mehreren Gründen in aller Kürze auf die Histologie der experimentell erzeugten Strumen eingehen. Es war uns dabei vor allem darum zu tun, zu zeigen, daß es sich wirklich um reine Strumen handelt. Es hat nämlich ein jüngeres Mitglied des schweiz. Kropfkomitees gemeint, daß unsere Befunde eventuell gar nicht die Schilddrüse betreffen oder gar Artefakte darstellen. Wir waren genötigt, einige unserer Versuchstiere durch die Güte des Herrn Direktor Dr. Schmid vom eidgenöss. Gesundheitsamt dem Komitee demonstrieren zu lassen.

Im weiteren möchten wir klarlegen, daß die experimentell erzeugte Rattenstruma histologisch in zwei Formen sich darstellt. Die eine von uns früher schon beschriebene degenerative Form konnte von Wilms bei seinen Untersuchungen nicht beobachtet werden. Schon aus diesem Grunde glauben wir uns verpflichtet, darauf zu sprechen zu kommen. Im weiteren liegt es uns daran, eigentümliche Veränderungen in der Herzmuskulatur der Kropftiere zu besprechen.

Es kann sich dabei nicht darum handeln, sämtliche histologischen Protokolle zu reproduzieren, sondern wir müssen uns auf die wichtigsten Typen beschränken.

Nr. 31. Junge Ratte. 16 Monate mit dem Wasser der Triasquelle Asp gefüttert.

Schon von bloßem Auge ist die wabenförmige Struktur der auf 1 cm im Durchmesser haltenden rechten Strumalhälfte auffallend. Man sieht darin einzelne (3—11) kolloide Partien von $\frac{1}{2}$ mm Durchmesser, die unregelmäßig begrenzt sind und zusammen ein deutlich hervortretendes Knötchen von 2—3 mm Durchmesser bilden.

Dieses Knötchen besteht bei schwacher Vergrößerung aus zahlreichen unregelmäßig begrenzten und geformten Hohlräumen, in denen längliche, runde, ovalgeformte, gelappte und gebuchtete Höhlen miteinander abwechseln (Fig. 2).

Das Epithel in diesen Höhlen bildet einen unregelmäßigen Saum und zahlreiche papilläre Exkreszenzen, hier und da auch vereinzelte schlauchartige Bildungen. Das übrige Gewebe ist zum größten Teile solider Natur, daneben sind follikuläre Gebilde vorhanden, die allerdings vollkommen vereinzelt dastehen. In diesen Follikeln, wie auch da und dort ins solide Gewebe eingelagert, finden sich Schollen von Kolloid, die auffallend intensiv blau gefärbt sind, während das Kolloid in den großen Lumina eine sehr schöne rosa Färbung besitzt, einzelne Vakuolen aufweist und da und dort vom Rande retrahiert ist. Im ganzen Gewebe sind bluthaltige Partien zwischen der Lumina und den Follikeln eingelagert.

In diesen Knötchen ist das Epithel vorherrschend kubisch, an einzelnen Partien zylindrischer Natur. Das Epithel ist zweischichtig, an einzelnen Stellen ist ein außerordentlicher Zellreichtum vorhanden. Die Kerne sind in ihrer Großzahl von runder Form, in dem zylindrischen Epithel sind sie länglich walzenförmig geworden. Sie sind meist mittelständig, können jedoch auch basalständig sein. Sie sind äußerst intensiv blau gefärbt, so daß wenig Einzelheiten an ihnen unterschieden werden können. Einzelne Kerne zeigen eine gelappt gebuchtete unregelmäßige Form. Die Papillen bestehen meist aus einer doppelten Zellschicht, oder sie können aus einzelnen Follikeln oder einem rein soliden Gewebe gebildet sein.

Das solide Gewebe besteht aus aufgelockerten Follikeln und unregelmäßig angeordneten Zellen, die ziemlich stark durcheinander gewürfelt sind; dazwischen gibt es einzelne gut aus kubischem Epithel aufgebaute Follikel, die Lumen oder einen intensiv blau gefärbten Inhalt besitzen. Einzelne Zellen sind aufgelockert und besitzen keinen Zusammenhang mehr. Die Mehrzahl der Kerne ist meist groß, zeigt Nukleoli und häufig zahlreiche Chromatinkörner, während an anderer Stelle keine Einzelheiten unterschieden werden können. Eine Anzahl der Kerne ist gelappt, teilweise walzenförmig und intensiv blau gefärbt. Zwischen den Kernen sind da und dort Blutkoagula eingelagert.

Das Herz zeigt in seiner Muskulatur im allgemeinen eine wesentliche Zunahme durch Vermehrung der Muskelfasern, an drei Stellen finden sich im Bilde leukocytäre Infiltrationsherde, die an einer Stelle zu einem vollständigen Schwunde und Zerfall der Muskulatur geführt haben. Eine derartige Stelle ist in einem der Trabeculae carnaeae in die Augen springend.

Nr. 106. Ausgewachsene Ratte, die 9 Monate mit dem Wasser des Dorfes Asp, Trias, gefüttert wurde.

Die Schilddrüse ist auf Haselnußgröße angewachsen. Auf Schnitt ist in der Mitte ein deutlicher, 3 mm breiter, teilweise cystischer Knoten zu sehen, der aus einem feinen Netzwerk und teilweiser Papillenbildung besteht. In den Hohlräumen ist ein gut färbbares rosarotes Kolloid nachweisbar.

Bei schwacher Vergrößerung besteht dieser Knoten aus zahlreichen, verschieden großen, teilweise schlauchförmigen oder ovalen Follikeln, die unregelmäßig begrenzt sind und durch ein solides indifferenziertes Gewebe voneinander getrennt werden. Ihr Inhalt besteht aus hellrosa gefärbtem Kolloid. Dazwischen sind in einzelnen Partien kleine Blutungen vorhanden. Der ganze Knoten geht in das übrige Schilddrüsengewebe über und ist davon nicht scharf abgetrennt.

Das Epithel ist in den meisten Stellen ein rein zylindrisches mit einem basalständigen Kerne, der von runder Gestalt ist. Die Mehrzahl der Kerne ist intensiv blau gefärbt, nur bei einer geringeren Zahl kann von einer besonderen Kernstruktur mit einem besonderen Nukleolus gesprochen werden. Die Kerne sind äußerst zahlreich vorhanden. Unregelmäßig gebaute oder verkleinerte sind im ganzen Gewebe zurücktretend. Die Zellzeichnung ist im allgemeinen eine gute.

Das übrige Gewebe besteht zum größten Teile aus solidem indifferenzierten Gewebe, in das vereinzelte Follikel eingesprengt sind. In diesen Follikeln findet sich da und dort koaguliertes, intensiv blau gefärbtes, nicht differenzierbares Kolloid.

Die Herzmuskulatur ist stark hypertrophisch und zeigt an einer zirkumskripten Stelle eine ausgesprochene, sehr deutliche Schwielenbildung, in der der Herzmuskel teilweise kleinzellig infiltriert ist, die einzelnen Muskelfibrillen schlechte Färbung zeigen, schollig zerfallen sind und an einzelnen Stellen sich neugebildete Bindegewebsfibrillen vorfinden.

Nr. 10a. Junge Ratte, die mit dem Wasser von Asp, Trias, 12 Monate getränkt wurde.

Die Schilddrüse ist stark haselnußgroß. Das Gewebe zeigt eine helle Färbung. Im histologischen Bilde ist der Zellverband komplett aufgelöst. Von einem follikulären Bau ist gar nichts mehr zu sehen. Der Epithelbelag ist aufgelöst. Die Zellen haben eine blaßblaue Färbung und einen sehr intensiv gefärbten, aber nur sehr kleinen

Zellkern. An einzelnen Stellen besteht in den Gewebsverhältnissen ein vollkommener Wirrwarr. Die Kernstruktur ist vollständig verschwunden. Einzelne Kerne sind ausgefallen und stehen allein für sich da, das Zellgewebe ist da und dort zerfetzt aufgelöst. Eine Membrana propria ist nirgends vorhanden. Kolloid kann keines nachgewiesen werden. Einzelne größere, gut gebaute Kerne können vorkommen, sind jedoch äußerst selten. An einzelnen Stellen können die Umrisse der Follikel nachgewiesen werden.

Das Herz zeigt mit Ausnahme einer Hypertrophie nur ganz vereinzelte, sehr kleine Stellen, bei denen von einer Infiltration und einem Zerfall des Gewebes gesprochen werden könnte.

Nr. 38. Ausgewachsene Ratte, 7 Monate mit Rupperswiler Wasser getränkt, welches durch Juragestein, Malm, geschickt wurde.

Der rechte und linke Lappen haben eine Breite von 2 mm, eine Länge von 3—4 mm.

Bei schwacher Vergrößerung ist ein rein follikulärer Bau vorhanden. Die Follikel sind von runder, hier und da ovaler Gestalt. Sie stehen in Reihen geordnet nebeneinander. Die Epithelschicht ist einreihig, ein solides undifferenziertes Gewebe ist nicht vorhanden. Zwischen den Follikeln können vereinzelte kleinere Blutungen vorhanden sein.

Bei stärkerer Vergrößerung ist ein rein kubisches Epithel vorhanden, das einen schönen blau, wenig intensiv gefärbte Zellkerne von runder Gestalt besitzt. Die Zellkerne stehen im Durchschnitt $1\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{4}$ Kerndurchmesser voneinander ab. Zwischen den einzelnen Follikeln sind ganz feine Bindegewebsfibrillen mit intensiv blau-gefärbtem Kerne vorhanden.

Chromatinkörner sind im allgemeinen sehr wenige in den Kernen vorhanden. Die einzelnen Zellen sind scharf begrenzt, ohne daß eine Zellmembran nachzuweisen wäre.

Herz und Nebennieren zeigen keine Besonderheiten.

Nr. 20. Ausgewachsene Ratte, die 20 Monate mit dem durch das Juragestein beschickten Wasser der Aarauer Quelle getränkt wurde.

Die beiden Lappen der Schilddrüse sind fast auf Haselnußgröße angewachsen. Ihre Färbung ist eine gute. Im rechten Lappen findet sich eine gut 3 mm im Durchmesser haltende cystische Geschwulst.

Bei schwacher Vergrößerung kann deutlich in beiden Lappen ein follikulärer Bau nachgewiesen werden. Hingegen zeigt dieser Bau nicht mehr das normale Gepräge, sondern es ist in ihm ebenfalls eine beginnende Degeneration vorhanden. Das Follikelepithel ist nicht mehr regelmäßig angeordnet, sondern hat eine Auflockerung, wenn auch keine hochgradige, erfahren. Teilweise ist es in die Lumina abgestoßen, an einzelnen Partien ist die Auflockerung

sehr weit vorgeschritten, so daß der follikuläre Aufbau vollständig verwischt worden ist. Inmitten dieses Gewebes findet sich im linken Lappen ein Knötchen, das durch seine intensive Färbung aus dem Gewebe hervortritt und aus 7—9 vergrößerten, sehr intensiv gefärbten Follikeln besteht. Diese Follikel besitzen ein sehr gut entwickeltes, meist zylindrisches, teils kubisches Epithel, das äußerst kernreich ist. Die Kerne sind groß, schön rund gebaut; ein Nukleolus und das Chromatingerüst sind deutlich nachweisbar. Daneben sind einzelne gelappte und gefurchte Kerne vorhanden, die länglich walzenförmig gebaut, intensiv gefärbt sind, und bei denen ein feinerer Bau nicht nachweisbar ist.

Das übrige Gewebe zeigt den schon beschriebenen degeneriert-aufgelockerten Bau, allerdings nicht in hochgradigem Maße. An einzelnen Stellen sind ganze Bänder des Epithelsaumes kubischer Natur noch erhalten, die Zellen zeigen einen schönen Bau, an anderen Stellen sind sie zerfetzt, zerrissen, die Kerne ausgefallen. Im allgemeinen ist der Bau und die Färbung der Kerne noch eine gute, ein feinerer Kernbau kann gut nachgewiesen werden. An einzelnen Stellen sind intensiv gefärbte, gelappte und gebuchtete Kerne vorhanden, an denen keine feineren Unterschiede mehr gemacht werden können. Wo diese Kerne in größerer Zahl vorhanden sind, ist auch der degenerative Auflockerungsprozeß ein viel größerer geworden. In dem großen erweiterten Hohlraum ist die Bekleidung eine zylindrische. An einzelnen Stellen ist Papillenbildung vorhanden. In diesen Papillen selbst können Follikel vorkommen. Bindegewebe ist keines vorhanden.

In der Herzmuskulatur sind ganz vereinzelt kleinere leukocytaire Infiltrationen nachzuweisen, größere Herde oder zerfallende Muskulatur ist keine vorhanden.

Nr. 2. Junge Ratte, 14 Monate mit der alten Ruppertsweiler Kropfquelle getränkt.

Die Schilddrüse ist auf stark Haselnußgröße angewachsen. Beide Lappen haben dieselbe Vergrößerung erfahren. Auf Schnitt sieht das Gewebe netzförmig aus, die Intensität der Färbung ist eine verschieden starke.

Bei mikroskopischer Untersuchung zeigt sich, daß an keiner Stelle mehr normales Gewebe vorhanden ist. Alles stellt ein wüstes Zellchaos dar, wie es von uns oben beschrieben worden ist. Nur an einer kleinen zirkumskripten Stelle am Rande sind ein paar größere Bläschen bis 300 μ im Durchmesser vorhanden, die ein zylindrisches Epithel mit basisständigem Kerne aufweisen.

Im übrigen Gewebe ist der Epithelverband aufgelöst und an größeren Partien in die Follikellumina desquamiert. An anderen Stellen ist der follikuläre Bau besser erhalten, aber die einzelnen Zellen zeigen an diesen Orten eine Auflockerung, der protoplasma-

tische Leib ist zerfetzt aufgelöst, die Kerne teils ausgefallen oder verklumpt. Die Kerne sind 1—2 μ im Durchmesser, äußerst intensiv blau gefärbt, in einzelnen sind Chromatinkörner noch nachweisbar, aber dieses Verhalten ist im allgemeinen selten. Die Großzahl der Kerne ist nicht mehr von runder Form, sondern gelaftet, unregelmäßig, häufig spindelförmig. Daneben sind zwischen den Follikeln und Zellen Blutkörperchen nachweisbar. Kolloid kommt nur ganz vereinzelt in einzelnen Hohlräumen vor. Es zeigt keine Vakuolation, sondern intensive Schrumpfung.

Herz. Es sind keine Besonderheiten nachzuweisen, an zirumskripten Stelle ist ein ganz kleiner myokarditischer Herd vorhanden.

Nr. 34. Ausgewachsene Ratte, 12 Monate mit dem Wasser der Ruppertsweiler Quelle getränkt.

Der rechte Lappen der Struma ist auf stark Haselnußgröße angewachsen, während sich links eine erbsengroße Struma vorfindet. Im makroskopischen Schnitte sieht man rechts einzelne, bis über stecknadelkopfgroße hellere Partien, die rein siebförmig durchbrochen sind, während der Schnitt der linken Seite eine rein homogene Färbung zeigt.

Bei schwacher Vergrößerung kann zum geringsten Teile ein follikuläres Gewebe nachgewiesen werden; an anderen Partien ist der follikuläre Verband aufgelöst. Die großen, siebförmig durchbrochenen Partien bestehen aus weiten und breiten, ovalen oder runden Bläschen, deren Größe zwischen 50—100 μ schwankt. Das Lumen ist mit schön rosa gefärbtem Kolloid ausgefüllt, welches vakuolären Bau zeigt und in den Randpartien faserförmige Fortsätze aufweist. Daneben ist in den kleinen, bis 20 μ breiten Follikeln hier und da, doch nicht regelmäßig, intensiv blau gefärbtes Kolloid nachzuweisen.

Das Epithel der kleinen Bläschen ist meist kubisch mit rundem, manchmal sehr intensiv gefärbtem Zellkern, hier und da hat es eine Auflockerung erfahren und ist teilweise in die Lumina desquamiert. In den größeren Bläschen ist das Epithel durchweg zylindrischer Natur mit basal stehenden Zellkernen, die zahlreiche Chromatinkörner besitzen. Das mehr solide, sehr intensiv entwickelte Gewebe besteht aus den verschiedenartigst geformten Zellen mit Auflockerung des Zelleibes, auch die Kerne zeigen verschiedenartigen Bau, indem größere und kleinere, intensiv blau gefärbte und hellere granulierten Kerne miteinander abwechseln. Die kleineren, teilweise auch unregelmäßig geformten Kerne sind an einzelnen Stellen stark vorherrschend.

Die linke, etwas weniger vergrößerte Hälfte zeigt nur geringgradige histologische Veränderungen, indem einzelne Bläschen etwas

erweitert sind, im allgemeinen jedoch normale Verhältnisse vorliegen.

Das Herz zeigt ganz schwere Veränderungen. An verschiedenen Stellen sind ganz große, myokarditische Herde nachzuweisen, die selbst bei schwacher Vergrößerung nachweisbar sind und einen durchschnittlichen Durchmesser von 1 mm haben. Das Gewebe der Herzmuskulatur ist an diesen Stellen aufgelockert, teilweise aufgelöst, und einzelne Muskelstümpfe ragen in den Herd, der kleinzellig infiltriert ist, hinein. Daneben findet sich eine zerfallene, wenig gefärbte Masse, aus degenerierten Muskelzellen bestehend. Derartige Herde finden sich zwei bis drei in einem Gesichtsfelde.

Die Nebenniere hat einen Durchmesser von 1—1½ mm. Die Zonen sind nicht deutlich voneinander zu unterscheiden. Der Rindenschnitt besteht aus länglichen Zellen, die unmerklich in die am intensivsten entwickelte Zona glomerulosa übergehen, die aus kleinen, meist runden, hier und da etwas unregelmäßig geformten Zellen besteht, die intensiv blau gefärbte Kerne besitzen, die an Zahl und Färbungsintensität um so mehr zunehmen, je näher sie an das Mark gelangen. Diese Zona glomerulosa ist gut 600 µ breit, während die Markpartie im Maximum 150 µ breit ist. Die polyedrischen Zellen der Markpartie sind strangartig angeordnet, etwas größer als die Zellen der Zona glomerulosa, der Kern ist wechselnd intensiv oder heller gefärbt.

Nr. 34. Ausgewachsene Ratte, 7 Monate mit dem Wasser der alten Ruppertsweiler Molassequelle getränkt.

Makroskopisch ist der Bau ein lobulärer. Die Färbung ist gleichmäßig, doch sind inmitten des Gewebes zwei ½—1 mm im Durchmesser messende Knötchen von etwas hellerer Färbung zu sehen.

Der Bau ist follikulär. Die Follikel haben eine variable Größe. Die kleinsten, die am zahlreichsten vorhanden sind, messen 10—20 µ im Durchmesser und enthalten meist kein Kolloid oder, wenn solches vorhanden ist, so ist es homogen stark dunkelblau gefärbt, vom Rande retrahiert.

Neben diesen runden kleinen Follikeln finden sich zahlreiche größere, mehr oval oder unregelmäßig geformte mit einem Durchmesser von durchschnittlich 50 µ und vereinzelt ganz große mit einem Durchmesser von 100 µ und mehr. Der Inhalt dieser Follikel besteht aus einem mehr oder minder intensiv rosa gefärbten Kolloid, das mit seinen Fortsätzen mit dem Epithelsaum verbunden ist. Das Epithel dieser Lumina zeigt eine intensivere Färbung als das der übrigen Partien. Die größeren Follikel liegen in Gruppen beisammen und bilden die makroskopisch sichtbaren Knötchen.

Das solide Zellgewebe zeigt unregelmäßig angeordnete Zellen, die verschiedentlich eine Auflockerung zeigen. Große weite Gefäße bis zu 100 μ Durchmesser sind im Gewebe zerstreut.

Das Epithel der kleinen Follikel ist meist kubisch oder platt. Der Epithelsaum zeigt aber nicht durchweg eine bandförmige, saumartige Anordnung, sondern in gut der Hälfte der Follikel hat die Anordnung eine Auflockerung erfahren, die Epithelien sind in das Lumen desquamiert, ihr Bau ist unregelmäßig geworden. Die sonst runden chromatinreichen Kerne sind intensiv dunkelblau gefärbt und haben alle möglichen unregelmäßigen Formen angenommen, während das Protoplasma zerfetzt aussieht. Die Größe der Zellkerne variiert von kleinen runden mit $1\frac{1}{2}$ μ Durchmesser bis zu 2 und 3 μ .

In einzelnen soliden Partien ist der follikuläre Verband vollständig aufgelöst. Es steht Zelle an Zelle, denen die Zellkerne hier und da fehlen, während dazwischen vereinzelte Kerne im Gewebe liegen. Auch hier variiert sowohl Färbungsintensität als Größe der Kerne. In diese Partien dazwischen gelagert findet sich da und dort ein Klumpen Kolloid.

Die größeren Lumina zeigen vorherrschend kubisches oder plattes, einschichtiges Epithel, das an ganz vereinzelt Stellen eine Auflockerung erfahren hat. Vereinzelt kann das Epithel mehrschichtig und zylindrisch werden. Die Zellkerne dieser Partien sind im allgemeinen rund gebaut und chromatinreich. Bindegewebe ist im Parenchym keines vorhanden und bildet nur um das Ganze eine Kapsel. Auch um einzelne größere Gefäße können bindegewebige Stränge nachgewiesen werden.

Der linke Lappen besteht aus einem rein follikulären normalen Gewebe, wie wir es früher in unserer ersten Mitteilung beschrieben haben.

Diagnose: Struma colloides.

Das Herz dieser Ratte zeigt in der weitaus größeren Partie spindelförmige, ziemlich breit entwickelte Muskelfasern mit länglichem Kerne. Die Streifung ist zum Teil eine längsverlaufende. Neben diesen normalen Partien können deutlich Degenerationsherde nachgewiesen werden, die teilweise auch makroskopisch als kleine punktförmige Gebilde schon ins Auge fallen. Es sind dies Herde von deutlich intensiv leukocyitärer Infiltration. Der Bau der Muskelfasern ist in der Mitte dieser Herde gelockert, die Färbung ist keine intensiv rote mehr. Die Zellkerne sind teilweise intensiv, teilweise nur noch ganz schwach gefärbt, ihre Form ist nicht mehr regelmäßig länglich, sondern unregelmäßig. Einzelne Muskelfasern sind nicht mehr in der normal verlaufenden Faserrichtung, sondern direkt quer dazu gestellt.

Diagnose: Myokarditische Herde.

Die Nebenniere, die normal einen Durchmesser von 3—4 mm

zeigt, hat hier nur einen Durchmesser von $1\frac{1}{2}$ —2 mm. Makroskopisch sind die verschiedenen Schichten nicht scharf und deutlich voneinander zu trennen. Die Zonen sind nicht deutlich von einander zu unterscheiden. Mark und Rinde gehen ohne scharfe Grenze ineinander über. Eine aus mehreren Schichten länglicher Zellen bestehende Kapsel ist vorhanden, unter welcher eine mit tiefblau gefärbten Kernen versehene Zona glomerulosa sich vorfindet.

Darunter findet man irregulär angeordnete, polyedrisch geformte Zellen mit verschieden intensiv gefärbtem Kerne. Gegen das Zentrum zu ist das Zellprotoplasma vornehmlich etwas intensiver gefärbt, aber nur an einer zirkumskripten Stelle vorhanden. Die Kerne sind etwas größer als in der übrigen Schicht. Die Zellen vereinzelt strangartig angeordnet.

Diagnose: Beginnende Atrophie der Nebenniere.

Nr. 133. 6 Monate alte Ratte, 9 Monate mit dem durch die Berkefeldtonkerze filtrierten Wasser der alten Ruppertsweiler Quelle getränkt.

Die beiden Schilddrüsenlappen sind auf gut Haselnußgröße angewachsen und zeigen auf Schnitt eine gleichmäßig homogene Färbung.

An den Randpartien ist vornehmlich ein follikuläres Gewebe vorhanden. Die Follikel haben einen Durchmesser von 20—30 μ und sind von rein runder oder ovaler Form. Der Epithelbelag ist dabei immer deutlich hervortretend. An anderen Randpartien sind größere, teilweise unregelmäßig geformte Bläschen, in einer Zahl bis zu 10 zusammengetreten, ohne dadurch ein aus dem übrigen Gewebe herausragendes Knötchen zu bilden. Die Größe dieser Bläschen beträgt ca. 100—500 μ . Der Epithelbelag ist in ihnen ebenfalls deutlich und hervortretend. Kolloid, rot oder dunkelblau gefärbtes, findet sich in dem kleinen Follikel vom Epithelsaume abstehend. In den größeren Bläschen ist es ebenfalls da und dort vorhanden. Der größte Teil des Gewebes wird jedoch vor allem in den zentralen Partien durch ein unregelmäßig angeordnetes Zellchaos gebildet. Der follikuläre Bau ist vollkommen gelöst und aufgelockert, der Zellbelag zerrissen, von der Unterlage abgehoben, teilweise in regellose Fetzen zerstreut.

Da und dort können strangartige, teilweise mit Papillen versehene Zellkonvolute in größeren und kleineren, ohne Epithelbelag versehenen Hohlräumen liegen, die vollständig irregulär gebaut sind. Hier und da kann bei starker Vergrößerung noch ein einzelner erhaltener Follikel in dem degenerierten Gewebe nachgewiesen werden.

Die Zellen sind ebenfalls unregelmäßig gebaut, meist kubischer Natur, das Protoplasma ist aufgelöst, der Zellkern hier und da ausgefallen. Die Kerne sind im allgemeinen schön rund, 2—3 μ im

Durchmesser, blau gefärbt, von zahlreichen Chromatinkörnern durchsetzt. Einzelne verklumpte, gelappte Kerne können da und dort nachgewiesen werden, deren Färbung äußerst intensiv ist. Die randständigen Follikel zeigen ein schönes kubisches, scharf begrenztes Epithel, bei dem der Kern mittelständig ist, und die Kerne ca. $\frac{1}{2}$ Durchmesser voneinander abstehen. In den erweiterten Lumina ist das Epithel plattenförmig scharf begrenzt. In diesen Partien sind weder desquamative noch degenerative Prozesse nachzuweisen.

Diagnose: Struma hyperplastica mit degenerativen Prozessen.

Herz: Der Bau der Muskelzellen ist fibullär mit einem kräftigen Zellkern. Hier und da kann in der Muskulatur Querstreifung nachgewiesen werden. Myokarditische Herde sind keine vorhanden.

Die Nebennieren sind etwas verkleinert, im histologischen Bilde ist das Mark unregelmäßig und wenig intensiv vorhanden. Strangartige Bildung ist nicht vorhanden.

Nr. 37. Junge Ratte, die 7 Monate mit dem durch die Berkefeldtonkerze filtrierten Wasser von Ruppertsweiler getränkt wurde.

Die Schilddrüse ist auf der rechten Seite $1\frac{1}{2}$ cm breit, 1 cm dick und 1 cm hoch. Auf Schnitt zeigt sie deutlich ein Knötchen von gut 3 mm Durchmesser, in welchem sich kolloide Schollen von durchschnittlich $\frac{1}{2}$ mm Durchmesser zeigen, die schön rosa gefärbt sind.

Bei schwacher Vergrößerung ist dieses Knötchen stark hervortretend, besteht aus 8—9 ovalen, runden, teilweise unregelmäßig begrenzten Hohlräumen ($100\text{--}200\ \mu$) und ist von einem indifferenten soliden Gewebe umgeben. Neben diesem aus großen Lumina bestehenden Knötchen findet sich ein kleineres, das aus intensiv gefärbten Zellen im undifferenzierten Gewebe und aus kleinen, schlauchartig angeordneten, teilweise unregelmäßig begrenzten Lumina besteht. Dazwischen befinden sich einige große, mit Blutkörperchen erfüllte Hohlräume. Das übrige Gewebe besteht aus teils indifferenten Partien, teils sind kleine Follikel vorhanden, die einen äußerst intensiv blau gefärbten Inhalt besitzen, der durch seine Färbung von dem Inhalte der großen Lumina scharf unterschieden ist.

Bei stärkerer Vergrößerung zeigen diese großen Hohlräume einen einfachen Epithelbelag, der meist aus einem platten, an vereinzelten Stellen aus einem kubischen Epithel besteht. Die Papillen bestehen aus einer doppelten Epithelschichte.

In den intensiver gefärbten Partien in den schlauchförmigen Bildungen ist ein zylindrisches Epithel vorhanden. Hier zeigt auch das solide Gewebe eine äußerst intensive Zell- und Kernfärbung, so daß an den Kernen keine Einzelheiten mehr unterschieden werden können.

Das follikuläre Gewebe besitzt kubisches Epithel, zeigt einen schönen Zell- und Kernbau mit differenzierbarem Chromatingerüst, während dieses in den Bläschenkernen nur ganz undeutlich, in den intensiver gefärbten Partien gar nicht unterschieden werden kann. Dagegen zeigt in den Bläschen das Kolloid eine Differenzierung durch Vakuolenbildung. Das solide Gewebe besteht zum Teil aus indifferenten Zellsträngen, zum anderen Teile aus soliden follikulären Partien, die aus kubischem Epithel bestehen. Die Kerne sind rund oder hier und da walzenförmig, ihr feinerer Bau kann deutlich differenziert werden. Daneben finden sich aber zahlreiche, intensiv blaue, etwas kleinere Kerne, die gelappten Bau besitzen. Bindegewebe und bindegewebige Stränge sind in den Randpartien in ziemlich großem Umfange vorhanden.

Das Herz zeigt ganz vereinzelte Stellen leukocyitärer streifenförmiger Infiltration, die aber nirgends zu einem Zerfalle der Muskelfasern geführt hat. Die Muskelfasern haben im allgemeinen eine Zunahme erfahren.

Nr. 31. Ausgewachsene Ratte, 6½ Monate mit dem Wasser der Aarauer Brunnenquelle getränkt.

Die beiden Lappen der Schilddrüse haben Erbsengröße erreicht, sind von etwas weicher Konsistenz. Auf Schnitt zeigt sich eine netzförmige Struktur, daneben zahlreiche kleinere und größere Blutungen. Bei schwacher Vergrößerung bietet das Gewebe ein sehr buntes Bild dar. In ganz geringem Maße sind noch normal aussehende Follikel vorhanden, daneben finden sich äußerst zahlreiche Follikel, bei denen der Bau und die Konturen unregelmäßig geworden sind. Auffallend ist in diesen Partien, wie äußerst intensiv blauschwarz die Färbung des Kolloids geworden ist, die keine Einzelheiten mehr unterscheiden läßt. Daneben findet sich ein ausgebreitetes undifferenziertes Gewebe vor, das meist aus soliden Zellpartien besteht. Mitten in diese Gewebspartien eingelagert finden sich Knötchen von verschiedener Größe, die aus bläschen- und schlauchförmigen Gebilden bestehen und durch ihre äußerst intensive Färbung auffallen. Diese Gebilde sind unregelmäßig begrenzt, tragen am Epithelsaum vereinzelt Papillen. Das Epithel ist zylindrisch und äußerst kernreich. Die Kerne sind rund, teils walzenförmig, meist mittel-, selten basalständig. Nukleoli- und Chromatinsubstanzen können deutlich nachgewiesen werden. Da und dort sind einzelne Papillen vorhanden.

Das übrige Gewebe besteht aus durcheinander gewürfelten Zellen, die einen großen, hellen, runden, mäßig gefärbten Kern besitzen, in dem die feinere Struktur auffallend deutlich hervortritt. Daneben bestehen aber auch verschiedene gelappte, gekerbte, unregelmäßig konturierte Kerne, bei denen ein feinerer Aufbau nicht

nachgewiesen werden kann; hier und da ist ein teilweise aufgelöster Kern mit dunklem undifferenzierten Kolloid eingeschoben.

Im Herzmuskel findet sich an einer Stelle ein größerer leukocyitärer Infiltrationsherd, in dem sich einige zerfallene Muskelfasern finden.

Nr. 21. 14 Monate alte Ratte, 9 Monate mit dem Wasser der Aarauer Brunnenquelle getränkt.

Die beiden Lappen der Schilddrüse sind auf Erbsengröße angewachsen. Die Färbung ist eine gute, im makroskopischen Schnitte sind zahlreiche kleine Blutungen nachzuweisen.

Bei schwacher Vergrößerung ist der follikuläre Bau vorherrschend. Follikel reiht sich an Follikel, daneben sind da und dort Stellen, in denen der follikuläre Bau eine Auflösung erfahren hat und der Epithelbelag sich gelockert zeigt. Diese Stellen liegen zirkumskript mitten im anderen Gewebe drin. Die Zellen zeigen sich zerfallen, der Zellkern kann fehlen oder alle möglichen Formen annehmen, so daß auch der feinere Zellbau vollkommen verschwindet. Das follikuläre Gewebe zeigt normale Verhältnisse.

Im Herzen finden sich vereinzelte kleinere leukocytaire Infiltrationsherde, ohne daß ein Zerfall und Degeneration größerer Muskelpartien nachgewiesen werden könnte.

Nr. 22. 6 Monate alte Ratte, 18 Monate mit dem Wasser der Aarauer Brunnenquelle getränkt.

Die Schilddrüse ist auf Haselnußgröße angewachsen. Das mikroskopische Bild stellt ein wüstes Chaos von Zellen dar, zwischen denen da und dort noch ein vereinzeltes Follikel nachgewiesen werden kann. Die Verbände der Zellen sind vollkommen aufgelöst. Vereinzelt kommen noch Zellen mit schön gebautem Kerne vor. Meist aber sind die Kerne verklumpt, gelappt, degeneriert, von unregelmäßiger Form und Bau. Kolloid ist nur wenig dunkelgefärbtes vorhanden, dagegen liegt zwischen den Zellen erheblich Blut.

Nr. 77. Ausgewachsene Ratte, 7 Monate mit dem durch die Berkefeldtonkerze filtrierten Wasser der Aarauer Quelle getränkt.

Die Schilddrüse ist auf gut Haselnußgröße in ihrer Substanz vermehrt. Schon makroskopisch ist eine verschieden intensive Färbung vorhanden, an einzelnen Stellen treten dunkler gefärbte Partien als kleine bis stecknadelkopfgroße Knötchen aus dem übrigen Gewebe hervor.

Bei schwacher Vergrößerung zeigt das Gewebe zu geringem Anteil einen follikulären Aufbau. Die Follikel sind rund oder oval gebaut und stehen geordnet nebeneinander. Ihr Durchmesser beträgt 15–25 μ . Neben diesen Partien am intensivsten hervortretend sind die oben beschriebenen Knötchen. Sie bestehen aus in der Form unregelmäßigen Follikeln von einer Größe von 150 bis 500 μ . Die Bläschen sind rund, längsoval, oder der Epithel-

saum ist in das Lumen eingestülpt, so daß papillenähnliche Bildungen entstehen. Gegen das übrige Gewebe sind diese Knötchen durch ihre intensive Zellfärbung scharf abgegrenzt.

Der Inhalt dieser Bläschen ist blau gefärbt. Neben den Bläschen finden sich ziemlich ausgebreitet solide Zellstränge vor, die allerdings da und dort einen völlig unregelmäßigen Aufbau zeigen. Das Epithel dieser großen Bläschen ist vorwiegend zylindrischer Natur mit einem bodenständigen Zellkern, der rund oder oval in seiner Form sein kann. Die Zellen sind deutlich voneinander abzugrenzen, eine *Membrana propria* ist hingegen nicht vorhanden. Die papillären Partien sind nur doppelschichtig und bestehen ebenfalls aus einem rein zylindrischen Epithel. Die Kerne sind rund und zeigen zahlreiche Chromatinkörner.

In den zurücktretenden, rein normalen follikulären Partien ist das Epithel kubisch mit großem rundem, wenig chromatinreichem Zellkern. Einzelne der Kerne haben verschiedene Form, unregelmäßig, spindelförmig usw., angenommen. Besonders gegen die Lumina zu ist die Abgrenzung der einzelnen Zellen nicht immer eine ganz scharfe. Das Kolloid dieser Partien zeigt eine intensive dunkelbraune Färbung ohne vakuoläre Bildungen. Vom Epithelrande ist es stark abstehehend.

In den soliden Partien ist der Bau der Zellen ein vollständig unregelmäßiger; das Protoplasma des Zelleibes zeigt eine verschiedenartige Färbung, größere Partien sind ganz hell wenig gefärbt. Die Kerne haben die verschiedenste Gestalt und Form angenommen, im allgemeinen sind sie wesentlich kleiner als in den bläschenförmigen Partien.

Der Gesamtaufbau der Zellen zeigt da und dort eine derartige Lockerung, daß die einzelnen Zellen nicht mehr scharf voneinander unterschieden werden können. Eine Bindegewebskapsel ist nur um die ganze Struma vorhanden. Ins Innere des Gewebes dringt sie nicht.

Struma colloidis, partem hyperplastica.

Herz. Die im allgemeinen verbreiterte Muskulatur des linken Vorhofes zeigt an zwei Stellen deutlich myokarditische Prozesse. Es ist ein kleinzellig infiltriertes Gewebe, dessen Grundsubstanz wenig gefärbt ist und zerfallen aussieht. In diese zerfallene Gewebspartie ragen einzelne Stümpfe der Muskelfibrillen hinein und zeigen an diesen Stellen eine Ablassung ihres Aussehens. An anderen Stellen dringt das kleinzellige Gewebe zwischen die Muskelfibrillen hinein und drängt sie auseinander. Zerfallene Muskelfasern können in diesen Herden da und dort neben einzelnen Gefäßlumina deutlich konstatiert werden. An vereinzelter Stellen ist in den Muskelfasern nur eine Trübung des Protoplasmas nachzuweisen.

Die Nebenniere ist in toto auf $1\frac{1}{2}$ mm Durchmesser verkleinert, vor allem ist von dieser Verkleinerung das Mark betroffen, das

nur wenig strangartig angeordnete Zellen, meist ein irreguläres Zellchaos darbietet.

Nr. 142. Mit der Aufschwemmung des Filtrerrückstandes von Aarau behandelte junge Ratte. 12 Monate Tränkungszeit. Im Wachstum zurückgeblieben.

Die Schilddrüse zeigt eine mäßige Vergrößerung auf zirka Erbsengröße. Schon makroskopisch ist eine netzförmige, teilweise zefaserte und zerrissene Struktur zu erkennen. Das ganze Gewebe sieht siebförmig zerrissen aus.

Histologisch kann nirgends ein normal follikuläres Gewebe mehr nachgewiesen werden. Der Gewebs- und Zellverband ist vollständig aufgelöst. Knötchenbildung ist keine vorhanden. Runde oder ovale Follikellumina gibt es keine; es sind rein nur unregelmäßig geformte Lumina vorhanden, die keine scharfe Begrenzung weder innen noch außen zeigen. Der Epithelsaum ist aufgelöst, die Epithelien stehen in keinem Zusammenhange mehr miteinander; da und dort stehen noch mehrere in Reihe angeordnet. Die von ihnen gebildeten Lumina kommunizieren gegenseitig und bilden auf diese Weise vollkommen unregelmäßig begrenzte Hohlräume. In den Randpartien ist da und dort ein einzelner Follikel mit verschieden großem Lumen zu sehen. Dagegen sind große und zahlreiche Gefäße überall im Gewebe verstreut. Blutkörperchen sind an einzelnen Stellen in das perifollikuläre Gewebe ausgetreten. Kleine Partikel von einem homogen glasigen, intensiv blau gefärbten Kolloid sind vorhanden. Vakuolen sind darin keine vorhanden.

Bei starker Vergrößerung tritt die Auflösung und Lockerung des epithelialen Zellverbandes noch viel intensiver hervor. Hier liegt Zellprotoplasma ohne Kern, dort sind wiederum einzelne Kerne vorhanden. Hier stehen Zellen mit zeretztem gelockerten Protoplasma mitten in einem Lumen, während dort mehrere Zellen, zu einem Band zusammengeschlossen, im Lumen liegen. An verschiedenen Partien kann eine intensiv rot gefärbte Membrana propria nachgewiesen werden.

An anderen Stellen sind die Zellen durcheinander gewürfelt, in ihrem Aufbau völlig verändert. Einzelne der Zellen zeigen noch einen kubischen Bau. Die Großzahl ist aber in ihrer Form vollständig unregelmäßig geworden. Die Zellkerne sind an Größe und Intensität der Färbung äußerst wechselnd. Die großen, mit einem Durchmesser von 2–3 μ , zeigen zahlreiche Chromatinkörner und eine deutliche Kernmembran. Ihre Form ist durchweg eine runde.

Neben diesen im großen und ganzen wohlgebildeten Kernen finden sich noch zahlreiche etwas kleinere, die intensiv gefärbt und von vollständig irregulärer Gestalt sind. Diese Kerne sind in überwiegendem Maße vorhanden. Sie finden sich vereinzelt dastehend, sind aber auch häufig in einem zeretzten Protoplasma zu finden. Sie sind gezackt, gekerbt, gelappt. Daneben sind noch zahlreiche,

wesentlich kleinere, runde, intensiv blau gefärbte Kerne mit $1-1\frac{1}{2}\mu$ Durchmesser vorhanden, denen der protoplasmatische Zelleib sozusagen völlig fehlt. Das Ganze ist das Bild eines wüsten Zellchaos.

Diagnose: Struma degenerativa.

Herz. Der Herzmuskel besteht aus kräftigen spindelförmigen Zellen. Eine Hypertrophie der Muskulatur ist nicht nachzuweisen, ebenso fehlen myokarditische Prozesse vollständig.

Nr. 211. Ausgewachsene Ratte, die 9 Monate mit Rückstand und Dialysatormembran des Aarauer Wassers getränkt wurde.

Histologisch bieten diese Schilddrüsen, die eine Vergrößerung bis zu fast Bohnengröße erreicht haben, ein eigentümliches Bild dar.

Allem voraus ist ihre schwere Färbbarkeit für Hämatoxylin auffallend. Das Protoplasma färbt sich ganz schwach und die Kerne nur wenig stärker. Typisch nodöse, adenomatöse Bildungen sind keine nachweisbar. Dagegen ist der Zellverband vollständig aufgelockert. Wohl sind noch Andeutungen eines follikulären Baues vorhanden, indem zerstreut liegende Kerne wie im Follikelepithel gestellt sind, indem in ihrem Zentrum sich ein Körnchen tiefblauen Kolloides mit befindet.

Im großen zeigt sich das ganze Gewebe in Auflösung begriffen. Die Epithelien sind zerfetzt, zerrissen, unregelmäßig begrenzt, die meisten, mit ganz wenigen Ausnahmen, besitzen keinen Kern mehr. Ebenso stehen die Kerne vom Zellprotoplasma völlig losgelöst da. Die Großzahl von ihnen ist klein und intensiv tiefblau gefärbt, so daß von einer feineren Kernstruktur nichts mehr nachzuweisen ist.

Nur eine ganz geringe Zahl derartiger Kerne zeigt eine feinere Zellstruktur mit Chromatinkörnern. Eine große Anzahl von Kernen ist etwas größer, zeigt aber mehr ovale, unregelmäßige, gelappte, teils gekerbte Formen. Sie sind in der Färbung etwas heller, und bei der Hälfte von ihnen kann mit der Immersion die feinere Kernstruktur, Nukleoli, Chromatinfäden, nachgewiesen werden. Die unregelmäßig geformten sind jedoch in der großen Mehrzahl vorhanden. Daneben finden sich zwischen den follikelähnlichen Bildungen langgezogene spindelförmige Kerne und kleinere Blutungen.

Bindegewebe ist nur in geringem Grade vorhanden.

Nr. 33 u. 34. Ratten, ausgewachsen und jugendlich, welche durch die Dialysatormembran durchgelassenes Wasser erhielten.

Die Schilddrüsen dieser beiden Tiere zeigen einen völlig normalen Aufbau. Follikel reiht sich an Follikel. Die Follikel besitzen fast alle dieselbe Größe, sind von schön runder Gestalt, besitzen durchweg ein scharfbegrenztes, rein kubisches Epithel, das schön in Reihen angeordnet dasteht. Die Zellkerne sind rund, hellblau gefärbt und lassen durchweg eine feinere Struktur erkennen, so daß das Chromatingerüst wie die Nukleoli deutlich hervortreten. Feine spindelförmige Zellen trennen die einzelnen Follikel voneinander.

Allgemeines.

Wie unsere Fig. 1 übersichtlich zeigt, kann es unzweifelhaft als gesichert gelten, daß es experimentell gelingt, nur durch längere Zeit durchgeführte Tränkung mit geeigneten Wässern ohne irgendwelche artifizielle Maßnahmen bei Ratten Kröpfe zu erzeugen.

Fig. 1 ist nach einer Photographie reproduziert, die von unseren auf der internationalen Hygieneausstellung in Dresden ausgestellten Präparaten aufgenommen worden ist.

In der obersten Reihe finden sich die Tracheen und normalen Schilddrüsen von 6 Tieren, die mit erhitztem Wasser, mit dialysiertem Wasser, mit dem kropfimmunen Jurawasser und mit dem in Rupperswiler Gestein beschickten Jurawasser getränkt wurden. Wie schon makroskopisch sofort in die Augen tritt, hat von diesen Schilddrüsen keine eine nennenswerte Vergrößerung erfahren.

Dagegen zeigen die mit Aarauer, Rupperswiler (Molasse) und Aspwasser (Trias) getränkten Tiere eine ganz erhebliche Vergrößerung der Schilddrüsen gegenüber den normalen Vergleichstieren, die besonders nach Tränkung mit Aarauer und Aspwasser sehr auffallend ist, mit Rupperswiler Wasser nicht so sehr hervortritt. Diese letzte Beobachtung rührt sicher davon her, daß das Rupperswiler Wasser nicht regelmäßig ganz frisch den Tieren verabfolgt wurde, sondern bis zu 14 Tagen aufbewahrt wurde, bis wieder frisches geholt wurde. Wir besitzen aber auch vom Rupperswiler Wasser Präparate, die an Größe hinter Aarau und Asp nicht zurückstehen, sondern noch größer sind speziell in dem Falle, wenn die Tränkungszeit 1—1½ Jahre dauerte (siehe Arbeit in der Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie Bd. IX).

Von weiterem Interesse sind die Versuche, die wir mit Rücksicht auf praktische Konsequenzen angestellt hatten. Läßt man kropferzeugendes Wasser durch eine Schicht kropffreien Gesteines (Malm des Jura) hindurchtreten, so kann (wie Fig. 1 zeigt) nach 6 Monaten Tränkungszeit keine Einwirkung nachgewiesen werden. Bei 9 Monaten Tränkungszeit ist der Einfluß schon sichtbar, doch noch unwesentlich. Bei 12 Monaten dagegen kann



Fig. 1. Normale Rattenschilddrüsen. Experimentell erzeugte Rattenkropfe. Nach ein. i. d. internationalen Hygieneausstellung i. Dresden sich befindlichen Präparate.

ein deutlicher Einfluß nachgewiesen werden, der im Laufe weiterer Versuche rasch zunimmt. Es weist dieser Versuch darauf hin, daß nicht kropfführende Schichten das kropferzeugende Agens für eine gewisse Zeit zu binden vermögen, dann aber jedenfalls durch das Agens so gesättigt werden, daß es für weitere Toxine durchlässig wird.

Während das Toxin die Berkefeld-Tonkerze glatt durchdringt und kropferzeugend bleibt, haben wir gesehen, daß es nicht imstande ist die tierische Membran des Dialysators zu durchdringen. Dagegen aber zeigt unsere Fig. 1, daß diese tierische Membran, mit den darauf befindlichen Rückständen den Ratten verfüttert, imstande ist, ganz erhebliche Strumen zu erzeugen. Es war dies in der überraschend kurzen Zeit von 5—6 Monaten der Fall. Es scheint das Kropftoxin hierbei in einem sehr konzentrierten Zustande gewesen zu sein.

Diese Beobachtungen schließen nun absolut nicht aus, daß es sich beim kropferzeugenden Agens nicht nur um ein chemisch-reines Toxin, sondern um einen Mikroorganismus handelt. Es ist zur Genüge bekannt, daß es Mikroorganismen gibt, die imstande sind die Berkefeld-Tonkerze zu passieren. So ist neuerdings von Schmidt (*Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 1910, Bd. LXV) überzeugend nachgewiesen worden, daß die Berkefeld-Tonkerze nicht halb so bakteriensicher ist und zahlreiche Mikroben durchläßt. Wir müssen also an unserer früher schon angenommenen Möglichkeit festhalten, daß eine Kropfmikrobe vorkommt, die eventuell imstande ist, den Filter zu durchdringen. Sollte aber die Mikrobe auch die Tonkerze selbst nicht durchdringen können, so ist die Möglichkeit gegeben, daß die Mikrobe Toxine ausscheidet, die befähigt sind, durch die Tonkerze hindurchzugehen.

Auf diese Möglichkeit weist der folgende Versuch hin. Gibt man Ratten Filterpapiere und den auf der Berkefeldtonkerze gebildeten Rückstand in der Nahrung oder in Milch aufgeschwemmt als Futter, so kann es bis zu 12 Monaten dauern, ehe irgendeine Wirkung an diesen Tieren zu konstatieren ist. Bevor aber nach 15 und 18 Monaten uns die beginnende Strumabildung am Halse aufgefallen, beobachteten wir bei diesen Tieren, die doch unter denselben Verhältnissen wie alle übrigen Versuchstiere gehalten wurden, eine auffallende Trägheit, Apathie und, was besonders im

ersten Moment sichtbar, ein merkwürdiges Zurückbleiben in der Größe und dem Wachstum dieser Tiere. Davon aufgenommene Röntgenogramme zeigten deutlich ein Zurückbleiben im Knochenwachstum, speziell an den Epiphysenhirnen, wie wir es beim Kretinismus zu sehen gewohnt sind (viele diesbezügliche Röntgenogramme in unserer Arbeit, Zeitschr. f. experimentelle Pathologie, Therapie, Bd. 9).

Es hat uns diese Beobachtung zu der Anschauung geführt, daß das kropferzeugende Agens (Mikrobe?) konzentriert oder bei längerer Dauer aufgenommen imstande ist, die beim Kretinismus beobachteten Wachstumsstörungen zu erzeugen, während das Toxin allein die Schilddrüsenvergrößerung machen kann.

Diese Vergrößerung der Schilddrüse oder Struma zeigt bei den auf verschiedene Art und Weise erzeugten experimentellen Kröpfen im histologischen Bilde zahlreiche gemeinsame Züge. Man kann nicht sagen, dieses Wasser macht dieses, jenes Wasser jene, diese Versuchsanordnung diese, jene Anordnung jene histologischen Veränderungen der Schilddrüse.

Wir haben nach dem histologischen Bilde, wie aus unseren oben angeführten Protokollen der Versuche hervorgeht, zwei Typen der strumösen Vergrößerung bei der Rattenschilddrüse zu unterscheiden:

1. die nodöse oder adenomatöse Form,
2. die parenchymatös-hyperplastische, zumeist degenerative Form.

Es ist von vornherein zu bemerken, daß diese beiden Formen der Hyperplasie nicht streng in den einzelnen Versuchstieren voneinander getrennt sind, sondern daß sich fließende Übergänge der beiden Formen ineinander vorfinden.

Im allgemeinen jedoch zeigen zahlreiche Strumen der Ratten bei der histologischen Untersuchung ein Vorwiegen der strumösen Veränderung in dieser oder jener Richtung, so daß man von einem vorwiegend nodösen und einem vorwiegend parenchymatösen Typus sprechen kann.

1. Die nodös-adenomatöse Form:

Die Knötchen verhalten sich ihrer Größe nach sehr verschieden: Zahlreiche Präparate zeigen makroskopisch sichtbare Knötchen, die eine Größe bis zu $1\frac{1}{2}$ cm Durchmesser annehmen

können. Ihr Bild ist verschiedenartig. Entweder zeigen sie sich aus zahlreichen siebförmigen, unregelmäßig geformten Bläschen zusammengesetzt, oder aber sie bestehen aus einem großen, mit Kolloid gefüllten cystischen Hohlraum, der von einer teilweise mit Papillen versehenen Wand umgeben wird. Die Knötchen stechen von dem umgebenden Gewebe meist durch eine bedeutend intensivere Färbung, speziell auch des Kolloids, ab. Sind die Knötchen nicht besonders groß, so können sie mit der Lupe von

Schlauchbildung.

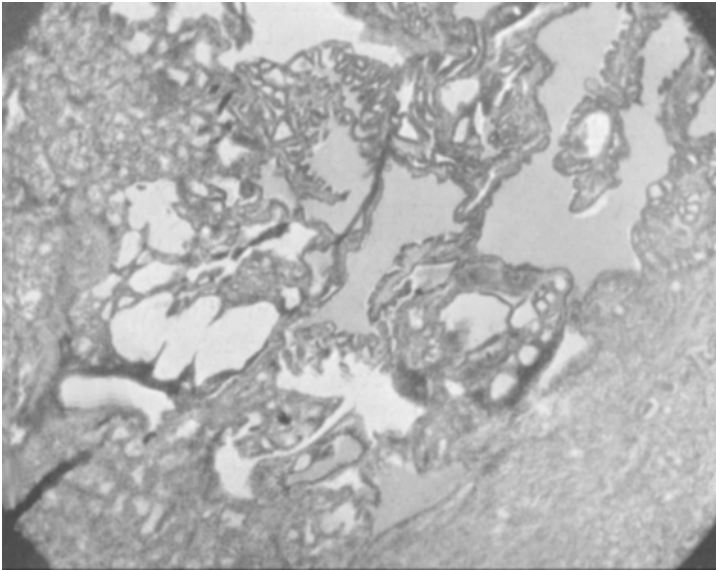


Fig. 2. Struma nodosa mit ausgedehnten papillären Bildungen (Syst. 2, Oc. 3).

dem übrigen Gewebe erkannt werden. In einzelnen Schnitten jedoch kann der knötchenförmige Bau nur durch eine Vergrößerung von 50 an erkannt werden. In unseren Figuren 2—5 haben wir einige der verschiedenartigen Knötchenformen reproduziert.

Fig. 2 war schon makroskopisch deutlich als Knötchen zu erkennen. Die großen, teils mit Kolloid gefüllten, teils leeren Hohlräume sind von bloßem Auge in einem Durchmesser von $\frac{1}{2}$ —1 mm zu sehen. Es ist bei diesem Knötchen darauf hinzuweisen, daß es aus zahlreichen, unregelmäßig geformten Hohlräumen besteht, deren Epithelsaum wie das Bild sehr gut dar-

tut, zum Teil mehrschichtig ist, zum weiteren jedoch aus zahlreichen papillären Bildungen besteht. Diese Papillen sind ebenfalls mehrschichtig oder bestehen selbst wieder aus follikulären Bildungen. Das Knötchen ist gegenüber dem umgebenden Gewebe nicht scharf abgegrenzt, sondern das umliegende, teils normale, teils hyperplastische Schilddrüsengewebe dringt zwischen die Hohlräume oder in die papillären Bildungen hinein. Degeneriertes Epithel kann in den Papillen selbst nachgewiesen werden.

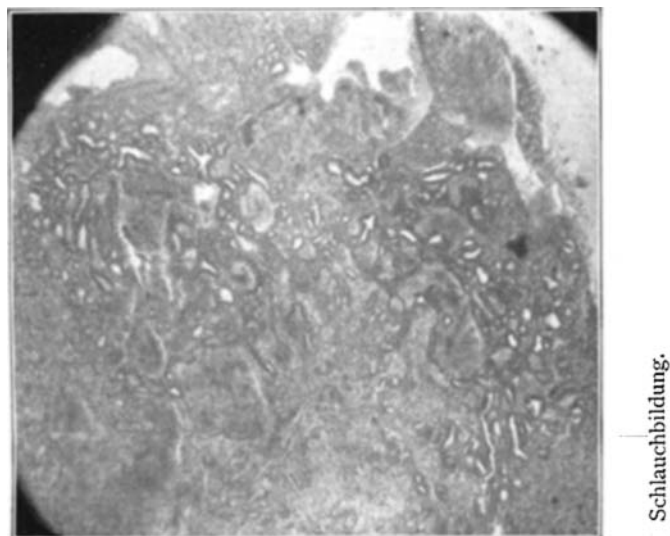


Fig. 3. Beginnende Knötchenbildung in einer Rattenstruma mit einzelnen schlauchförmigen Bildungen (Syst. 2, Oc. 4).

Neben diesen Bildern können in oder um die Papillen einzelne schlauchartige Gebilde (Hitzig, Michand) konstatiert werden, die unseres Erachtens als die primäre oder Urform der späteren erweiterten Bläschen betrachtet werden müssen. Wie unsere Fig. 2 zeigt, haben diese Schläuche meist ein höheres Epithel als die fertig entwickelten Bläschen.

Wir haben in unserer Fig. 2 ein zum Teil aus unregelmäßig gebauten Bläschen fertig entwickeltes Strumaknötchen vor uns, in welchem zum Teil auch noch die beginnende Strumabildung nachzuweisen ist. Dieses fertige Knötchen stammt von einer 16 Monate mit Triaswasser getränkten Ratte.

Noch viel deutlicher kann diese beginnende Knötchenbildung in Fig. 3 beobachtet werden, welche von einer wesentlich weniger lang mit dem Ruppertsweiler Kropfwasser getränkten Ratte stammt.

Aus diesem Bilde ist die beginnende adenomatöse Strumabildung ersichtlich. In dem teils soliden, teils follikulären Gewebe finden sich zahlreiche Keime, die als beginnendes reines Adenom anzusprechen sind. Die Hitzig-Michaidschen Schläuche sind in einer überraschend großen Anzahl vertreten. Die Form der Schläuche ist eine äußerst variable; langgezogene Schläuche wechseln mit zahlreichen ausgebuchteten, unregelmäßig konturierten Höhlen ab. Das Epithel zeigt hier schon bei geringerer Vergrößerung deutlich zylindrischen Bau.

Diese Keime der beginnenden Strumabildung sind nicht fest und regulär vom übrigen Gewebe abgegrenzt oder rein als Knötchen angeordnet. Im Gegenteil, die einzelnen erweiterten Follikel und Schläuche sind in das übrige, meist aus soliden Partien bestehende Gewebe regellos eingestreut. Wir halten dieses Bild für äußerst wertvoll, da es uns Einblick in die Anfänge der Strumabildung verschafft. Derartige Bilder geben uns die Berechtigung, die Erwartung auszusprechen, daß die experimentelle Erzeugung des Kropfes imstande ist, uns auch Aufschluß über die Genese des Kropfes im histologischen Bilde zu geben. Weitere Anhaltspunkte dürften sich aus diesen Befunden für die Entstehung der Geschwülste überhaupt ergeben. Denn die nodöse Struma hat mit einem Adenom zahlreiche gemeinsame Züge.

Handelte es sich bei Fig. 2 und 3 um vom übrigen Gewebe nicht scharf abgegrenzte Knötchenbildungen, so sollen Fig. 4 und 5 zeigen, wie derartige Knötchen in scharfer Abgrenzung vom umgebenden Gewebe entstehen können und so noch schärfer dem Begriff des Adenoms gleichkommen.

Fig. 4 zeigt mitten im follikulären Gewebe ein ziemlich scharf abgegrenztes Knötchen, welches aus ca. 8—10 erweiterten Bläschen besteht, die zum Teil noch eine rundlich-ovale Form besitzen; jedenfalls aber ein erheblich größeres Lumen als die umgebenden Follikel aufweisen. Das Knötchen tritt auch durch die intensivere Zell- und Kernfärbung aus dem übrigen Gewebe hervor, wodurch es sich von den anderen Follikeln scharf abhebt.

Dieses kleine Knötchen möchten wir als einen sogenannten vergrößerten Adenomkeim, wie er neuerdings von Klöppel für Gebirgs- wie Tieflandschilddrüsen beschrieben worden ist, betrachten. Die Vergrößerung dieser Keime ist besonders in den Gebirgslandschilddrüsen typisch und führt dort zur Struma nodosa.

Ein derartig vergrößerter Adenomkeim oder ein ausgesprochenes Strumaknötchen stellt sich auch in Fig. 5 dar. Das makro-

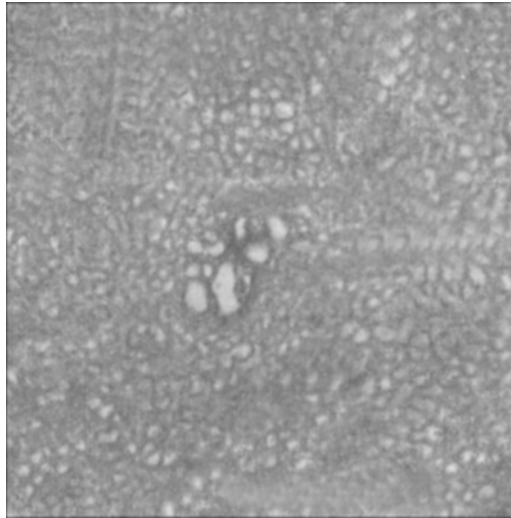


Fig. 4. Einzelne mitten im übrigen Gewebe sich befindliche Knötchen, durch seine Zell- und Kernfärbung intensiv hervortretend (Syst. 2, A 3).

skopisch noch besser mit der Lupe erkennbare Knötchen besteht aus zahlreichen rundlich-ovalen Follikeln mit meist kubischem, da und dort zylindrischem Epithel. Zwischen den Bläschen kann sich solides Gewebe finden. Das ganze Knötchen ist vom übrigen Gewebe scharf begrenzt, an einzelnen Stellen scheint eine dünne bindegewebige Membran diese Begrenzung zu übernehmen. Neben diesem größeren Knötchen sind noch weitere Knötchen aus unregelmäßigen Bläschen bestehend, wie die Figur zeigt, im Gewebe vorhanden. Das nicht nodöse, mehr hyperplastische Gewebe besteht zum Teil aus einer Vermehrung der Follikel, zum Teil aber aus einem völlig degenerierten Gewebe.

Diesen vorwiegend adenomatösen nodösen Strumen steht nun die ganze Gruppe der Struma diffusa gegenüber, die wir ebenfalls experimentell zu erzeugen imstande waren; die aber neben der diffusen Hyperplasie des gesamten Parenchyms eine Menge degenerativer Prozesse aufweist, die wir in einer Des-

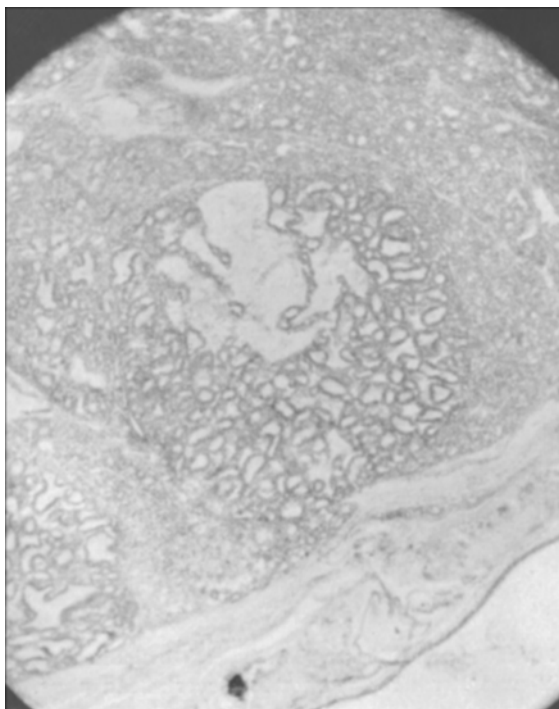


Fig. 5. Vom übrigen Gewebe scharf abgegrenzte Knötchen mit Unregelmäßig- und Größerwerden der Follikel (Syst. 2, Oc. 4).

quamation des Epithels mit Veränderung der Kernform und der Kerngröße ausgesprochen, betrachten.

Der Bau ganzer Lappen kann derartige erhebliche Veränderungen aufweisen, die sich bei schwacher Vergrößerung in der Lockerung des gesamten follikulär-hyperplastischen Aufbaues, in einer Lösung der Zellverbände kennzeichnen. Auch die Form und Größe der Follikel wird verändert. Die Form wird unregelmäßig, eine Zunahme der Follikelgröße kann regelmäßig nach-

gewiesen werden. Die Follikel können zu größeren Bläschen zusammentreten, die dann ebenfalls völlig abnormale Formen annehmen.

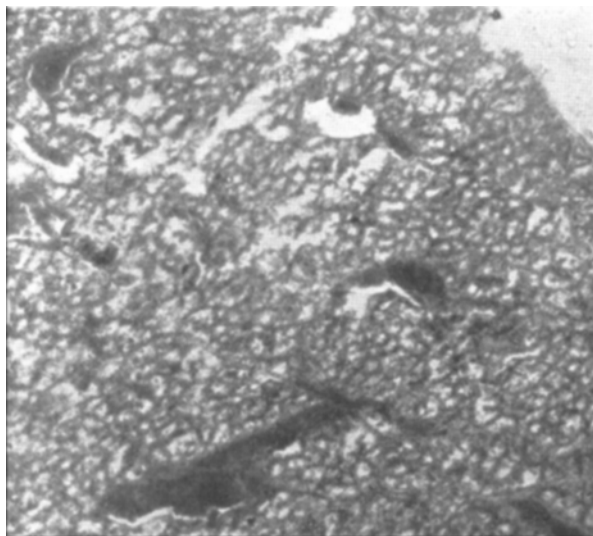


Fig. 6. Struma hyperplastica diffusa, mit Degeneration des Follikel und Desquamation des Epithels (Syst. 2. Oc. 3).

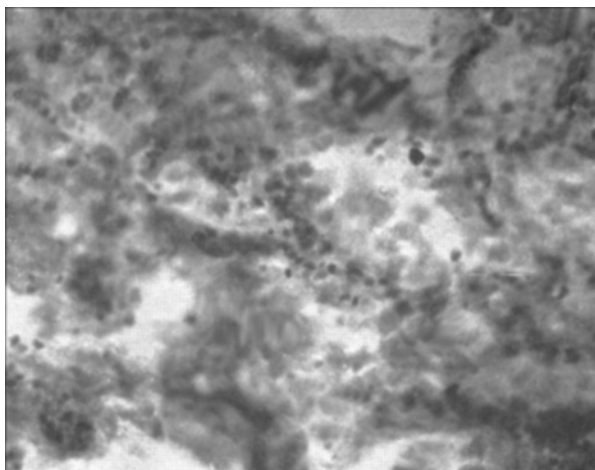


Fig. 7. Partie aus einer degenerierten Struma. Lösung des Epithels, Desquamation (Syst. 6, Oc. 3).

Das Kolloid in diesen Blasen und Bläschen kann intensiv gefärbt sein, oder aber, was meistens der Fall ist, vollständig oder in der überwiegenden Anzahl der Bläschen fehlen.

Fig. 6 und 7 sollen diese Verhältnisse zur Darstellung bringen. Fig. 6 zeigt in schwacher Vergrößerung die Auflösung des follikulären Baues, das Zusammenfließen der Bläschen, das teilweise Fehlen des Kolloides in ausgesprochener Weise, während Fig. 7 bei starker Vergrößerung die Desquamation des Epithels, das Fehlen der Kerne, aber auch die Form- und Größenveränderungen zur Anschauung bringt.

Letztere Figur stammt allerdings aus einer am schwersten degenerierten Partie einer Struma, die von einer über 1½ Jahre mit kropferzeugendem Wasser genährten Ratte stammt.

Form und Größe der Bläschen.

Wie wir in unserer früheren Arbeit (Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 103) dargelegt haben, variiert die Größe der Bläschen oder Follikel der normalen Rattenschilddrüse zwischen 10—15 bis 20 μ . Ihre Form ist meist, d. h. in der überwiegenden Anzahl der Follikel, eine rundliche oder ovale, vereinzelt können sie längsovale oder eine länglich plattgedrückte Form annehmen.

In den strumösen Schilddrüsen der Ratten unserer neuen Versuchsreihe können schon makroskopisch einzelne der Knötchen, hervortretend durch ihre intensive Färbung, erkannt werden. Diese Knötchen haben einen Durchmesser bis zu 1½ cm und zeigen das der menschlichen Struma nodosa entsprechende Bild.

Neben diesen deutlich sichtbaren Knötchen finden sich zahlreiche, im Gewebe vereinzelt auftretende Bläschen, die sich sowohl in Form wie in Größe deutlich von dem normalen Follikelgewebe unterscheiden.

Diese Bläschen sind unregelmäßig in ihrem Bau. Sie besitzen zahlreiche Papillen oder Ausbuchtungen, die Form kann rund sein, ist es aber selten. Sind die Bläschen von rundlicher Form, so sind sie gegenüber den normalen erheblich vergrößert.

Der durchschnittliche Durchmesser der Bläschen variiert im allgemeinen zwischen 50—100 μ , kann aber bis auf 200, gar 500 μ ansteigen, in einzelnen Fällen als cystisches Gebilde von bloßem Auge erkannt werden.

Daneben finden sich selbstverständlich zahlreiche Bläschen, deren Durchmesser unter $50\ \mu$ tritt, und die häufig sich nur durch eine mäßige Vergrößerung und durch ihre Form von den normalen Bläschen unterscheiden.

Das Epithel.

Zu einem wechsellvollen Bilde gestaltet sich die Betrachtung des Epithels in unseren Strumenschnitten. Das Bild, das uns dieses darbietet, wechselt, je nach dem Baue der Strumen, ob

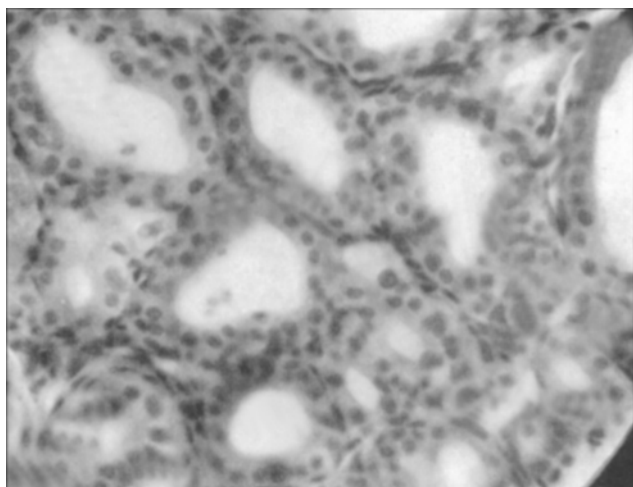
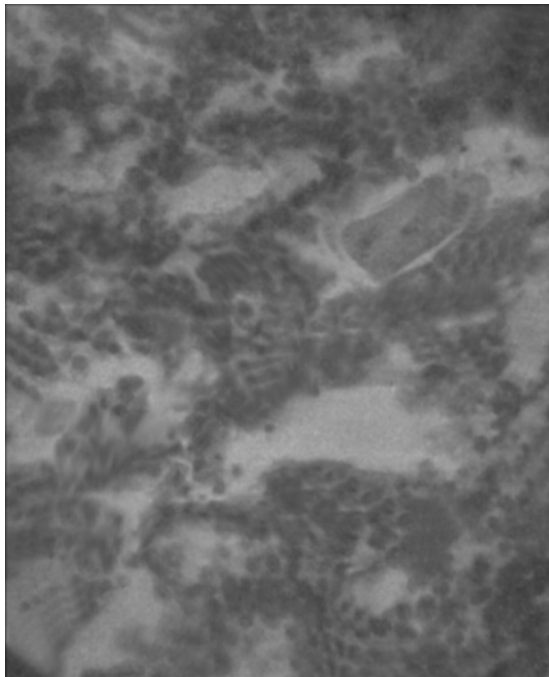


Fig. 8. Kubischer Epithelbelag bei Struma nodosa mit normalem Kernaufbau (Syst. 6, Oc. 3).

es sich um die nodöse oder die parenchymatös-hyperplastische Form handelt.

In den gewöhnlichen normalen Bläschen wie auch in den vergrößerten Bläschen der Struma nodosa ist das Epithel vorwiegend kubischer Natur und bildet als einschichtiger Belag die Wand der Bläschen und Follikel (Fig. 8). Die Kerne dieser Epithel sind, wie Fig. 8 zeigt, groß, rund, hell, bläschenförmig mit mäßig dicht gelegenen Chromatinkörnern. Das Protoplasma ist hell, homogen gefärbt. Die einzelnen Epithelien können nicht durch besondere, eosin gefärbte Grenzlinien voneinander getrennt werden.

Vereinzelt finden sich auch in den bläschenförmigen Partien einzelne Kerne, die eine unregelmäßige Form angenommen und walzenförmig oder gelappt sind. Die Kerne sind intensiv gefärbt und lassen häufig eine feinere Kernstruktur nicht mehr erkennen. Diese Art der Kerne findet sich vorzugsweise in denjenigen adenomatösen Partien, in welchen papilläre Bildungen sich in das Bläschenlumen hinein erstrecken.



Kolloid

Kolloid
aus-
gefallen

Fig. 9. Partie aus einer Struma hyperplastica diffusa mit Desquamation. Einzelne Follikel enthalten Kolloid. Die Mehrzahl jedoch nicht (Syst. 6, Oc. 3).

Diese Partien sind es auch, in denen eine zylindrische Zellbildung vorkommen kann, speziell in den schlauchförmigen Bläschen. Im Gegensatze dazu stehen diejenigen stark erweiterten Bläschen, die geradezu ein wahrscheinlich durch Kompression plattgedrücktes Plattenepithel aufweisen. Das Protoplasma der Zellen ist homogen durchsichtig und zeigt nirgends stärkere Granulabildung.

Ein ganz anderes Bild erhalten wir von denjenigen Strumen, in denen wir bei geringer Vergrößerung eine exquisite Degeneration nachweisen konnten. Hier kann ein normal gebautes kubisches Epithel wohl noch da und dort vorhanden sein, im allgemeinen hat aber auch dieses schon eine Veränderung erfahren, die allerdings nach der Drüse eine an Intensität verschiedene sein kann. Diese Degeneration ist von uns in der früheren Arbeit als eine *desquamative* bezeichnet worden, und wir möch-

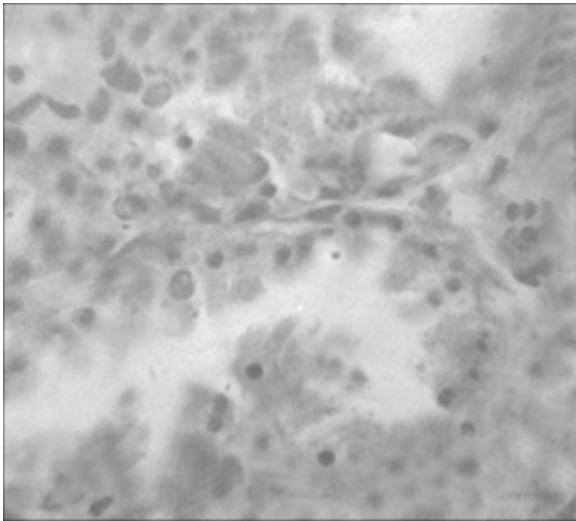


Fig. 10. Degenerative Kernveränderungen bei Struma hyperplastica diffusa (Oc. 3. Ölimmersion).

ten auch jetzt noch an diesem Begriffe im Sinne der de Quervainschen Auffassung festhalten.

Diese Desquamation des Epithels kann eine mäßige sein und nur einige wenige Zellen oder Zellkomplexe betreffen, wie dies Fig. 9 zeigt, wobei in anderen Partien noch follikuläre Bildungen vorhanden sind. Dabei zeigt auch das Protoplasma erhebliche Veränderungen, indem es Quellungserscheinungen zeigt (Fig. 10). Auch das Kolloid wird von Degeneration ergriffen, wie besonders schön durch Fig. 9 illustriert wird, indem es aus den Bläschenlumina verschwindet, zur Verflüssigung kommt, in einzel-

nen Bläschen aber, wie in nachstehendem Bilde, teilweise erhalten bleiben kann.

Bei stärkerer Degeneration entfällt das Kolloid vollständig, aber auch der follikuläre Aufbau kann schwere Schädigungen erleiden. Nicht nur, daß der Bau der einzelnen Epithelzellen gelockert werden kann, nein, auch die Bläschen werden in ihrer Form durch die Abstoßung des Epithels verändert; sie können miteinander kommunizieren, zu großen unregelmäßigen Hohl-

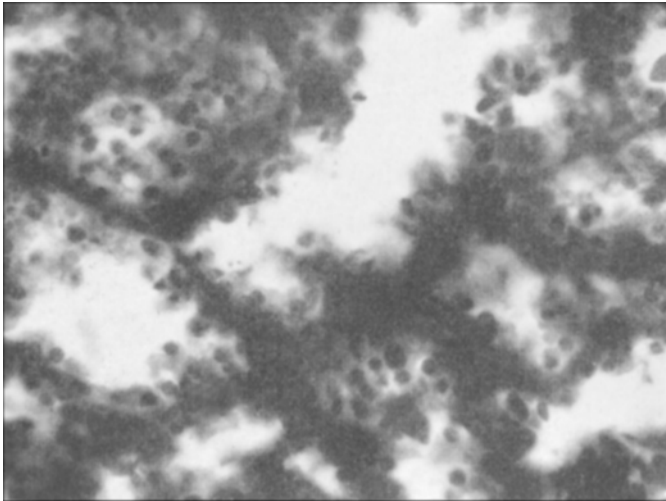


Fig. 11. Hochgradige Degeneration mit Desquamation des Follikelepithels bei Struma diffusa (Syst. 6, Oc. 3).

räumen zusammentreten. Ein typisches Bild gibt uns in dieser Hinsicht Fig. 11.

Geht aber der desquamative Prozeß noch weiter, so kann der follikuläre Aufbau überhaupt zum Verschwinden gebracht werden, und nur an einzelnen Stellen können noch Reste eines Lumens nachgewiesen werden. Es entsteht ein Zellenwirrwarr, wie ihn unsere Fig. 12 darstellt.

In diesen desquamativ-degenerierten Strumen ergreift die Degeneration nicht nur das Protoplasma der Zellen, sondern auch die Kerne werden von der Degeneration ergriffen, wie wir in unserer früheren Arbeit ausführlich dargetan haben, und die

durch unsere neueren Befunde und die beigelegten Mikrophotogramme eine Bestätigung finden.

Die vergrößerten aufgequollenen Kerne können in jedem Bilde, wenn auch in geringer Anzahl, nachgewiesen werden. Daneben aber fanden sich verkleinerte Kerne, die so intensiv gefärbt waren, daß keine feineren Unterschiede im Chromatin gemacht werden konnten, in überraschend großer Zahl in diesen degenerierten Strumen vorhanden. Aber auch runzelige, gekerbte

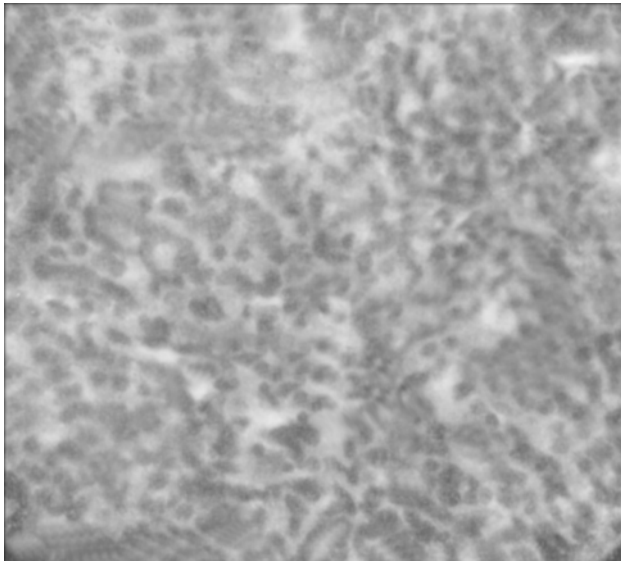


Fig. 12. Degeneration von Zellen und Kernen bei der Struma diffusa (Syst. 6, Oc. 3).

und gelappte Formen können in allen Schnitten in größerer oder minderer Zahl nachgewiesen werden (Fig. 10 u. 13).

Eine Zunahme der Kerndegenerationen kann mit der Vermehrung der Desquamation und der Degeneration überhaupt nachgewiesen werden.

Diese Tatsache zeigt sich in geradezu hervorragender Weise bei denjenigen Strumen zutage tretend, welche durch Verfütterung der Dialysatormembran und deren Rückstand erzeugt wurden (Fig. 14 u. 15).

Diese Strumen stammen von solchen Tieren, die das kropf-

erzeugende Agens, Kropfhydrosol, in der höchst möglichen Konzentration erhielten. Fig. 12 u. 13 zeigen derartige Bilder, bei denen die großen, runden, bläschenförmigen, hellen Kerne den kleinen, intensiv gefärbten gegenüber wesentlich zurücktreten. Zahlreichen Zellen dieser Bilder fehlen aber selbst die Kerne, die demnach zugrunde gegangen sein müssen.

Es ist seinerzeit darauf hingewiesen worden, daß diese Desquamationen als Kunstprodukte aufzufassen wären. De Quer-

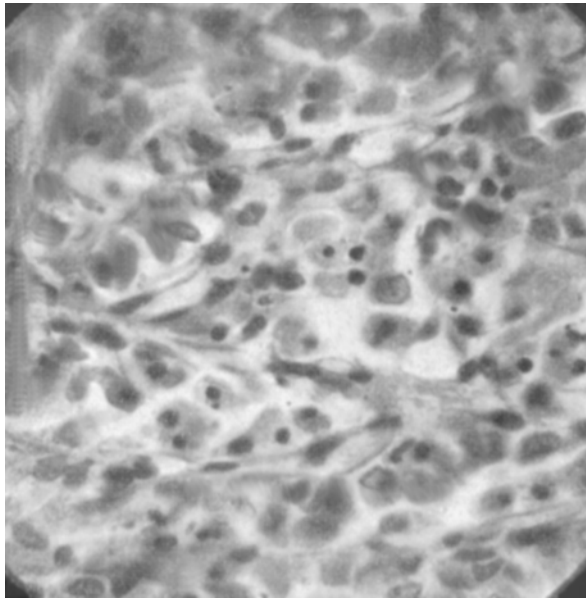


Fig. 13. Degenerative Veränderung des Kerns bei Struma diffusa (Ölimmersion Oc. 3.)

van hat durch exakte Untersuchungen gezeigt (Mittlg. aus den Grenzgebieten. II. Supplementbd. 1904), daß dem nicht so ist, daß es sich dabei um absolut intravitale Prozesse handeln muß.

Auch wir müssen dieser Anschauung unbedingt beipflichten. Unsere Rattenstrumen wurden sofort, nachdem die Tiere in Chloroformnarkose getötet worden waren, mit aller Vorsicht, ohne die Struma selbst zu berühren, mit der Trachea entnommen und in Formollösung oder absoluten Alkohol gelegt. Weder kamen die Präparate mit Wasser in Berührung, noch blieben sie nach dem Tode der Tiere unberührt liegen.

Wir möchten nicht verfehlen, darauf aufmerksam zu machen, daß im allgemeinen in den nodösen Partien der Strumen eine Desquamation sozusagen vollständig fehlte, während sie in den hyperplastischen Partien in ein und demselben Schnitte vorkommen konnte. Sicher ist dies ein weiterer Grund mehr, diese Desquamation als vitalen Vorgang aufzufassen. Diese desquamative Degeneration scheint mir für die Theorie der Strumenbildung nicht bedeutungslos zu sein.

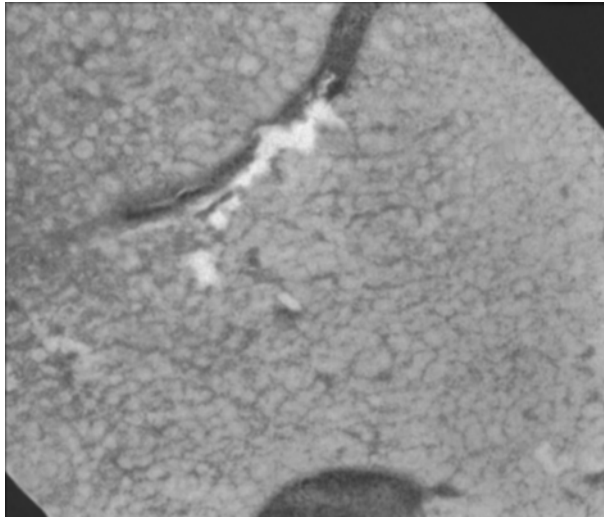


Fig. 14. Struma diffusa hyperplastica mit Degeneration erzeugt durch Verfütterung des Dialysatorrückstandes (Syst. 2, Oc. 4).

Durch de Quervain (loc. cit.) wissen wir, daß vor allem akut-infektiöse Prozesse und Stauungen der Schilddrüse als Ursache der Desquamation betrachtet werden müssen, daß aber auch auf experimentellem Wege durch Einführung toxischer Produkte das Bild der Schilddrüse im Sinne einer Epitheldesquamation erzeugt werden kann. Es drängte sich so de Quervain in die Tatsache auf, daß die Schilddrüse auf die verschiedensten Reize und Schädigungen in sehr ähnlicher, um nicht zu sagen völlig übereinstimmender Weise reagierte.

Ein derartiger Reiz dürfte in hohem Maße von dem strumigenen Agens ausgeübt werden; und so ließe sich die Struma auf

dieselbe Weise gewissermaßen als eine toxische Thyreoiditis erklären, wie dies de Quervain für toxische und bakterielle Einwirkungen sowohl klinisch als auch experimentell nachweisen kann.

Auch das Kolloid zeigt gerade in den degeneriert-desquamativen Drüsen ähnliche Veränderungen, wie sie von de Quer-

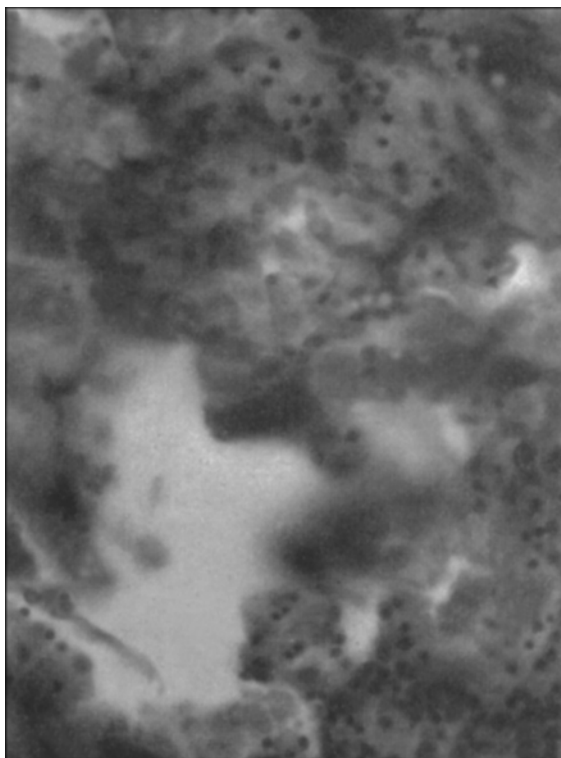


Fig. 15. Degeneration nach Tränkung mit dem Dialysatorrückstande (Syst. 6, Oc. 4).

vain als typisch für die Desquamation beschrieben worden ist. Diese Partien sind kolloidarm, das Kolloid, das noch vorhanden ist, zeigt eine tiefblaue Färbung, Vakuolen fehlen. Es scheint konsistenter geworden zu sein. In den nodösen Partien der Schilddrüse hingegen haben wir das hell eosin gefärbte, vakuoläre Kolloid, wie es mehr dem normalen Zustande entspricht.

Es ist daher die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß

gewisse Strumaformen als eine toxische Thyreoiditis aufgefaßt werden müssen, besonders da direkt bakterielle Einwirkungen nach den Experimenten nicht wohl angenommen werden können.

Diese thyreoiditisähnlichen Prozesse können wir allerdings nicht im Sinne einer Funktionssteigerung der Drüse auffassen. Im Gegenteil, mit Rücksicht auf die Kernveränderungen müssen diese Prozesse als in degenerativem Sinne konstatierte Erscheinungen betrachtet werden. Zu einer Erklärung hyperthyreotischer Zustände können sie nicht herangezogen werden, denn derartige Veränderungen wurden äußerlich an den Tieren nicht bemerkt, obschon allerdings die Herzen der Kropftiere Veränderungen aufwiesen, die man als hyperthyreotische bezeichnen kann.

Ob diesen Drüsen eine Funktionsverminderung innewohnt, ist ebenfalls sehr schwer nachweisbar. Gerade die gewissermaßen in ihrem Wachstum gehemmten Tiere haben weniger Wasser als die Aufschwemmung des Filterrückstandes in Milch erhalten und zeigen nicht besonders intensive Veränderungen in degenerativem Sinne.

Lassen sich diese Prozesse der Desquamation in der Struma diffusa mit der Annahme einer rein toxischen Einwirkung der strumigenen Agens erklären, so kann auch die Bildung der nodösen Form der Struma keine erheblichen Schwierigkeiten mehr bereiten, trotzdem die Entscheidung dieser Frage sicher schon tief in die Frage nach der Genese der Geschwülste überhaupt hineingreift.

Entstehung und Neubildung von Bläschen.

In unserer früheren Arbeit wurde von uns bemerkt, daß von der experimentellen Erzeugung der Struma eine Klärung der Strumagenese im histologischen Sinne überhaupt zu erwarten sei. In unserer neuen Versuchsreihe haben die damals niedergelegten Anschauungen und Beobachtungen eine vollständige Bestätigung erfahren.

Die sogenannten Hitzig-Michaudschen Bläschen und schlauchförmigen Bildungen konnten in allen Bildern regelmäßig mit den typischen Merkmalen des Epithels und seinen papillären Bildungen nachgewiesen werden.

Schon in den Bildern mit geringeren Vergrößerungen (Fig. 2 u. 3) sind in den nodösen Partien, in den unregelmäßig geformten Bläschen relativ häufig, in einzelnen Bläschen 2—3 Papillen zu konstatieren. Nicht nur diese Papillen, sondern die Bläschen selbst sind mit einem zylindrischen Epithel versehen. Das Epithel hat einen basisständigen runden oder sehr häufig ovalen Kern, der intensiv gefärbt erscheint. Die Kerne stehen sehr nahe neben-

einander und sind in großer Menge vorhanden. Dabei scheint das Epithel mehrschichtig zu sein; dies ist ein weiterer Punkt, der auf einen Proliferationsvorgang schließen läßt.

An Stelle der papillären Bildungen können in den Schläuchen oder Bläschen auch Epithelwülste sich gebildet haben, die aus einem kernreichen mehrschichtigen Epithel bestehen, das vereinzelt schon ringförmige Anordnungen zeigt. Wie neuerdings von Sander-son-Damberg nachgewiesen worden ist, entstehen aus derartigen Wulstbildungen die Drüsenfollikel.

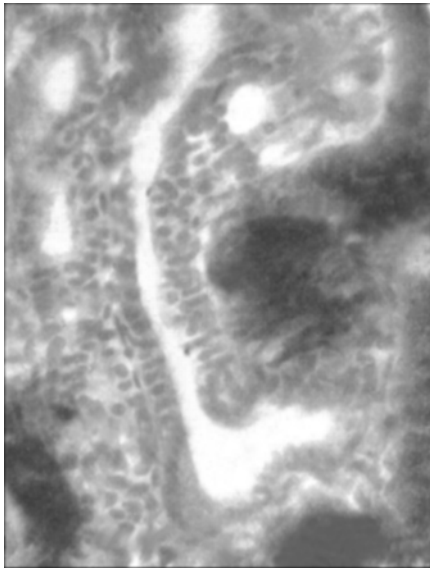


Fig. 16. Schlauchförmige Bildung aus einer Struma nodosa (Syst. 6, Oc. 3).
Serienschnitte.

Fig. 16 zeigt eine derartige schlauchförmige Bildung, die mit zylindrischem Epithel ausgekleidet ist. Der Epithelbelag verläuft in diesem Schlauche noch vollständig gerade, ist zum großen Teile einschichtig, teils kubischer, teils zylindrischer Natur. Papilläre Wucherungen des Epithels sind keine vorhanden. In Fig. 17 zeigt sich die beginnende papilläre Follikelbildung schon ganz bedeutend intensiver ausgesprochen.

Die schlauchförmige Bildung hat eine unregelmäßige Gestalt angenommen, ist erweitert worden. Der epitheliale Belag ist mehrschichtig, breite und schmale Papillen treten in das

Lumen ein, um entweder durch Septen neue Bläschen abzutrennen, oder aber durch zirkuläre Anordnung der eigenen Zellen

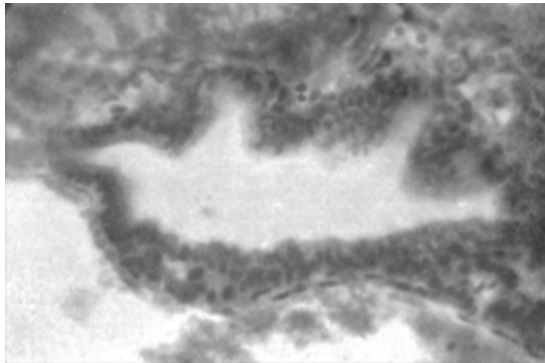


Fig. 17. Papillen und Zellwulstbildung in einem schlauchförmigen Bläschen (Syst. 6, Oc. 3). Serienschritte.

in der Papille selbst bläschenförmige Follikel entstehen zu lassen, wie dies in Fig. 18 in schönster Weise an drei Stellen in den

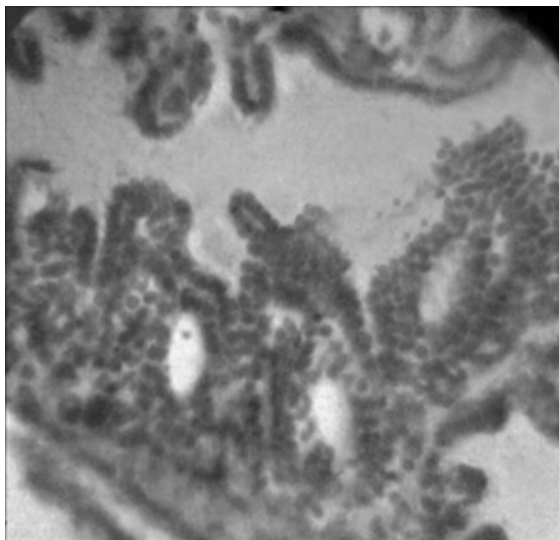


Fig. 18. Bildung von Follikeln in den papillären Wanderescenzen (Syst. 6, Oc. 3).

Papillen zur Anschauung gebracht werden kann. Neben der weiter in das Schlauchlumen hineinwuchernden Papille finden sich sowohl an der Basis dieses wie auch an einzelnen Ausläufern der Papille neue runde oder ovale, teils nur erst schlitzförmige Bläschen, die aus einem sehr großkernigen, teils kubischen, teils zylindrischen Epithel bestehen.

Daß es sich hier um Zellen mit einer großen Vitalität handeln kann, dürften die mit Immersion zur Darstellung gebrachten Zellkerne mit ihren zahlreichen Kernteilungsfiguren und Chromatinkörner zur Genüge beweisen (Fig. 19).

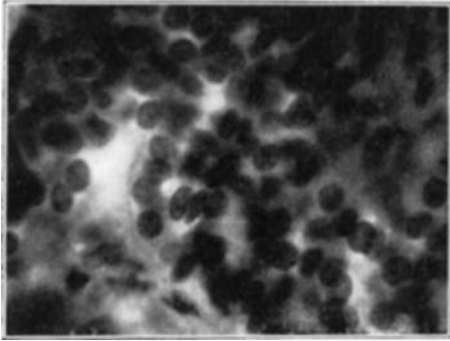


Fig. 19. Normal gebaute Kerne aus einer soliden Partie bei Struma nodosa aus Fig. 18. (Ölimmersion, Oc. 3).

Alle diese Bildungen zusammengefaßt sind, wie neuerdings auch von Klöppel (Vergleichende Untersuchungen über Gebirgs- und Tieflandschilddrüsen. Inaug.-Diss. Freiburg 1911) hervorgehoben wird, dann als pathologische Gebilde aufzufassen, sobald sie, wie in den Gebirgslandschilddrüsen, zu wachsen beginnen.

Klöppel hält dafür, daß derartige Knotenbil-

bildungen, wie sie in den Gebirgsländrüsen vorzugsweise auftreten, als gewucherte mißbildete Gewebskeime aufzufassen seien. Die Wucherung dieser Adenomkeime erfahre durch die Hyperplasie der Gesamtschilddrüse, wie dies bei der Struma der Fall sei, eine Begünstigung.

In den Tiefländrüsen dagegen sind die ebenfalls angelegten Adenomkeime sowohl den allgemeinen wie speziellen nutritiven Reizen nicht ausgesetzt und gelangen auf diese Weise nicht zur Wucherung.

Ähnliche Verhältnisse scheinen Klöppel für die von uns auf experimentellem Wege erzeugten Rattenstrumen vorzuliegen.

Ohne uns für oder wider die Klöppelsche Auffassung aussprechen zu wollen, müssen wir doch darauf hinweisen, daß bei

der Richtigkeit der Klöppelschen Anschauung, daß in der Struma primär angelegte Adenomkeime zum Wachstum angeregt würden, für die Erforschung der Genese der Tumoren überhaupt ein wesentlicher Fortschritt durch die experimentelle Erzeugung der Strumen zu konstatieren wäre. Unsere Versuche würden dadurch an Bedeutung wesentlich gewinnen.

Nicht versäumen können wir es, zu bemerken, daß der Ausdruck Gebirgs- und Tieflandschilddrüsen uns unglücklich gewählt erscheint, denn sie können mit der endemischen Verbreitung des Kropfes niemals in Einklang gebracht werden; so z. B. weist der gebirgige Schweizer und französische Jura keine Kröpfe auf, während in gewissen Partien der Rhein- und Donauebene Kröpfe reichlich vorkommen können.

Aus den histologischen Untersuchungen der Rattenkröpfe, die auf experimentellem Wege erzeugt wurden, geht klar hervor, daß die von uns früher durchgeführten Untersuchungen und Beobachtungen in jeder Richtung ihre Bestätigung erhalten haben.

Das aus der Histologie der menschlichen und tierischen Struma Bekannte konnte auch an den experimentell erzeugten Strumen in analoger Weise beobachtet werden. Vor allem aber ist der Nachweis wichtig, daß genetisch sich zahlreiche gemeinsame Züge wiederfinden, so daß es keinem Zweifel unterstehen kann, daß es sich bei der experimentell erzeugten Rattenstruma um eine intensive Einwirkung der in verschiedenen Wässern suspendierten strumigenen Noxe handelt, da bei den Kontrolltieren nie die geringsten Veränderungen in der Schilddrüse nachgewiesen werden konnten. Es ist uns allerdings aufgefallen, daß wir bei den Kontrolltieren niemals die von Klöppel beobachteten Adenomkeime sehen konnten.

Bei längerer Behandlung mit Kropfwasser finden in der Schilddrüse unzweifelhaft Degenerationen statt, die sowohl Zellen als auch die Zellkeime betreffen, und die mit den in kretinen Schilddrüsen beobachteten Veränderungen viele und große Ähnlichkeit aufweisen, wie wir schon in unserer früheren Arbeit bis in die Einzelheiten dargelegt haben. So gewinnen unsere Versuche auch für die Genese des Kretinismus große Bedeutung, da sich die histologischen Bilder mit der rein thyreogenen Theorie kaum vereinen lassen.

Das Kropfherz.

Schon in früheren Arbeiten und auch weiter oben ist von uns darauf hingewiesen worden, daß unsere Anschauungen über die Genese des Kropfherzes sich nicht vollkommen mit den jetzt herrschenden Anschauungen decken.

Wir haben strenge dafür plädiert, das Kropfherz nicht in die Gruppe der Morbus Basedowii oder der basedowoiden Erkrankungen einzureihen, sondern als ein selbständiges koordiniertes Krankheitsbild dem Gesamtkomplexe der kretinischen Degeneration (Kropf, Kropfherz, endemische Taubstummheit und endemischer Idiotismus) einzureihen.

Es ist uns aufgefallen, wie in unserer kropfgesegneten Gegend und Klinik kardiopathische Erscheinungen bei den Kropfträgern außerordentlich häufig sind, während die Basedow und Basedowioide in unserem doch recht ansehnlichen Beobachtungsmaterial (1700 klinische Fälle neben einer konsultativen Privatpraxis) eine recht seltene Erscheinung darstellen. Auch auf der inneren Abteilung des Krankenhauses wie bei den praktischen Ärzten im Kanton Aargau sind die Basedowkranken eine rare Erscheinung. Wenn wir in einem Jahre 2, höchstens 3 Basedowfälle zu Gesicht bekamen, so will das viel besagen, während Kropfherzfälle bei einigermaßen eingehender klinischer und röntgenologischer Untersuchung sehr häufig vorhanden sind und keine Seltenheit darstellen. Schon diese statistische Beobachtung mußte uns darauf führen, ein sogenanntes Kropfherz als Folge einer Thyreotoxikosis oder Hyperthyreosis abzulehnen.

Unsere weitere klinische und praktische Tätigkeit hat uns in dieser Auffassung absolut bestärkt und zur Anschauung gezwungen, daß das Kropfherz eine direkte Folge der strumigenen, im Wasser enthaltenen Noxe darstellt.

Diesen direkt das Herz schädigenden Einfluß der strumigenen Noxe konnten wir, wie wir in einer früheren Arbeit schon darlegten, auch experimentell an Hunden nachweisen (Med. Klinik Nr. 10, 1910). Bei 2 Hunden, bei denen der Kropf oder die Schilddrüse ohne Parathyreoideae entfernt worden waren, zeigten ca. 14 Tage post operationem, nachdem sie durch Thyreoi-

dintabletten eine Zeitlang ernährt worden waren, unter dem Einflusse des Kropfwassers eine wesentliche Veränderung der Herz-tätigkeit im Sinne einer Beschleunigung. Die beiden anderen Hunde, welche nach Kropf- oder Schilddrüsenexstirpation kropf-freies Wasser erhielten, zeigten nicht die geringste Veränderung der Pulsfrequenz, und erst, nachdem man nach 4 bzw. 6 Monaten diesen Tieren nun auch Kropfwasser zuführte, erfuhr die Puls-frequenz eine sukzessive Steigerung. Neben dem thyreopriven Myxödem zeigten diese kropfigen Tiere eine Zunahme sowohl des rechten wie auch linken Ventrikels und Degeneration der Herzmuskulatur selbst. Die mit kropfimmunem Wasser ernährten Hunde waren während der ganzen Zeit der Tränkung unzweifel-haft in einem besseren Zustande als die unter der toxischen Wir-kung des Kropfwassers stehenden anderen Hunde.

Schon dieser Versuch läßt ohne weiteres den Schluß zu, daß dem Kropftoxin auch eine direkte Einwirkung auf das Herz und seine Funktion zukommt. Wir möchten absolut nicht von der Hand weisen, daß eine abnorme oder übermäßige Sekretion der Schilddrüse auch direkt einen deletären Einfluß auf das Herz ausübt und so eine Kombination zweier Wirkungen stattfinden kann.

Wir haben in dieser Richtung klinisch interessante Beobach-tungen machen können.

Wir verfügen über eine Familie, von der wir 4 Mitglieder wegen Struma operiert haben, wovon das eine schwere thyreo-toxische Symptome aufwies, die sich vornehmlich als Tremor, Kardiopathien, vermehrte Schweißsekretion, aber absolut keine Protrusio bulbi manifestierten. Die Operation brachte diesem Mitgliede die gewünschte Besserung. Die drei übrigen Mit-glieder der Familie wurden durch die Operation ebenfalls wesent-lich in ihrer Kardiopathie (erhöhte Pulsfrequenz, Verbreiterung des Herzens) gebessert und gingen sozusagen mit einem völlig normalen Zustande des Herzens nach Hause.

Nach $\frac{1}{2}$ bzw. $\frac{3}{4}$ Jahre war wiederum die Kardiopathie deutlich vorhanden, eine Struma war aber auf keinem der bis-her bekannten diagnostischen Wege nachzuweisen. Das Herz hatte also eine Reinfektion erfahren. Die Leute waren wieder zu ihrem heimischen Wasser zurückgekehrt und hatten ohne

Struma von neuem ein Kropfherz bekommen. Ähnliche Beobachtungen sind ja auch von Blauel, Müller und Schlayer gemacht worden, erfuhren aber eine andere Deutung. Diese unseren Tierexperimenten entsprechenden klinischen Beobachtungen scheinen uns so eindeutig zu sein, daß man sie kaum als hyperthyreotische Folgen erklären kann.

Eine weitere Bestätigung dieser Tatsache erhielten wir dadurch, daß sich aus der Nachbarschaft dieser Familie weitere fünf kropfige Personen spontan zur Operation stellten, und alle fünf ausgesprochene Kropfherzträger waren.

Es legte diese Beobachtung die Vermutung nahe, daß die Quelle jener Gegend eine starke toxische Einwirkung auf das Herz besitze, und die damit ausgeführten Tierversuche an Ratten haben dann auch die Richtigkeit dieser Vermutung ergeben. Es ist nicht unwichtig, darauf hinzuweisen, daß diese Quelle aus einem über die Aare gegen den kropffreien Jura zu geschobenen Bande, Tertiär (Molasse), entspringt, und auch hier die geologischen Anschauungen wieder zu Recht bestehen läßt.

Nicht mindere Beachtung verlangt für die Kropfherztheorie folgende Beobachtung. Bei zwei ausgesprochenen Fällen von hochgradigem endemischen Kretinismus haben wir alle Zeichen des Kropfherzens (Zunahme der Pulsfrequenz, Verbreiterung des Herzens, Tremor, erhöhte Schweißsekretion) sowohl klinisch als auch radiographisch nachweisen können. Die vorgenommene Strumektomie brachte etwelche Besserung, aber keine völlige Heilung. Beide Strumen zeigten einen rein parenchymatös-hyperplastischen Typus, und das histologische Bild ließ alles eher als an Kretinismus denken und wurde von einem kompetenten Beurteiler als beginnende Basedowstruma angesprochen.

Diese beiden Beobachtungen stehen in einem unlösbaren Widerspruche mit unseren heutigen Anschauungen über Kretinismus und Morbus Basedowii. Ein Kretin, der an Basedow erkrankt, ein Hypo- oder gar Athyreotiker, der an einer Hyperthyreose erkrankt, darf wohl als *contra dictio in adjecto* erklärt werden. Die herrschende Theorie muß dabei irgendwo ihren Haken haben und muß als nicht völlig richtig zurückgewiesen werden. Hier eine Dysthyreosis anzunehmen, dürfte doch auch nicht angängig sein, es wäre eine physiologische und patholo-

gische Neuheit, wenn eine Drüse einmal zu Dyskrasie, ein anderes mal zu Akrasie führen würde.

Nach diesen Deduktionen lag es nahe, bei unseren experimentellen Kropfratten auch das Herz einer eingehenden Prüfung zu unterziehen.

Schon in unserem kleinen Aufsätze: Experimenteller Beitrag zum Kropfherz (Med. Klinik Nr. 10, 1910) haben wir den Nachweis zu leisten versucht, daß die Herzen bei kropfigen Tieren den Normaltieren gegenüber eine Hypertrophie erfahren haben, daß auch histologisch in der Herzmuskulatur Veränderungen nachzuweisen seien.

Wir haben uns damals begnügt, nur die äußeren Maße und Gewichte der Herzen zu geben. Unsere neuen, in dieser Richtung gemachten Untersuchungen haben in jedem Punkte unsere damals gemachten Angaben bestätigt.

Während bei den Herzen normaler Ratten der Querdurchmesser zwischen 8—10 mm, der Höhendurchmesser zwischen 12—15 mm variiert, so finden sich bei den Kropftieren wesentlich andere Verhältnisse vor. Der Querdurchmesser kann von 12—20 mm, der Höhendurchmesser von 17—23 mm in einzelnen Fällen auch mehr ansteigen.

Ganz ähnliche Verhältnisse finden sich auch für die Gewichte kropffreier und kropfiger Tiere. Während bei normalen Tieren das Herzgewicht im allgemeinen 1—1,3 g beträgt, steigt diese Zahl nach unseren neuen Ermittlungen auf 1,6—2,0 g an, gewiß ein ganz erheblicher Unterschied.

Die Herzen wurden den Tieren in Chloroformnarkose entnommen, und zwar möglichst an derselben Stelle des Gefäßstieles abgetragen.

Die Wanddicke im linken Ventrikel konnte bei den kropfigen Tieren durchweg 3,5—5 mm im Durchmesser betragen, demgemäß auch das Lumen des rechten Ventrikels auf 5—6,5 mm im Durchmesser anstieg, während kropffreie Tiere 1,8—2,1 mm Wanddicke bzw. 2—3 mm Durchmesser im rechten Lumen zeigten.

Die Herzhypertrophie entspricht den Verhältnissen, wie wir sie am menschlichen Organismus zu sehen gewohnt sind. Unsere Fig. 20 soll zur Veranschaulichung dieser Verhältnisse dienen.

Der Unterschied der Herzgröße zwischen normalen und kropfigen Tieren ist auffallend und in die Augen springend, und es

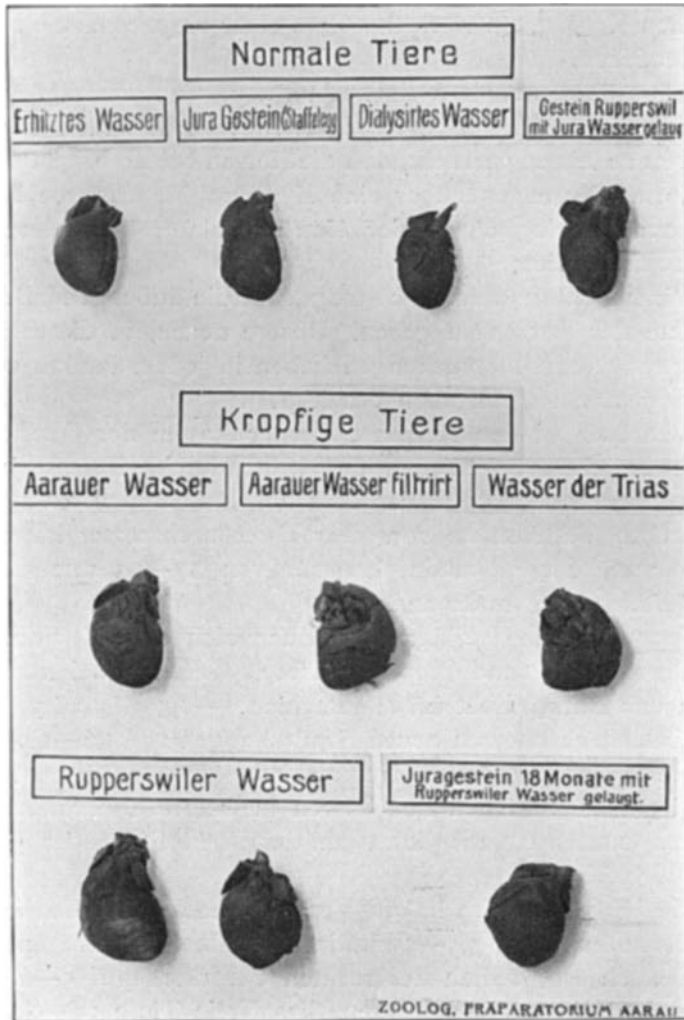


Fig. 20. Äußere Ansicht vom Herzen von kropffreien und kropfigen Turen.

kann keinem Zweifel unterliegen, daß hier innige innere Zusammenhänge vorhanden sind. Bei dem immunen Wasser waren regelmäßig neben Kropflosigkeit normale Herzverhältnisse nach-

zuweisen, sobald aber das kropferzeugende Agens in Funktion trat, folgten auch Veränderungen am Herzen.

Schon bei der Entfernung des Herzens der in Chloroformnarkose gehaltenen Tiere waren wir in der Lage, eine eigentümliche Beobachtung zu machen.

Die noch in Aktion befindlichen Herzen wurden sofort nach der Exstirpation in eine 4proz. Formollösung gelegt, und dabei zeigte sich zwischen normalen und kropfigen Tieren ein ganz auffallender Unterschied. Während die Herzen der normalen Tiere in der Formollösung bis zu 10 Minuten, hier und da auch länger in Aktion blieben, so erlosch diese bei den kropfigen Tieren schon nach 3, spätestens nach 5 Minuten. Die heute eine so wichtige Rolle spielende Herzautomatie scheint bei kranken und gesundem Herzen sich wesentlich different zu verhalten. Der Herzstillstand folgte, was uns aufgefallen ist und für die Herzpathologie nicht bedeutungslos sein dürfte, bei den normalen Tieren meist, nicht ausnahmslos, in Systole, bei den kropfigen Tieren meist in Diastole. Auch in dieser Beobachtung drückt sich eine Differenz zwischen normalen und kranken Tieren in der Reaktion auf mechanische Ursachen aus. Ob diese Reaktion auf neuro- oder myogenem Wege ausgelöst werde, scheint ziemlich gleichgültig zu sein. Immerhin kann es für die Theorie dieser Störungen nicht als bedeutungslos betrachtet werden, daß die Muskulatur der Kropfherzen mehr oder weniger intensive degenerative Prozesse aufweist.

Wie in unseren obigen Versuchsprotokollen niedergelegt worden ist, kann fast regelmäßig bei den Kropfherzen neben einer Vermehrung der myogenen Fasern in der Wand der Muskulatur oder selbst in Papillarmuskeln ein Zerfall von Muskelfasern nachgewiesen werden.

Es handelt sich dabei um trübe Schwellungen, teilweise fettige Entartung der Muskulatur, die mit einer leukocyitären Infiltration und späterer Schwielenbildung Hand in Hand geht.

Zur Erläuterung dieser Tatsache und hauptsächlich auch als Belege möchten wir einige darauf Bezug habende Mikrophotogramme reproduzieren.

In Fig. 21 finden sich in der Muskulatur des linken Ventrikels an verschiedenen Stellen degenerative Prozesse, die sich

in mehr oder weniger breiter Strangform quer oder auch längs zur Faserrichtung der Muskulatur legen und diese teilweise oder ganz ersetzen. In dem zertrümmerten Gewebe können da und dort, wie die Säulen alter Ruinen, noch Muskelbündel nachgewiesen werden.

Fig. 22 zeigt eine wesentlich intensivere Zerstörung der muskulären Elemente. Ein größerer Komplex ist vollkommen durch

Degenc-
rierte
Partie



Fig. 21. Degenerationsherde in der Muskulatur beim Kropf bzw. der Ratte (Syst. 2, Oc. 4).

Zerfallsprodukte und kleinzellige Infiltration ersetzt worden. Der Zerfallsherd zeigt sich hier sehr nahe gegen das Lumen des rechten Ventrikels zu gelegen, direkt in einen Trabekel übergehend. Es ist auffallend, wie diese Herde in der Muskulatur meist lumenwärts zu lagern und häufig bis in die Muskulatur der Trabekel reichen.

Während in Fig. 21 der Zerfallsherd in der Richtung des Faserverlaufs getroffen wurde, so findet sich in Fig. 22 einer dieser Herde im Querschnitte getroffen.

Auch Fig. 23 zeigt, wie die Zerstörungen mit Vorliebe lumenwärts zuerst auftreten. Diese Figur stellt einen Schnitt

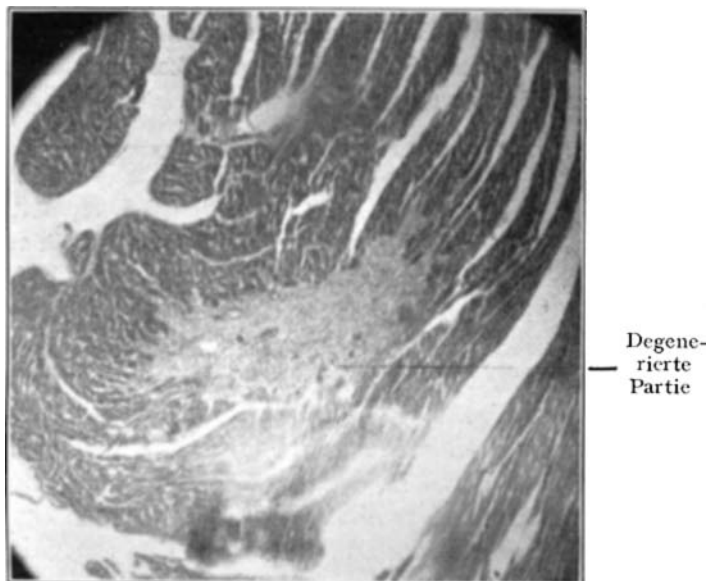


Fig. 22. Großer Zufallsherd in der Muskulatur des linken Ventrikels bei einer Kropfratte (Syst. 2, Oc. 4).

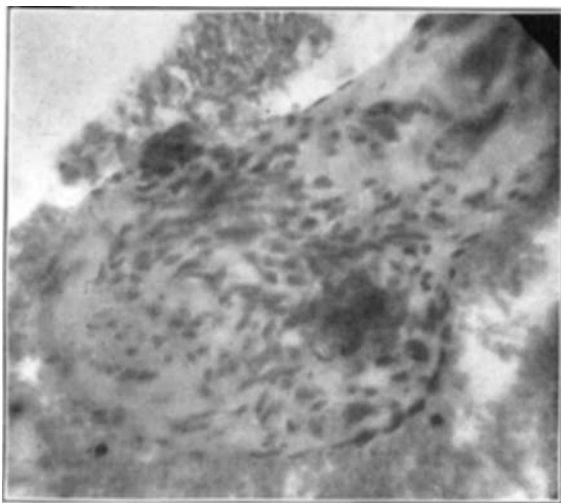


Fig. 23. Degenerierter Papillarmuskel aus einem Kropfherzen (Syst. 6, Oc. 3).

durch einen Papillarmuskel dar, der von der Zerstörung betroffen worden ist. Während noch die Basis dieses Muskels aus gut angeordneten Muskelfasern bestand, zeigt der Muskel selbst auf einer größeren Reihe von Serienschnitten nur noch Zerfallelemente, Reste der früheren Muskelfasern, hier und da leukocytäre Einlagerungen.

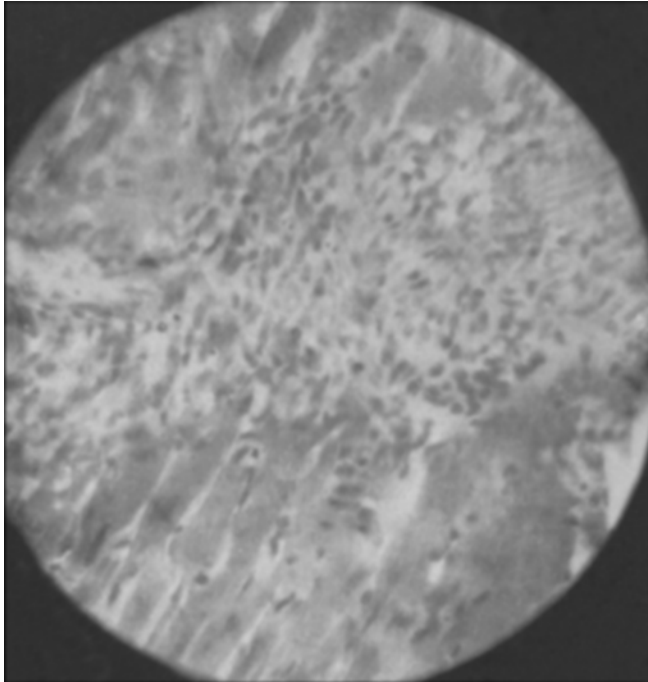


Fig. 24. Zerstörte Partie der Herzmuskulatur bei einem Kropfherz (Syst. 6, Oc. 3).

Auch stärkere Vergrößerung läßt dieselben Verhältnisse an den verschiedenen Herden erkennen, wie Fig. 24 und 25 zur Darstellung bringen sollen. Überall können, wie in Fig. 24, noch die Reste von Muskelbündeln nachgewiesen werden, zwischen denen kleinzellige Infiltration oder schon zerfallene Gewebsmassen sich geltend machen. Der Zerfall kann, wie in Fig. 25, schon größere Fortschritte gemacht haben, und intakte Muskелеlemente können gar keine mehr vorhanden sein, während zer-

trümmerte Reste von Muskulatur noch da und dort nachgewiesen werden können.

Diese Zerfallsprozesse können mit großer Regelmäßigkeit und mit wenigen Ausnahmen an der Herzmuskulatur der Kropftiere nachgewiesen werden. Es werden davon sowohl diejenigen Tiere betroffen, die die nodöse, als auch diejenigen, die die

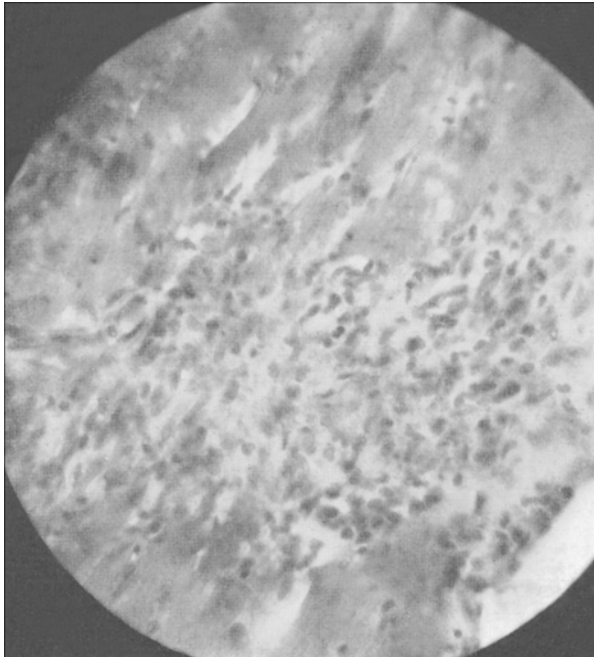


Fig. 25. Lymphocytäre Infiltration der Herzmuskulatur mit Zerstörung bei einem Kropfherz (Syst. 6, Oc. 3).

parenchymatös-diffuse Form des Kropfes besitzen. Die Intensität dieser Veränderungen entspricht aber nicht regelmäßig der Intensität der kropfigen Erkrankung. Tiere mit kleinen Strumen zeigen nur geringe Veränderungen, während größere Strumen nicht auch mit ausgesprochenen Veränderungen in der Herzmuskulatur verbunden sind.

Was die Entstehungsursache unserer experimentell erzeugten Kropfherzen anbetrifft, so kann diese ebensowenig wie die Kropfursache selbst auf einen lebenden Mikroorganismus zurück-

geführt werden. Sowohl das unbehandelte Kropfwasser verschiedener Quellen wie das filtrierte Kropfwasser war regelmäßig imstande, die makro- wie mikroskopischen Veränderungen am Herzen zu erzeugen. Erhitztes, zentrifugiertes, dialysiertes, wie auch das Wasser aus kropffreiem Gestein, neuerdings auch mit H_2O_2 behandeltes Wasser, die nicht imstande sind, Kröpfe zu erzeugen, können weder makro- noch mikroskopisch die Integrität des Herzens verändern. Unter über 20 daraufhin untersuchten Herzen von kropffreien Kontrolltieren konnte niemals eine Herzveränderung nachgewiesen werden, während von 30 untersuchten Kropftieren 26 makroskopisch, 22 mikroskopisch die von uns beobachteten Veränderungen zeigten.

Wir müssen die Frage vorlegen, wo ist der Angriffspunkt des Kropftoxins beim Kropfherzen. Unsere Untersuchungen geben einen deutlichen Hinweis, wo wir diesen Punkt zu suchen haben.

Wir haben gesehen, daß die Degenerationsherde vorzugsweise lumenwärts zu gelegen waren, daß sie sich häufig auf die Trabekel oder gar den Papillarmuskel lokalisierten, und hier drängt sich die Frage auf, stehen diese Veränderungen nicht in einem engen Zusammenhange mit dem System der Reizleitungsbündel? Sind die Kardiopathien des menschlichen Kropfherzens, vor allem die Arythmie und Pulsbeschleunigung, nicht damit in Zusammenhang zu bringen?

Wir wissen aus der menschlichen Herzanatomie, daß ein rechter Schenkel des Tawaraschen Knotens sich fächerförmig durch die sogenannten abnormen Sehnenfäden in der linken Herzkammer bis zu den Papillarmuskeln ausbreitet. Von Mönckeberg ist dann auch nachgewiesen worden, daß dieser rechte Schenkel am Fuße des großen Papillarmuskels sich in drei Äste teilt und zu den Muskeltrabekeln verläuft.

Wir haben schon darauf hingewiesen, daß uns bei den Rattenherzen aufgefallen ist, daß die von uns beobachteten Veränderungen vorwiegend lumenwärts im Myocard sich lokalisierten, sehr häufig aber trabekulär oder in den Papillarmuskeln auftraten.

Wenn nun nach Aschoff und Tawara das Reizleitungssystem gerade dem Papillarmuskel in erster Linie den Kontraktionsreiz übermittelt (Thorel, Pathologie der Kreislauforgane),

so wird eine Pulsirregularität beim Kropfherzen verständlich, wenn wir die Annahme uns gestatten, daß die Erkrankung nicht nur den Muskel an sich, sondern wie nach unseren Bildern uns sehr wahrscheinlich erscheint, vor allem auch das Reizleitungssystem trifft, wie dies von Lubarsch z. B. für den linken Schenkel der Vorhofskammerbündel dargetan worden ist. Daß toxische Substanzen allein imstande sind, die Pulsfrequenz zu ändern, kann nach den Experimenten und Ausführungen von J. Müller als gesichert betrachtet werden (Allgem. Physiologie des Herzens. Jahreskurse für ärztl. Fortbildung. Heft 1, 1911). Ob dies auf dem Wege des Reizleitungssystems geschieht, bedarf allerdings noch des Beweises; ausgeschlossen ist dies nicht. Der toxisch wirkenden strumigenen Substanz würde dann eine ähnliche Wirkung zukommen wie den Herzgiften überhaupt.

Nicht verfehlen möchten wir, darauf hinzuweisen, daß nach Müller (loc. cit.) Höber in geistvoller Weise angenommen hat, daß zwischen Erregbarkeit und Änderung der Kolloidkonsistenz der Plasmahaut ein Zusammenhang bestehe, der sich in einer Auflockerung oder Lösung der Kolloide durch Salze dokumentiere. Ob nicht gerade das kropfbildende Kolloid hier eine Rolle zu spielen berufen ist, das wird die Zukunft lehren, die Lösung dieser Frage befindet sich vorläufig auf rein hypothetischem Boden.

Die inneren Zusammenhänge aller dieser Fragen zu erklären bietet bei den eigentlich so geringen sowohl klinisch, speziell auch pathologisch-anatomischen Kenntnissen, die wir über das Kropfherz besitzen, außerordentliche Schwierigkeiten. Es kann sich vorläufig nur darum handeln, Anknüpfungspunkte für neue Forschungen zu suchen. . . .

Gerade beim Adam-Stokesschen Symptomenkomplex, bei dem die exzessive Bradykardie im Vordergrund steht, scheint die Reizleitung im Tawaraschen Knoten oder seinen Schenkeln eine Unterbrechung erfahren zu haben. Aber der Zusammenhang aller dieser klinischen und anatomischen Veränderungen ist, wie Lubarsch (Jahreskurse für ärztl. Fortbildung 1, 1911) mit Recht hervorhebt, noch nicht über allen Zweifel erhaben.

Es kann daher nicht verwunderlich erscheinen, wenn gerade das Kropfherz auf eine wahrscheinliche Veränderung des

Reizleitungssystems anders als mit einer Bradykardie reagiert; denn es steht nicht allein unter dem Einflusse der toxischen strumigenen Substanz, sondern es steht unter der durch den Kropfeinfluß verminderten Erregbarkeit der Vagi und Depressoren und der erhöhten Erregbarkeit der Antagonisten der gefäßverengenden und herzbeschleunigenden Nerven.

Dazu kommt weiter, daß wir beim Kropfherz der Ratte es mit einer wahren Herzhypertrophie zu tun haben, deren Genese zu erklären auch wieder große Schwierigkeiten bereitet, da die Pathologie der Herzhypertrophie und der damit zusammenhängenden Insuffizienz noch nicht genügend geklärt ist.

Die Hypertrophie nur auf den Einfluß des vermehrt oder in abnormer Zusammensetzung zirkulierenden Schilddrüsensekretes zurückzuführen geht nach unseren heutigen Kenntnissen wohl nicht mehr an, denn wir haben dafür auch nicht die geringsten Anhaltspunkte. Die Pulsbeschleunigung ließe sich so wohl noch erklären, die Hypertrophie und vor allem die Veränderungen in der Herzmuskulatur aber nicht.

Gerade diese Veränderungen der Herzmuskulatur entsprechen nach unserer obigen Beschreibung und den Abbildungen in vielen Punkten den von Aschoff und Geipel für die rheumatische Myokarditis beschriebenen interstitiellen entzündlichen Zellanhäufungen. Ihr destruktives Bild spricht sehr dafür, daß man es hier viel eher mit dem Produkte eines toxischen, indirekt bakteriellen Einflusses zu tun hat als mit einer durch abnorme Drüsensekrete verursachten Störung der Herzmuskulatur.

Man kann sich die Frage vorlegen, ob eventuell den Nebennieren ein direkter oder indirekter Einfluß auf die Bildung des Kropfherzens zukomme. Schon Wiesel und Schur wollten den Beweis leisten, daß eine erhebliche Verbreiterung der Marksubstanz der Nebenniere indirekt an der Herzhypertrophie schuld sei, daß sie auf einer hypernephrogenen Adrenalinämie beruhe. Aber auch diese Hypothese scheint, wie Lubarsch ausführt, in den wenigsten Fällen zuzutreffen.

Jedenfalls zeigen die bei den Kropfratten entfernten und untersuchten Nebennieren gerade das Gegenteil einer Markhyperplasie. Wie unsere Fig. 26 sehr klar erkennen läßt, ist viel eher

eine Schrumpfung des Nebennierenmarkes nachzuweisen. Auf diese Markverminderung wurde erst in letzter Zeit geachtet, sie konnte aber sozusagen regelmäßig bei allen kropfigen Ratten nachgewiesen werden.

Wie von Falta, Eppinger und Rudinger, auch neuerdings von Guleke nachgewiesen worden ist, besteht zwischen Thyreoidea und Nebennieren ein Zusammenhang in förderndem

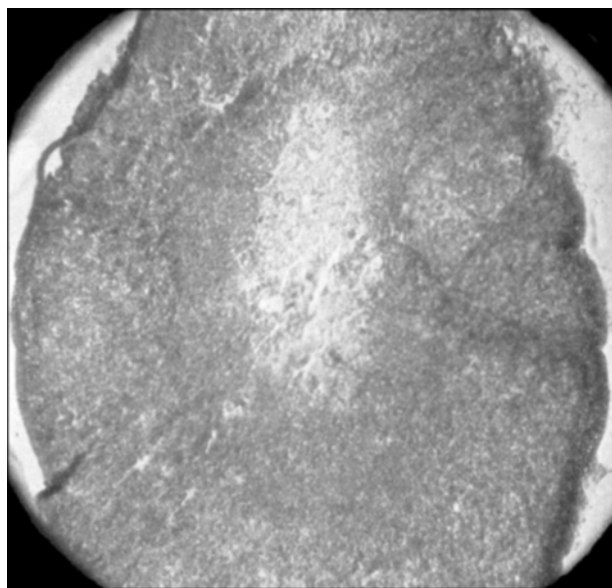


Fig. 26. Verkleinerung des Nebennierenmarkes bei einer Kropfratte (Syst. 2, Oc. 4).

Sinne, d. h. ihre Wirkung ist eine ähnliche, z. B. Schilddrüse und Nebenniere sind sympathisch-tonischer Natur.

Durch die Bildung einer Struma diffusa mit degenerativen Partien dürfte der fördernde Einfluß auf die Nebenniere eine Verminderung erfahren, dadurch wäre auch die Verminderung der Marksubstanz, wie sie Fig. 25 zeigt, zu erklären.

Es kann aber weiter die Frage aufgeworfen werden, ob der strumigenen Noxe nicht auch ein direkter Einfluß auf die Nebenniere, eventuell auch auf die anderen Drüsen mit innerer Sekretion zugesprochen werden muß. Auf diese Weise könnte ebenfalls die Hypoplasie der Nebenniere erklärt werden.

Nach diesen Abschweifungen in ein teilweise recht hypothetisches Gebiet, die zu neuen Fragestellungen und Versuchen Anregung und Anlaß bieten, gelangen wir zu dem Schlusse, daß es auf experimentellem Wege unzweifelhaft gelingt, sowohl die Struma nodosa wie auch diffusa auch ihrem histologischen Baue nach zu erzeugen, daß bei den Versuchstieren Herzhypertrophien nachgewiesen werden können, die mit erheblichen Degenerationen in der Muskulatur kombiniert sind.

Die Veränderungen lassen den Schluß zu, daß sie mit dem Kropftoxin selbst in einem ursächlichen Zusammenhange stehen.
