

## VI.

## Die histologische und chemische Veränderung der Schilddrüse bei Morbus Basedowii und ihre Beziehung zur Funktion der Drüse.

(Aus der chirurgischen Universitätsklinik in Bern.)

Von

Dr. Albert Kocher, Privatdozent.

Sekundärarzt der Klinik.

(Hierzu 5 Textfiguren und Taf. II—VI.)

In dem Folgenden sind die Resultate histologischer und chemischer Untersuchungen von Basedowstrumen zusammengefaßt, die wir in den letzten 6 Jahren an dem Material der chirurgischen Klinik und Privatklinik von Prof. Theod. Kocher ausgeführt haben. Es sind in toto 230 Strumen von Basedow und Basedow ähnlichen Erkrankungen untersucht worden. Hier sind 175 davon beschrieben. Die Präparate sind alle mehrmals, im Verlaufe der Untersuchungen revidiert worden, um neue Befunde an früheren Präparaten zu kontrollieren. Das Klinische ist, des Umfangs der Arbeit halber, hier nur so weit angeführt, als notwendig. In der Publikation, die wir über das Klinische mit Prof. Theod. Kocher geben werden, werden den histologisch untersuchten Fällen die Nummern dieser Arbeit beigefügt werden. Aus dem hier Angeführten, geht ohne weiteres hervor, welche Differenzen wir histologisch für die Schwere, für die Dauer und den Verlauf der Krankheit finden. Da noch bis heute bei vielen Medizinem die Ansicht herrscht, daß eine durchschlagende Veränderung der Schilddrüse bei der Basedow'schen Krankheit nicht gefunden wird und wir seinerzeit eine solche auf Grund von einer Anzahl von Untersuchungen durch Langhans auch nicht geben konnten, so haben wir uns der außerordentlich mühsamen Arbeit unterzogen, Jahre hindurch alle Schilddrüsen von Basedow-kranken durch Operation oder bei der Sektion gewonnen, unter genauester Berücksichtigung der Klinik, durchzuuntersuchen. Es sei hier erwähnt, daß die Kranken, von denen wir die Präparate untersuchen konnten, nicht nur die verschiedensten Formen und Grade der Krankheit selbst darboten, sondern ganz verschiedener Provenienz, sozusagen von überall her, stammten. Wir müssen hierzu einleitend sagen, daß wir da sozusagen keinen Unterschied gefunden haben. Kennt man einmal die feinen Veränderungen genau, zieht man die Klinik in Betracht und denkt an die mögliche Veränderung der Drüse vor der Erkrankung, so ist es leicht, die Diagnose zu machen. Uns ist es gelungen, so eine genaue histologisch-chemische Diagnose vorher zu machen, und zwar bis ins Detail der Veränderungen. Dieses Resultat unserer Untersuchungen stimmt nun nicht mit den Ergebnissen anderer Untersucher von Basedow'schilddrüsen überein. Simmonds, der seine genauen Untersuchungen von 100 Basedowdrüsen in Karlsruhe soeben nieder-

gelegt hat, kommt wiederum zu dem Schlusse, daß in einer nicht unbeträchtlichen Zahl von Fällen eine charakteristische Veränderung histologisch nicht gefunden wird, fügt aber sogleich bei, daß diese Fälle klinisch als atypische zu bezeichnen sind. Gerade diese Befunde haben uns veranlaßt, eine immer größere Zahl von Fällen zu untersuchen und diese immer wieder mit den Drüsen, ohne *Basedow*, zu vergleichen. Gerade deshalb haben wir auch mit der genauen Publikation so lange gewartet. Es erscheint uns von ganz wesentlicher Bedeutung, diese Lücke auszufüllen, denn es kann der ja fast allgemein gewordenen Auffassung des Wesens der *Basedow*schen Krankheit kein schlechterer Dienst geleistet werden, als wenn immer und immer wieder behauptet wird, daß in einem Teil der Fälle in der Schilddrüse nichts Abnormes gefunden wird. *Simmonds* ist der Ansicht, daß chemische und experimentelle Untersuchungen hier weiter helfen werden. Aus der vorliegenden Arbeit geht hervor, daß auch histologisch, allerdings nur bei einem genauen Vergleich mit *Strumen ohne Basedow*, eine Veränderung stets, auch in atypischen Fällen, gefunden wird. Wir geben aber ohne weiteres zu, daß unsere chemischen Untersuchungen, von denen ein Teil in dieser Arbeit mitgegeben ist, uns zur Erkenntnis der histologischen Veränderung wesentlich geholfen haben.

Gerade wegen der Beurteilung der *Basedow*strumen, die als *Struma colloïdes* zu bezeichnen sind, haben wir in dieser Arbeit eine längere und eingehende Besprechung des „Kolloïds“ beigefügt. Noch differieren ja die Ansichten über die Bedeutung des Schilddrüsenkolloïds sehr wesentlich. Auf der einen Seite soll es das fertige innere Sekret der Schilddrüse darstellen, auf der andern nur ein nebensächliches Rudiment von bloß phylogenetischem Interesse sein. *Medio tutissimus*. Es ist jedenfalls interessant, daß die eifrigsten und kompetentesten Vertreter der ersten Ansicht, wie *Langhans*, sich in neuerer Zeit lange nicht mehr so bestimmt ausdrücken. Für die *Basedow*sche Krankheit ist in der Veränderung des Kolloïds (um sich kurz auszudrücken) ein sehr wesentlicher Faktor gelegen und sie ist, bei Vergleich mit nicht *Basedow*strumen, auch histologisch, nachweislich. Wir unterscheiden die Veränderungen des Kolloïds und die Veränderung des Epithels, und es geht ohne weiteres aus der folgenden Arbeit hervor, daß damit alle Formen von *Basedow* zu erklären sind. Einer der Hauptpunkte hierbei ist der, daß man immer ausging von der Annahme, daß vor der *Basedow*schen Krankheit eine normale Schilddrüse vorhanden sei. und daß die Kolloïdstruma, die man findet, sich mit der Krankheit entwickelt habe und als solche als Ausdruck des *Basedow* in der Schilddrüse zu betrachten sei. Dies ist nicht richtig. Gerade die charakteristische Veränderung des Kolloïds ist oft nur zu erkennen, wenn man die *Basedow*drüse mit einer diffusen Kolloïdhyperplasie der Schilddrüse ohne *Basedow* vergleicht. Dann überzeugt man sich, daß es sich allerdings, jedoch selten, nur um eine quantitativ vermehrte Verflüssigung des Kolloïds gegenüber einer *ceteris paribus* gleichen Kolloïdhyperplasie handelt. Vergleicht man nun aber damit *genau* das klinische

und endlich das chemische Verhalten, so bekommt man *stets* vollständigen Aufschluß. In dieser Beziehung glauben wir gegenüber den pathologischen Anatomen einen Vorsprung zu haben, da wir diese Beobachtung stets selbst machen konnten.

Eines weitern müssen wir noch eingehends Erwähnung tun. Die Wucherung des Epithels, die ja schon lange als Charakteristikum angesehen wurde, unterscheiden wir in regelmäßige einschichtige und unregelmäßige mehrschichtige. Die letztere ist von den Autoren beschrieben, aber nicht besonders hervorgehoben worden. Wenn auch die gewaltige Zellvermehrung ohne weiteres in die Augen springt, so ist sie ja allerdings nur durch Serienschritte sicher zu beweisen. Wir geben im folgenden den genauen Unterschied beider Arten von Zellwucherung. Mit der unregelmäßigen Zellwucherung geht meist vitale Desquamation Hand in Hand, jedoch nicht immer. Bei der regelmäßigen Zellwucherung fanden wir fast nie vitale, sondern nur postmortale Desquamation. Es ist in der Arbeit hierüber genau Auskunft gegeben. Wie ersichtlich, legen wir nicht auf die vitale Desquamation, sondern auf die unregelmäßige Zellwucherung das Hauptgewicht, wir haben sie durch Serienschritte vollends sichergestellt; hingegen findet man hier, gemäß der Zellvermehrung, denn doch auch mehr desquamierte Zellen, als bei Desquamation ohne *Basedow*. Die Desquamation selbst aber haben wir nie als Charakteristikum bezeichnet.

Es folgen nun die makroskopischen und mikroskopischen Befunde an 175 untersuchten Präparaten, wobei von den verschiedenen Gruppen nur wenige ausführlich wiedergegeben sind und bei den andern meist nur auf die Unterschiede hingewiesen wird. In zahlreichen Fällen ist von einer spätern Operation ein weiteres Drüsenstück untersucht und die Beschreibung der ersten beigefügt.

Die Einteilung ist einesteils gemäß dem histologischen Befund, und zwar nach dem verschiedenen Verhalten des Epithels, gemacht, andernteils sind die klinischen Momente insofern für die Einteilung beigezogen, als wir

1. eine besondere Gruppe für einige Präparate von lange dauernden Fällen gemacht haben, da sie histologische Besonderheiten darbieten. Es sei jedoch sofort gesagt, daß wir auch in allen andern Gruppen langdauernde Fälle finden.

2. Eine besondere Gruppe für Präparate von geheilten oder sozusagen geheilten Fällen.

3. Eine Gruppe für Präparate von Fällen, die wir nicht als eigentlich *Basedow* krank bezeichnen können, wohin auch drei Fälle von bloßem sogenanntem Hyperthyreoidismus eingereiht sind.

In eine besondere Gruppe sind dann alle Präparate mit irgendwie bedeutender Knotenbildung eingereiht worden. In den Gruppen, in denen ein merklicher Unterschied in der Menge und Konsistenz des Kolloids (wir benutzen lieber den Ausdruck Bläscheninhalt) in den verschiedenen Präparaten vorhanden ist, haben wir Unterabteilungen gemacht oder auf die Fälle speziell hingewiesen.

Eine gewisse Untereinteilung nach der Größe des Präparates resp.

der Drüse haben wir, soweit möglich, auch gemacht, obschon die Maß- und Gewichtsverhältnisse keineswegs stets ganz übereinstimmen. Darauf ist auch zu achten in der Tabelle des Jodgehaltes, wo nur die Gewichte und nicht die Maße angegeben sind.

Im Durchschnitt bezeichnen wir 1. als große Hyperplasie resp. starke Vergrößerung der Drüse: wenn die Maße eines Seitenlappens über das Folgende hinausgehen: größte Länge 8 cm, größte Breite 5 cm, größte Dicke 4 cm, und wenn das Gewicht der ganzen Drüse 120 g resp. eines Seitenlappens 60 g übersteigt.

2. Mittelgroße Hyperplasie, mittelstarke Vergrößerung, wenn die größte Länge zwischen 6 und 8 cm, die größte Breite zwischen 4 und 6 cm, die größte Dicke zwischen 3 und 4 cm liegt und das Gewicht zwischen 60 und 120 g resp. 30 und 60 g liegt.

3. Geringe Hyperplasie, geringe Vergrößerung, wenn die Maße eines Seitenlappens unter den folgenden liegen: Länge 6 cm, Breite 4 cm, Dicke 3 cm und das Gewicht 60 resp. 30 g nicht übersteigt.

In sozusagen jeder der 7 Gruppen finden sich Übergangsfälle zu andern Gruppen, die als solche speziell bezeichnet sind. Auch für das Mikroskopische haben wir in bezug auf Maße, um Wiederholungen zu vermeiden, stets die Durchschnittszahlen fixiert und dann nur für jeden Fall angegeben, ob die Maße über oder unter oder im Bereich der Durchschnitts- resp. Mittelmaße gelegen sind. Hierbei handelt es sich bei der Größe der Läppchen und Bläschen um Vergleiche mit der normalen Drüse, während für Zellen und Kerne das Mittel weit über dem normalen Mittel liegt, wie ersichtlich.

Angesichts der teilweise sehr unregelmäßigen Form der Bläschen und auch der Zellen können, wie ersichtlich, oft, überhaupt keine genauen Maße angegeben werden.

Die Zylinderzellen fanden wir von einer geringsten Höhe von 0.011 bis zu einer solchen von 0.025 mm. Die Breiten an der Basis fast überall gleich 0.0065 am freien Ende dagegen bis 0.01 mm. Die hohen Zylinderzellen rechnen wir von 0.018 mm aufwärts. Bei den übrigen zum Teil unregelmäßig geformten Zellen bezeichnen wir als kleine solche von 0.008 bis 0.01 mm Durchmesser resp. Seite, mittlere von 0.01 bis 0.013 mm und große über 0.013 mm.

Bei den Kernen, die außerordentlich variieren, bezeichnen wir als kleine solche mit Durchmesser bis 0.004, mittlere bis 0.0085 mm und große bis 0.0125 mm, darüber als Rieskerne.

Angesichts der sowieso sehr beträchtlichen Länge der Arbeit haben wir auf Angabe technischer Details verzichtet.

### Gruppe I.

Weitaus die Mehrzahl der Drüsen dieser Gruppe zeigt eine starke Vergrößerung. Einige Präparate zeigen mittlere Größe und nur zwei Drüsen zeigen unter mittlere

Größe. Alles sehr ausgesprochene hochgradige Krankheitsfälle, mit Ausnahme der in der Unterabteilung d beschriebenen. Allerdings sind die Fälle mit großen Drüsen im ganzen die hochgradigeren. Die Untergruppe c unterscheidet sich zunächst in dem bedeutend stärkeren Gehalt an färbbarem Bläscheninhalt. Ferner haben wir hier in jeder Drüse Bilder gefunden, die das vorgehende Bestehen einer diffusen hyperplastischen Kolloidstruma beweisen. Solche Bilder sind auch in den Präparaten der Unterabteilung d vorhanden. Auffällig ist, daß 4 Präparate dieser Gruppe von Rezidivfällen herrühren, wobei allerdings speziell zu bemerken ist, daß nur in Fall 143 ein wesentlicher Unterschied, d. h. eine Besserung vorhanden war (siehe auch Jodbestimmung dieses Präparates).

Bei 5 Fällen dieser Gruppe war vorher eine Ligatur von Arterien gemacht worden. Nur ein Fall war hierdurch bedeutend gebessert, Fall 8, er gehört in die Gruppe c und fällt dadurch auf, daß relativ viel färbbarer, zentral sogar oft hämatoxylingefärbter Bläscheninhalt sich findet.

### Gruppe I.

In dieser Gruppe sind die relativ seltenen Präparate zusammengefaßt, in denen sozusagen ausschließlich ein regelmäßiges Zylinderepithel sich findet, das in mehr oder weniger üppiger Wucherung sich befindet. Punkto Bläscheninhalt ist zu bemerken, daß der vorhandene färbbare Inhalt, dessen Menge oft ziemlich gering ist, im Zentrum der Bläschen wenigstens, ziemlich kompakt und intensiv färbbar ist, am Rande dagegen sehr starke Vakuolisierung zeigt. Im übrigen ist sozusagen farbloser Bläscheninhalt vorhanden, nur ausnahmsweise findet sich etwas heller diffus gefärbter Bläscheninhalt. Die Präparate der Fälle 20, 31, 92, 110, 164 zeigen Übergangsbilder zur Gruppe III.

Ia. 1. Fr. v. A... Große diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea mit starken vaskulären Symptomen und fetter Konsistenz. Die Schnittfläche gleichmäßig graubraun, einige wenige Kolloidkörner oder -perlen sind makroskopisch sichtbar, haben bis 4 mm Durchmesser. Von der Schnittfläche ist wenig, meist gar nicht klebriges Sekret abzustreifen. Die Schnittfläche zeigt regelmäßige Läppchenzeichnung. Stroma nicht vermehrt, im Gegenteil spärlich. Die Läppchen bestehen aus kleinen und größeren Bläschen, deren Durchmesser meist nicht anzugeben ist, da sie ganz unregelmäßige Form haben, nur die kleinen Bläschen meist sind rundlich oder oval. In der Mehrzahl der Läppchen finden sich neben den größeren auch kleine Bläschen, selten sind Läppchen, die fast nur aus kleinen Bläschen bestehen. Die Bläschen von unregelmäßiger Form haben unregelmäßig verzweigtes Lumen oder stern- oder krausenförmiges Lumen, überall sind zahlreiche papillenartige Vorsprünge, die meist nicht sehr lang sind, sondern mehr seichte Vorsprünge ins Lumen darstellen.

Fast überall ist ein vollständig regelmäßiger einschichtiger Zellbelag vorhanden. Die Zellen sind groß, fast ausnahmsweise niedrig bis sehr hoch hochzylindrisch mit rundem, großem bläschenförmigem Kern. In den kleinen Bläschen sind die Zellen in allen Dimensionen groß, in den unregelmäßigen Bläschen sind mehr hochzylindrische Zellen. Am höchsten sind sie an den papillenartigen Einbuchtungen ins Lumen. Hier haben die Zellen oft Keulenform, gegen das Lumen abgerundet. In weitaus der Mehrzahl der Zellen sind die Kerne basal gelegen, namentlich in den hochzylindrischen, hier sind die ovalen Kerne ganz basal, namentlich an den papillenartigen Vorsprüngen sehr dicht gelegen. Jedoch gibt es auch Bläschen oder Bläschengruppen, in denen die

Kerne mehr distal gelegen sind, diese Kerne sind öfters etwas kleiner, mehr rund und chromatinreicher. Hier und da, aber selten, findet man zwischen den gut erhaltenen Zellen längliche ganz schmale oder spindelförmige Zellen mit ganz dünnem, stark gefärbtem Kern oder auch ganz kleine runde Zellen mit rundem, sehr dunkel gefärbtem chromatinreichem Kern. Diese haben die Größe von Lymphozytenkernen, so daß bei oberflächlicher Betrachtung es aussieht, als ob Lymphozyten in die Bläschen eingewandert wären. Das Protoplasma der großen Zellen ist im ganzen gut gefärbt, vielfach fein gekörnt. In den zylindrischen Zellen ist es gegen das Lumen zu aufgehell, hier ist vielfach die Körnung viel deutlicher, hier und da streifenförmig.

In einer ganz geringen Anzahl von Bläschen findet sich, im ganzen Umfang oder nur auf einzelne Stellen des Wandbelags beschränkt, mehrschichtiges Epithel, die Zellen von etwas unregelmäßiger Form, oft polyedrisch, aber gut erhalten, mit großen runden bläschenförmigen Kernen, das Protoplasma schön gefärbt, öfters fein gekörnt. Hier finden sich auch ins Lumen desquamierte Zellen. In diesen Bläschen sind auch von den kleinen Zellen mit kleinem dunklem Kern zwischen den gut erhaltenen Zellen vorhanden.

Im ganzen ist sehr wenig gefärbter Bläscheninhalt vorhanden. In den größeren Bläschen der Kolloidperlen ist kompakter stark eosin gefärbter Inhalt, der das Lumen ganz ausfüllt, mit starker Randyakuolisierung. Die mittelgroßen und kleinen Bläschen sind ab und zu, aber keineswegs in allen Läppchen, einige Bläschen mit zentralem eosin gefärbtem Inhalt, der gegen den Rand sehr starke Vakuolisierung zeigt. Weitaus die Mehrzahl, namentlich fast alle unregelmäßigen Bläschen, haben keinen färbaren Inhalt, häufig findet sich ein ganz zartes Fasernetz, was dafür spricht, daß nicht etwa die Bläschen leer gewesen sind. In den Bläschen mit unregelmäßigem Epithelbelag ist kein färbbarer Inhalt vorhanden, hingegen sind hier viele desquamierte gut erhaltene Zellen im Bläschenlumen, um die herum sich häufig Körner- oder Faserhaufen finden. Auch dieser Befund der Zellen im Lumen spricht direkt gegen die Annahme von Fehlen von Bläscheninhalt. An gewissen Stellen sind die Gefäße stark gefüllt, sowohl die interlobulären wie die intralobulären; oft sieht man zwischen den Bläschen gar nichts als die Gefäße prall mit Blutkörpern gefüllt, direkt an die Zellen anstoßend, eine Membrana propria ist nicht vorhanden.

Im Stroma und hier und da auch intralobulär findet sich eine nicht sehr große Anzahl rundlicher, ziemlich abgegrenzter Lymphozytenherde, einige mit schönen Keimzentren.

Hier und da sind in den großen Septen perivaskulär gelapptkernige Leukozyten vorhanden, hier auch hier und da Blutungen. In den rundlichen Herden sind keine gelapptkernigen Leukozyten vorhanden.

2. Fr. Ro. . . . Die Patientin wurde  $1\frac{1}{2}$  Jahre zuvor wegen Basedow'scher Krankheit auswärtig auf der rechten Seite exzidiert. Es ist rechts nur ein haselnußgroßer Rest der Schilddrüse vorhanden. Die linke Drüse ist sehr groß: eine Höhe von 10 cm bei einer maximalen Breite von 7 cm mit starken vaskulären Symptomen und klinisch derb elastischer Konsistenz. Das Präparat zeigt feste Konsistenz, seicht lappige Oberfläche. Es wird der größere Teil des linken Lappens durch Resektion entfernt.

Größe des exzidierten Stückes  $8\frac{1}{2}$  auf 5 auf 3 cm. Die Schnittfläche zeigt überall dasselbe Bild. Die Farbe ist eine sehr auffallend blasse, grauweiße bis graubräunliche. Sie zeigt regelmäßige Lappeneinteilung. Von der Schnittfläche ist mäßig viel ganz dünnflüssiges Sekret abzustreifen. Alle Schnitte zeigen dasselbe Bild: regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen von normaler Größe. Das Stroma nirgends vermehrt, im ganzen eher spärlich. In der Peripherie, subkapsulär, sind die Läppchen etwas komprimiert, die Bläschen hier vielfach länglich schlauchförmig. Dies ist die einzige Differenz, die zwischen der Peripherie und dem Zentrum besteht. Hier wie im Innern sind in allen Läppchen weitaus die Mehrzahl der Bläschen von ganz unregelmäßiger Form, so daß ihre Größe nicht angegeben werden kann. Sie sind noch viel unregelmäßiger in der Form, als die Bläschen von Fall 1, da die papillenartigen Wucherungen, Vorwölbungen des Epithels nicht nur einfach, sondern vielfach multipel verzweigt, baumartig ins Lumen hereinragen. Wenn nun solche baumartigen Ausbuchtungen von verschiedenen Seiten

zugleich ins Lumen hineinwuchern, so entsteht ein sehr komplexes Bild, dessen Deutung zunächst nicht leicht ist. Es sind selbstverständlich im Schnitte auch eine Reihe von Querschnitten vorhanden, z. B. der Endäste der Papillen, so daß zunächst an eine Abschnürung von Bläschen gedacht werden könnte, welche Annahme aber bei genauerer Betrachtung sich folgender Schnitte mit Leichtigkeit widerlegt wird.

Neben diesen unregelmäßigen Bläschen, von denen anzunehmen ist, daß es a priori die größeren Bläschen gewesen sind, finden sich in allen Läppchen auch mittelgroße bis kleine Bläschen. Eigentliche Übergänge von großen in kleine Bläschen finden sich aber nicht. Die letzteren sind von unregelmäßiger runder oder ovaler Form. Nur in den kleinen Bläschen findet sich niedrig zylindrisches Epithel, in regelmäßig einfacher Schicht. Das Protoplasma an der Basis etwas dunkler eosin gefärbt, gegen das Lumen zu meist viel heller oder sogar farblos, an der Basis gekörnt; gegen das Lumen zu findet sich im Protoplasma vielfach ein feines Fasernetz oder auch lockere punktförmige Körnelung. Die Zellen der größeren Bläschen und namentlich aller unregelmäßigen sind durchweg hochzylindrisch, am höchsten an den Papillen. Überall regelmäßig einschichtiger Epithelbelag. Die Zellen stehen außerordentlich dicht. Sie nehmen namentlich an den Papillen nach dem Lumen zu an Volum zu, so daß sie keulenförmig werden, häufig ist das Ende gegen das Lumen zu konvex. Aber alle Zellen sind voneinander gut abzugrenzen, und namentlich gegen das Lumen zu ist stets eine vollständige, scharf gezeichnete Membran sichtbar. Die Kerne sind überall basal gelegen, rundlich oder häufiger oval in der Längsrichtung der Zelle. Die Kerne sind meist drei- bis viermal so groß, als Lymphozytenkerne, häufig aber noch größer. Auch einige Rieskerne, schön bläschenförmig, wenig chromatinhaltig. Die Kerne reichen seitlich häufig bis zur Grenze der Zelle, bei den keulenförmigen Zellen. Sie sind außerordentlich dicht gelegen, oft bilden sie eine etwas wellenförmige Linie im Schnitt, als ob sie auf der derselben Höhe nicht Platz hätten (Bilder, wie Michaud sie bei der Zellwucherung im Beginn der Struma-bildung beschreibt). Das Protoplasma der Zellen ist zumeist in den keulenförmigen Zellen nur basal eosingefärbt, im distalen verdickten Ende ganz hell oder farblos, basal gekörnt, distal oft ein feines Fasernetz. Man hat den Eindruck, als ob die Zellen prall gefüllt wären, gegen das Lumen zu. Im Bläschenlumen ist zumeist farbloser Inhalt vorhanden, oft, wie das Protoplasma der Zelle, mit feinem Fasernetz. Ganz ausnahmsweise finden sich, wie in Fall 1 zwischen den hohen Zylinderzellen ganz schmale kleinere oder runde kleine mit kleinem rundem chromatinreichen Kern. Stellenweise ist in den nicht sehr unregelmäßigen Bläschen zentral eosingefärbter kompakter Inhalt, der einen gezähnten Rand gegen das Epithel zu zeigt, die Zähne entsprechen vielfach den Zellgrenzen, und es gehen vielfach Faserstränge von den Zähnen zu den Interzellulargrenzen, also eine Vakuole vom gefärbten Inhalt zur Zelle, wie dies bezeichnet wird, allerdings nicht etwa so aufzufassen, als ob intra vitam hier ein leerer Raum bestehe, sondern nur, daß hier viel dünnflüssiger Inhalt vorhanden ist. Nur ausnahmsweise in den Bläschen mit etwas niedriger zylindrischem Epithel findet sich mehr eosingefärbter Inhalt, aber stets mit starker Randvakuolisierung.

Ganz selten, in den meisten Schnitten gar nicht, finden sich in der Peripherie im Stroma kleine unregelmäßige Anhäufungen von Lymphozyten. Nur in der Umgebung dieser Herde finden sich in den Läppchen einige Bläschen mit etwas unregelmäßigem, hier und da mehrschichtigem Epithel und in das Lumen desquamierten Zellen. Ganz ausnahmsweise fanden wir einen ausgebildeten Lymphfollikel. Die Gefäße sind im Präparat im ganzen nicht gefüllt, man sieht aber vielfach große Gefäßlumina. Hier und da sind diese intralobulär mit eosingefärbtem Inhalt gefüllt, zu bemerken ist aber, daß dies gerade da ist, wo kein färbbarer Inhalt in den Bläschen sich findet.

3. Hr. Raiz.... Große diffuse Hyperplasie der Thyreoidea mit starken vaskulären Symptomen. Das Präparat zeigt ziemlich groblappige Oberfläche und feste Konsistenz, die Schnittfläche überall gleichmäßig gelappt von grauweißer bis graubraunlicher Farbe mit ziemlich reichlichem, ganz dünnflüssigem Sekret.

Alle Schnitte zeigen dasselbe Bild, das demjenigen von Fall 65 ganz gleich ist, jedoch sind, wie im Fall 49 die papillenartigen Vorsprünge weniger verzweigt, als in Fall 65, infolgedessen die Bläschenlumina größer. Im fernern ist zu bemerken, daß sich weniger von den keulenförmigen Epithelzellen finden, als dort. Ferner finden sich hier, wie in Fall 1, zwischen den hohen großen Zylinderzellen ganz schmale oder auch kleine rundliche Zellen mit länglichem oder rundem kleinem, ganz dunkel gefärbtem Kern. Hier und da sind diese Kerne auch deformiert. Der Bläscheninhalt verhält sich ganz wie dort. Nur ganz selten, in keiner besondern Verteilung finden sich in seltenen Läppchen einige kleinere Bläschen mit unregelmäßig mehrschichtigem polyedrischem Epithel und mit ins Lumen desquamierten gleichen Zellen.

Stellenweise finden sich in der Peripherie kleine frische Blutungen. Diese führen wir auf die etwas stürmische Operation zurück. Diesen Umstand möchten wir hier noch speziell erwähnen, im Hinblick darauf, daß hier sozusagen keine Desquamation zu finden war, zur Widerlegung der ganz unbegründeten Auffassung der Desquamation als Folge der Hantierung der Struma intra operationem.

Ganz vereinzelt kleine Herde, aus kleinen Lymphozyten bestehend, finden sich im Stroma.

4. Hr. Mi. Große ganz diffuse Hyperplasie der ganzen Schilddrüse mit sehr starken vaskulären Symptomen. Groblappige Oberfläche. Das Präparat zeigt sehr derbe Konsistenz. Die Schnittfläche überall ganz gleichmäßig grauweißlich bis graubräunlich, transparent, im Oberhorn stellenweise etwas trüb. Von der Schnittfläche ist eine ziemliche Quantität ganz dünnflüssigen Saftes abzustreifen.

Die Schnitte zeigen überall ganz dasselbe Bild, regelmäßige Läppchenzeichnung. Das Stroma nicht vermehrt, eher spärlich, namentlich intralobulär. Nur im Oberhorn zeigen einige Schnitte, namentlich subkapsulär, einige verkleinerte Läppchen, hier ist das Stroma etwas verbreitert und kernreich. Diese Läppchen zeichnen sich dadurch aus, daß sie fast nur aus kleinen Bläschen bestehen, was sonst nirgends der Fall ist. Die Bläschen sind sehr dicht, die Zellen scheinen hier nicht gut erhalten, etwas unregelmäßig, teilweise gequollen, ebenso die Kerne, die zum Teil sehr klein und dunkel gefärbt sind. Diese Läppchen machen ganz denselben Eindruck, wie die verkleinerten Läppchen, die wir in der Gruppe III a und III b häufig finden. Nur haben wir hier nicht die starke Unregelmäßigkeit, Mehrschichtigkeit und Desquamation des Epithels wie dort. Wir fassen sie aber auch hier als atrophische Läppchen, d. h. in beginnender Atrophie auf. Besonders zu bemerken ist hier noch, daß an der Exstirpation der Drüse eine Ligatur der großen Arteria thyroidea superior gemacht worden ist, welche bedeutenden Effekt hatte. Da sich die verkleinerten Läppchen dem Verlauf des vordern Astes der Arteria superior anschließen, so dürfen wir sie wohl als Folge der Ligatur auffassen (siehe auch Fall 125).

Im übrigen verhalten sich alle Schnitte ganz analog wie Fall 65 mit dem einzigen Unterschied, daß die Papillenbildung nicht ganz so stark ist wie dort, d. h. die ganz verzweigten kammartigen Papillen nicht so häufig sind, dagegen aber etwas mehr kleine Bläschen, färbbarer Inhalt ist in den kleinen Bläschen nirgends vorhanden, in den großen Bläschen verhält sich der Inhalt genau wie in Fall 65.

Hier haben wir nirgends Ansammlungen von Lymphozyten gefunden, es ist dies um so auffälliger, als dieser Kranke im Blutbild eine sehr starke Lymphozytose zeigte.

5. Hr. Glat. . . . Große ganz gleichmäßige diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Das Präparat stammt von einer Sektion eines schweren B a s e d o w falles und wurde uns gütigst vom behandelnden Arzte überlassen. Die Drüse hat lappige Oberfläche; derbe Konsistenz. Beide Seitenlappen gleich groß. Gewicht des einen 75, des andern 74 g. Mittelstück schmal, schmaler, ziemlich langer Processus pyramidalis. Alle Durchschnitte zeigen dasselbe Bild, grauweißliche bis graubräunliche Farbe, regelmäßige Läppchenzeichnung. Von der Schnittfläche ist dünnflüssiges Sekret in mäßiger Menge abzustreifen. Eine Drüsenhälfte, von der aber auch ein kleines Stück mikroskopisch untersucht wird, wird zur chemischen Untersuchung verwandt. In 1 g frischer Drüse wurden 0.11 mg, in der halben Drüse 4.7 mg Jod gefunden.

Die Schnitte zeigen überall dasselbe Bild: regelmäßige Läppchenzeichnung, die Läppchen von normaler Größe. Das Stroma stellenweise intralobulär etwas vermehrt, aber nicht kernreich. Der Bau der Läppchen ist fast überall derselbe und entspricht ganz demjenigen von Fall 1. Auch hier finden sich, aber etwas häufiger als in Fall 1, aber nur auf umschriebene Stellen beschränkt, einige kleinere Bläschen mit unregelmäßig mehrschichtigem Epithel und ins Lumen desquamierten Zellen. Es sind auch ausnahmsweise einige wenige kleinere Läppchen, in denen die Mehrzahl der Bläschen mehr mittelgroß ist und einen unregelmäßig mehrschichtigen Zellbelag darbietet. Diese Partien sind denen, die wir in Gruppe III c antreffen, ganz analog, nur finden sich hier viel weniger Zellen mit ganz kleinen runden Kernen, wie Lymphozytenkerne. Nur in einigen größeren Bläschen, die nicht sehr unregelmäßig sind, findet sich eosin gefärbter Inhalt mit sehr starker Randvakuolisierung, sonst ist überall farbloser Inhalt vorhanden.

Nur in einigen Schnitten sind einige wenige follikelähnliche runde Lymphozytenherde vorhanden.

Ib. 6. Fr. Tar. . . . Mittelgroße, ganz diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea mit starken vaskulären Symptomen. Lappige Oberfläche, feste Konsistenz, graubräunliche Schnittfläche, von der wenig dünnflüssiges Sekret abzustreifen ist.

Größe des exzidierten Lappens 7 auf 5 bis 6 auf 3 bis 4 cm. Das mikroskopische Bild ist demjenigen von Fall 65 am nächsten. Weitaus die Mehrzahl der Bläschen ist von ganz unregelmäßiger Form, nur sind die Bläschen im ganzen weniger groß als in Fall 65. Das Epithel und der Bläscheninhalt verhält sich ganz gleich wie dort. Etwas häufiger als in Fall 65 sind hier herdwise Bläschen mit mehrschichtigem Epithel, hier und da unregelmäßig polyedrisch, meist ist jedoch dieses Epithel mehrschichtig zylindrisch. Hier finden sich, wie überhaupt im ganzen Präparat, häufiger als in den übrigen Fällen dieser Gruppe, schmale spindelförmige oder auch kleine rundliche Zellen zwischen den zylindrischen mit kleinen, dunkelgefärbten Kernen in der Größe von Lymphozytenkernen. Nur selten finden sich ins Lumen desquamierte Zellen von unregelmäßiger Form. Das Stroma ist stellenweise etwas vermehrt; hier finden sich gelapptkernige Leukozyten neben Lymphozyten. Lymphozytenansammlungen in Form von Lymphfollikeln haben wir hier nicht gefunden.

7. Hr. Kry. . . . . Mittelgroße diffuse Vergrößerung der ganzen Schilddrüse mit starken vaskulären Symptomen; druckempfindlich. Der rechte exzidierte Lappen liegt zur Untersuchung vor, er zeigte klinisch eine Länge von 10 und eine maximale Breite von 7 cm, das Präparat hat eine Länge von 8 und eine maximale Breite von 6 cm. Die linke Drüsenhälfte hatte klinisch ein Maß von 7 auf 4 cm. Überall gleichmäßige nicht lappige Oberfläche, feste Konsistenz. Die Schnittfläche hat graubräunliche Oberfläche, gute Transparenz. Es läßt sich von der Schnittfläche ziemlich reichlich dünnflüssiges, absolut nicht klebriges Sekret abstreifen. Alle Schnitte zeigen dasselbe Bild. Regelmäßige Läppcheneinteilung. Das mikroskopische Bild ist demjenigen von Fall 36 ganz analog.

8. Hr. Ka. . . . . Mittelgroße, ganz diffuse Hyperplasie der ganzen Thyreoidea mit starken vaskulären Symptomen. Linker Lappen exzidiert. Seichtlappige Oberfläche, derbe Konsistenz. Schnittfläche graubräunlich. Schnittfläche zeigt überall regelmäßige Läppchenzeichnung, einige ganz wenige bis 1 cm im Durchmesser messende Knoten. Von der Schnittfläche ziemlich spärlich dünnflüssiges Sekret abzustreifen.

Die Knötchen zeigen den Bau von gewöhnlichen Adenomknoten, dichtgelegene kleine rundliche Bläschen mit namentlich gegen das Zentrum zu hyaliner Entartung des Stromas. In der Peripherie dieser Knoten findet sich aber eine relative schmale Schicht von unregelmäßigen Bläschen, die sich genau gleich verhalten, wie diejenigen des diffusen Teils der Struma. Hier sind die Gefäße teilweise prall gefüllt.

Im diffusen Anteil finden sich um die Knoten leicht komprimierte Läppchen. Im übrigen sind die Läppchen zum größten Teil mäßig vergrößert. Das Stroma nirgends vermehrt. Alle Läppchen sind ziemlich gleichmäßig zusammengesetzt aus mittelgroßen und meist größeren

Bläschen und daneben stets auch eine ziemliche Anzahl kleiner Bläschen. Die größeren Bläschen haben alle unregelmäßige Form, mit zahlreichen, ziemlich stark verzweigten Papillen ins Lumen. Hier finden sich stets eine ziemliche Anzahl von kleinen Bläschen, so daß man eine Neubildung von Bläschen annehmen muß, jedoch sind die Bilder, welche auf eine solche mit Sicherheit hindeuten selten. Auch die kleinen rundlichen Bläschen, wie die großen unregelmäßigen, haben überall ein regelmäßig einschichtiges Epithel aus Zylinderzellen bestehend. Diese sind in den großen unregelmäßigen Bläschen sehr hoch und schlank, in den kleineren Bläschen auch sehr hoch, aber breiter. Das Protoplasma eosingefärbt, an der Basis dunkler, als an der Peripherie, an den Papillen schöne keulenförmige Zellen. Das Protoplasma gegen das Lumen zu aufgeheilt, die Zellmembran gegen das Lumen zu konvex vorgewölbt. Die Kerne sozusagen überall rund oder oval, basal bläschenförmig, von drei- bis vierfacher Größe eines Lymphozytenkerns, selten etwas größere. Ganz ausnahmsweise nur finden sich kleine runde oder spindelförmige starke gefärbte Kerne.

In vielen Bläschen, jedoch nicht in der Mehrzahl, ist zentral eosin färbbarer Inhalt vorhanden, mit starker Randvakuolisierung, nur selten ist dies in den kleinen Bläschen der Fall. Sonst überall farbloser Inhalt.

Unregelmäßige Epithelwucherung und Desquamation von Zellen haben wir in diesem Präparat keine gefunden.

Interstitiell ganz wenige, kleine rundliche Lymphozytenhaufen.

Präparat 36 a stammt von demselben Patienten und wurde gewonnen durch eine Resektion der zweiten Schilddrüsenhälfte. Patient, der 3 Jahre nach der Exzision der linken Struma ganz wohl und vollkommen arbeitsfähig war, bekam infolge eines sehr starken Nervenchoks ein Rezidiv, das seit einem Jahre allmählich zunahm, jedoch nicht den Grad der früheren Krankheit erreichte. Starke vaskuläre Symptome der Struma. Im Präparat sind einige Kolloidperlen vorhanden. Die klinischen Größenmaße übersteigen die damaligen des linken Lappens. Am Präparat, das nur das rechte Unterhorn darstellt, sind vergleichende Maße wertlos. Gegenüber dem ersten Präparat, dessen Schnitte mit den neuen genau verglichen werden, fällt erstens auf, daß mehr kompaktes zentrales Kolloid vorhanden ist, als im ersten Präparat. Immerhin ist nur eine Minderzahl von Bläschen mit zentral färbbarem Inhalt vorhanden. Sehr starke Vakuolisierung. Die Mehrzahl der Bläschen zeigt wie im ersten Präparat einschichtig regelmäßiges Zylinderepithel, die Zellen aber im ganzen nicht so hoch. Auch hier zahlreiche Papillen.

Neben den Bläschen mit regelmäßig einschichtigem Epithel finden sich Bläschen und Bläschengruppen, in denen das Zylinderepithel mehrschichtig wird und unregelmäßig und die zentralen Zellen ins Lumen desquamieren, so auch die Kerne ihre Größe und Beschaffenheit ändern, wie in Gruppe III.

Auch hier, wie im ersten Präparat, wenige perivaskuläre unregelmäßige Lymphozytenherde. In diesem Präparat keine Adenomknötchen, einige Kolloidperlen.

Das Präparat illustriert den graduellen klinischen Unterschied zum Präparat 36. Das Auftreten mehrschichtig unregelmäßigen Epithels bei längerer Dauer der Krankheit als bei Präp. 36, schließlich das offenbare Bestehen einer diffusen Kolloidhypertrophie des nicht exzidierten Lappens vor dem Basedowrezidiv.

1c. 9. Hr. Spi. .... Mittelgroße diffuse Hyperplasie der ganzen Thyreoidea. Der rechte Lappen liegt zur Untersuchung vor, der linke Lappen erscheint klinisch kleiner und zeigt weniger vaskuläre Symptome. Der rechte Lappen zeigt vollständig gleichmäßigen lappigen Bau von ziemlich fester Konsistenz. Schnittfläche gleichmäßig graubräunlich bis graurötlich, Transparenz gut. Von der Schnittfläche ziemlich reichlich dünnflüssiges Sekret abzustreifen. Überall normale Läppchenzeichnung, Läppchen eher etwas vergrößert. Stroma nicht vermehrt. Alle Schnitte zeigen das gleiche Bild. In weitaus der Mehrzahl der Läppchen sind eine größere oder kleinere Anzahl größerer und großer Bläschen vorhanden. Von diesen haben nur ganz wenige regelmäßige Form, die Mehrzahl ist von unregelmäßiger Form mit zahlreichen papillenartigen Vorwölbungen des Epithels

gegen das Lumen zu. Jedoch sind diese Papillen nicht so verästelt, wie z. B. in Fall 65 und füllen das Lumen nicht so aus. Sie bilden mehr ein Zwischenstadium zwischen denen der Gruppe Id und Ia, und man sieht zahlreiche Übergänge von kleinen einfachen in größere verzweigte Papillen. In der Nachbasschaft der großen Bläschen finden wir, wie in den gewöhnlichen diffusen Kolloidstrumen zahlreiche Gruppen kleinerer Bläschen, die sich eng an die Wand der großen Bläschen anschließen, die wir ohne weiteres als neugebildete Bläschen ansehen können, jedoch finden wir keine sichern Bilder von in Bildung begriffenen Bläschen. Die mittelgroßen bis kleinen Bläschen haben meist regelmäßiger ovale bis runde Form. Das Epithel ist hier etwas niedriger zylindrisch, als in den großen Bläschen und ist in den kleinern Bläschen in allen Dimensionen groß, also großkubisch. In den großen Bläschen haben wir überall ganz hohes Zylinderepithel, die Zellen sehr dicht gelegen, an den meist einfachen, nicht verzweigten Papillen; der Epithelbelag büschelförmig gegen das Lumen vorragend. Das Protoplasma im großen Ganzen eosingefärbt, gegen das Lumen zu heller, aber nicht ganz aufgehellte. Die Kerne sind überall von mittlerer Größe bis etwas größer, meist schön rund, bläschenförmig, mäßig chromatinreich, überall basal gelegen. In den sehr hohen Zylinderzellen, die sehr dicht liegen, sind die Kerne oval in der Längsrichtung der Zellen gelegen, hier finden sich hier und da, aber sehr selten, ganz schmale, etwas deformierte oder auch kleine runde, stark gefärbte Kerne.

Eine überwiegende Anzahl der größeren und großen Bläschen enthält schwach bis etwas stärker eosingefärbten Inhalt, der schwachgefärbte füllt das Lumen ganz aus, bei dem etwas stärker gefärbten finden sich starke Randvakuolen. In den kleinern Bläschen ist die überwiegende Anzahl mit farblosem Inhalt, die kleinere Anzahl mit schwach eosingefärbtem Inhalt. Ausnahmsweise findet sich ein intensiv hier und da hämatoxylingefärbter zentraler Kern. An umschriebenen Stellen in den größeren Läppchen findet sich ausnahmsweise eine Anzahl größerer und großer Bläschen, die regelmäßiger Form haben und deren Epithelbelag nur teilweise zylindrisch ist, im übrigen kubisch, sogar etwas abgeplattet, hier ist der Bläscheninhalt etwas dunkler eosingefärbt, jedoch nirgends sehr stark, gegen die Zylinderzellen zu ist er stets heller. Hier sind keine papillenartigen Einbuchtungen des Epithels vorhanden, nur ganz ausnahmsweise sind hier Reste von Zwischenwänden zweier Bläschen vorhanden, an denen aber sich größere, meist schon zylindrische Zellen finden, jedoch sind die Zellen am freien Ende etwas unregelmäßig und nicht so hoch. Nur an ganz umschriebenen Stellen finden sich ausnahmsweise einige kleinere und mittelgroße Bläschen in der Nähe größerer Septen, die wenigstens an einem Teil des Epithelbelags mehrschichtig unregelmäßiges polyedrisches Epithel aufweisen, mit gleichen, ins Lumen desquamierten Zellen, die Kerne sind hier etwas kleiner, als sonst. Hier finden sich im Stroma vereinzelte unregelmäßige Lymphozytenansammlungen perivaskulär, ebenso finden sich hier einige gelapptkernige Leukozyten. Ausgebildete Lymphfollikel sind nicht vorhanden.

10. Frl. Jg. . . . Mittelgroße, ganz diffuse Hyperplasie. Ein Seitenlappen wiegt 68 g. Starke vaskuläre Symptome. Derbe Konsistenz, lappige Oberfläche, Drüse druckempfindlich.

Schnittfläche transparent, graubräunlich, im Oberhorn mehr graurötlich. Einige Kolloidperlen. Von der Schnittfläche viel dünnflüssiges, nicht klebriges Sekret abzustreifen. Makroskopisch das Bild der diffusen Kolloidstruma.

Regelmäßiger Läppchenbau überall. Läppchen ziemlich groß. Stroma nicht vermehrt. Das Bild ist fast überall ganz dasselbe. Fast in allen Läppchen sehr dicht beieinanderliegende Bläschen, mittelgroß und groß. Meist von unregelmäßiger Form. An einigen Stellen ist das typische Bild der diffusen Kolloidstruma in der Anordnung zu erkennen, indem auf dem Schnitt in ein großes Bläschen eine Gruppe kleinerer Bläschen hineinragt, ferner finden sich häufige leistenförmige Papillen in den großen Bläschen, die jedoch hier überall, auch am freien Ende, mit hohen Zylinderzellen bekleidet sind. Nur in einigen kleinen Läppchen finden sich Gruppen von kleinen runden Bläschen.

Weitaus die Mehrzahl der Bläschen enthält färbbaren Inhalt, namentlich die großen und mittelgroßen; die kleinen enthalten meist keinen färbbaren Inhalt. Die Färbbarkeit ist eine ver-

schiedene, es finden sich Bläschen, namentlich große, in denen der Inhalt ziemlich stark färbbar ist und an der Peripherie eine breite farblose Zone aufweist, in der die Flüssigkeit zu einem Faser-netz erstarrt ist und große längliche regelmäßige Vakuolen bildet. Oft ist der zentrale Inhalt stark gefärbt und zeigt einen schön gezähnten Rand gegen die farblose Zone zu. In den übrigen Bläschen ist der Inhalt mehr diffus aber nur wenig mit Eosin und van Gieson färbbar, hier keine Randvakuolisierung. Das Epithel ist überall gleich, regelmäßig, einschichtig, zylindrisch. Am höchsten in den großen Bläschen an den Papillen; etwas niedriger zylindrisch in den kleinen Bläschen, hier aber auch in der Breite vergrößert. Nirgends abgeplattetes Epithel. Die Kerne fast überall mittelgroß, rund, basal gelegen. Lymphozytenherde oder Lymphfollikel mit Keimzentren nicht vorhanden.

11. Hr. Re. . . . . Geringe, diffuse Hypertrophie der Schilddrüse. Ein Seitenlappen 27 g. Ziemlich starke vaskuläre Symptome. Oberfläche kleinlappig, Konsistenz ziemlich derb. Schnittfläche zeigt ein ganz gleichmäßiges Bild. Farbe graubräunlich, im Vorderhorn etwas dunkler, im Unterhorn stellenweise weißliche trübe Stellen, im übrigen die Transparenz gut. Von der Schnittfläche ist wenig, aber ziemlich klebriges Sekret abzustreifen. Regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen eher etwas vergrößert. Stroma nicht vermehrt. In allen Läppchen Bläschen von verschiedener Größe, kleine, mittelgroße und auch etwas größere Bläschen. Die letzteren sind von unregelmäßiger Form, in der Mehrzahl mit stark färbbarem, ziemlich konzentriertem Inhalt, in der Peripherie sehr starke Vakuolisierung. Die meisten mittelgroßen und kleinen Bläschen sind mit wenig färbbarem dünnem Inhalt angefüllt.

Das Epithel ist überall regelmäßig einschichtig hochzylindrisch. Am höchsten in den großen Bläschen.

Im Stroma und vielfach intralobulär rundliche Lymphozytenherde und Lymphfollikel mit schönen Keimzentren.

12. Fr. v. R. . . . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse mit starken vaskulären Symptomen. Lappige Oberfläche, ziemlich feste Konsistenz. Der Durchschnitt gleichmäßig graubräunlich, transparent; von der Schnittfläche reichlich dünnflüssiges Sekret abzustreifen. Überall regelmäßige Läppchenzeichnung. Einige vereinzelt kleine Knötchen bis zum Durchmesser von  $\frac{1}{2}$  cm im Gewebe zerstreut. Diese Knoten haben eine ganz dünne bindegewebige Kapsel. Sie sind alle gleich gebaut: bestehen aus dicht gelegenen kleinen und sehr kleinen runden Bläschen mit kubischem Epithel, nur ausnahmsweise mit einem mehr hämatoxylingefärbten kompakten Kolloidkern im Lumen. Die Knoten zeigen gegenüber gewöhnlichen Adenomen keine Besonderheiten, nur daß hier und da unter der Kapsel des Knotens sich im Gewebe rundliche und unregelmäßige Lymphozytenherde finden, in deren Nachbarschaft die Bläschen mehrschichtiges Epithel zeigen, d. h. das Bläschenlumen ganz von Zellen angefüllt ist.

Die diffusen, weitaus überwiegenden Partien der Struma zeigen alle denselben Bau. Regelmäßige Läppcheneinteilung, die Läppchen zum Teil etwas, aber wenig vergrößert. Sie sind zusammengesetzt aus kleinen und mittelgroßen, nur selten größeren Bläschen. Das Stroma ist nicht vermehrt. Die Mehrzahl der mittelgroßen und alle größeren Bläschen haben unregelmäßige Form mit zahlreichen, meist einfachen Papillen. Das Epithel ist überall sehr hochzylindrisch, sehr dicht gelegen, an den Papillen schöne Büschelform, jedoch selten schöne Keulenform der Zellen.

Das Protoplasma im ganzen eosingefärbt, gegen das Lumen zu wenig heller, fast überall feingekörnt. Die Kerne basal mittelgroß, öfters etwas kleiner, bläschenförmig, ziemlich chromatinreich. In den größeren Bläschen im hohen Zylinderepithel unregelmäßig verteilt, schmale Zellen in wechselnder Zahl mit langem, dünnem, sehr chromatinreichem Kern, der senkrecht zum Zelleib steht. Weitaus die Mehrzahl dieser Bläschen hat farblosen Inhalt oder nur teilweise gefärbt. Hier und da findet sich in den größeren Bläschen einseitig eosingefärbter Inhalt, der wandständig ist, und zwar gegen die Seite, wo keine Papillen sich finden.

Die unter mittelgroßen und kleinen Bläschen, die zahlreich sind, haben ovale oder runde Form. Das Epithel ist hier sehr groß, schwach eosingefärbtes Protoplasma, öfters helles, die

Kerne über mittelgroß, bläschenförmig, rund, wenig chromatinhaltig. Meist ist hier farbloser Inhalt, nur ganz ausnahmsweise eine zentrale, dunkeleosin- oder auch hämatoxylingefärbte Scholle.

Hier und da, aber selten, finden sich wie in Fall 68 einige Bläschen mit etwas niedrigerem Epithel, allerdings fast nie in ganzer Zirkumferenz, hier haben wir auch sichere falsche Papillen gefunden, an denen jedoch das Epithel schön kubisch oder auch höher ist, das freie Ende jedoch scharf abschneidend. Hier findet sich hier und da eosingefärbter Inhalt, der aber niemals das Lumen ganz ausfüllt.

Ganz ausnahmsweise findet sich in ganz wenigen Bläschen mehrschichtiges Epithel und ins Lumen desquamierte Epithelzellen. In einigen kleinern Bläschen unregelmäßig kubisch bis polyedrisches Epithel, in einigen größern Bläschen, aber nirgends in der ganzen Zirkumferenz mehrschichtiges hohes, schmales Zylinderepithel.

Im Stroma nur stellenweise kleine rundliche Lymphozytenansammlungen. An einer Stelle eine Gruppe von Bläschen mit großen kubischen Zellen, deren Protoplasma kompakt, gleichmäßig intensiv rot gefärbt ist, mit sehr großen bläschenförmigen Kernen. Zellen, wie wir sie in einigen Fällen von Gruppe III gefunden haben, die große Ähnlichkeit mit Hypophysenzellen haben.

In diesem Präparat fanden wir die größern Gefäße im Stroma stark erweitert. Sehr auffällig viele Lymphozyten in den Gefäßlumina. Einige dieser erweiterten Gefäße zeigen einen homogenen helleosingefärbten Inhalt, der dem Kolloid sehr ähnlich sieht.

13. Frau Bag. . . . . Große, ganz diffuse Hypertrophie. Ein Seitenlappen 10 auf 6 auf  $3\frac{1}{2}$  cm. Starke vaskuläre Erscheinungen. Konsistenz derb, wenig elastisch. Oberfläche lappig, Sekundärlappen teilweise verstrichen. Schnittfläche graurot, im Oberhorn etwas dunkler; wenig, ziemlich flüssiges Sekret abzustreifen. Mäßige Transparenz. Schöne Läppchenzeichnung. Läppchen wenig vergrößert. Stroma nicht vermehrt. Die Bläschen sind durchwegs klein oder groß, sozusagen keine mittelgroßen Bläschen. In einigen Läppchen nur kleine, dicht beieinanderliegende Bläschen. Bläschen hier meist von runder Form. In der Mehrzahl der Läppchen neben kleinen auch große Bläschen. Diese sind meist von unregelmäßiger Form, vielfach schön sternförmig oder schlauchförmig.

In weitaus der Mehrzahl der Bläschen findet sich im Zentrum ziemlich kompakter, stark färbbarer Bläscheninhalt. Gegen die Peripherie zu ist aber immer eine breite, helle, kaum oder nicht färbbare Zone vorhanden, mit sehr starker Vakuolisierung, d. h. es ist ein wabiges Faseretz hier meist sichtbar. Auch im kompakten zentralen Kolloid ist vielfach eine wabige Netzstruktur sichtbar, oft zeigt das Kolloid Spalten. Wenige, namentlich kleine Bläschen, zeigen keinen färbbaren Inhalt. Das Epithel ist sozusagen überall regelmäßig einschichtig hoch bis sehr hochzylindrisch. Das Epithel vielfach gefältelt, in den großen Bläschen, hier viele sehr schöne kolbenförmige Papillen.

Nur an ganz wenigen Stellen sind Bläschen, in denen das Epithel unregelmäßig mehrschichtig und ins Lumen desquamiert ist. Im Stroma an vereinzelt Stellen kleine Herde von Lymphozyten. Keine Lymphfollikel mit Keimzentren.

14. Hr. Gins. . . . . Große diffuse Hypertrophie. Ein Seitenlappen 9 auf 9 auf  $3\frac{1}{2}$  cm. Oberfläche lappig. Konsistenz derb elastisch. Schnittfläche bräunlichrot. Transparenz sehr gut. Reichlich, nicht sehr klebriges Sekret abzustreifen.

Die Abgrenzung der Läppchen etwas undeutlich. Stroma nicht vermehrt. Die Bläschen liegen überall ganz dicht beieinander. Überall von mittlerer Größe oder groß, seltener kleine Bläschen. Bläschen im ganzen von regelmäßiger, runder oder ovaler Form, hier und da Gruppen von unregelmäßig geformten Bläschen. Hier und da Papillen, z. T. sehr groß in großen Bläschen. Epithel sozusagen überall regelmäßig einschichtig niedrig bis hochzylindrisch. In vereinzelt Bläschen kubisch und ganz selten abgeplattet. Die großen und mittelgroßen Bläschen zum größten Teil mit stark färbbarem Inhalt angefüllt, aber überall, mit Ausnahme der wenigen Bläschen

mit abgeplattetem Epithel, mit starker Randvakuolisierung. Seltener weniger färbbarer Bläscheninhalt.

Nur ganz selten das Epithel mehrschichtig und ins Lumen desquamierende Zellen. Im Stroma ganz kleine Herde von Lymphozyten von unregelmäßiger Form. Nirgends schön ausgebildete Lymphfollikel mit Keimzentren.

15. Frau R. . . Große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse mit starken vaskulären Symptomen. Beide Seitenlappen gleich groß, 10 auf 8 bis 9 auf 3 bis 4 cm, Isthmus 3 cm breit und 6 cm hoch. Patientin wird einen Monat vor der Exzision des rechten Lappens behandelt. Dreimal während dieser Zeit bekommt die Patientin an 2 Tagen 0.2 Kal. jodat., jedesmal findet daraufhin eine meßbare Abnahme der ganzen Drüse statt und eine wesentliche Abnahme der vaskulären Symptome. Patientin bekommt daneben Natr. phosphoric. und macht Ruhe- und Luftkur. Es erfolgt bedeutende Besserung des Allgemeinbefindens und auch Besserung der Symptome: Exophthalmus, Tremor, Verdauungsstörungen. Struma hat festere Konsistenz, d. h. die oberflächliche elastische Konsistenz ist mit dem Zurückgehen der vaskulären Symptome zurückgegangen.

Gewicht des exziierten rechten Drüsenlappens 112 g; Jodgehalt auf 1 g frische Drüse 0.075 mg; Jodgehalt des gesamten Lappens 8.44 mg. Die Drüse zeigt seichtlappige Oberfläche, feste Konsistenz. Schnittfläche ganz regelmäßig gelappt, transparent, graurötlich bis braunrötlich, ziemlich viel, wenig klebriges Sekret abzustreifen.

Alle Schnitte zeigen regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen meist nicht vergrößert. Die Läppchen bestehen aus verschieden großen Bläschen. Mehr im Zentrum derselben sind mittelgroße bis größere, meist unregelmäßige bis ganz unregelmäßige Bläschen. Gegen die Peripherie mehr kleine Bläschen rund oder oval. Die größeren Bläschen weisen zahlreiche Papillen auf, diese sind zum geringen Teil auf Reste von Bläschensepten zurückzuführen, zum weitaus größeren Teil als Vorwölbungen des Epithels ins Follikellumen aufzufassen. Das Epithel ist sozusagen überall ein ganz regelmäßig einschichtiges hochzylindrisches, die Zellen sehr dicht gelegen, an den Papillen büschelförmig, alle mit basalem in weitaus der Mehrzahl bläschenförmigem Kern. Hier und da zwischen diesen Zellen dünne spindelförmige Zellen oder auch kleine mit kleinen dunkelgefärbten Kernen. Selten sind größere rundliche oder ovale Bläschen vorhanden, in denen der Zellbelag etwas weniger hochzylindrisch ist, die keine Papillen zeigen. In diesen Bläschen ist ziemlich dunkel eosingefärbter Inhalt vorhanden, kompakt mit starker Randvakuolisierung.

Das Präparat stammt von derselben Patientin wie Nr. 64 und wurde 7 Monate später durch Resektion gewonnen. Es besteht aus dem Isthmus und dem linken Unterhorn. Die Patientin war durch die erste Operation ganz bedeutend gebessert, jedoch nicht geheilt, die starken vaskulären Symptome an der restierenden Drüse und eine durch Anstrengung eingetretene deutliche Verschlimmerung indizierten die zweite Operation.

Die Schnitte dieses Präparates zeigen alle dieselben Bilder, regelmäßige Läppchenzeichnung. Teilweise sind die Läppchen verkleinert. Das Stroma ist nicht vermehrt, eher spärlich, wie im ersten Präparat. Die Läppchen sind zusammengesetzt aus dichtliegenden Bläschen, von denen die Mehrzahl mittelgroß bis größer ist, von ganz unregelmäßiger Form, selten, aber doch in jedem Läppchen findet sich eine Anzahl kleinerer und kleiner Bläschen. Das mikroskopische Bild ist demjenigen von Fall 65 vollständig identisch. Im ganzen sind nur etwas weniger stark verzweigte Papillen vorhanden und sind die Bläschen mit zentralem eosingefärbtem Inhalt und sehr starker Randvakuolisierung relativ etwas häufiger, jedoch immerhin im ganzen vereinzelt. Unter der Kapsel sind in einigen Läppchen einige mittelgroße ovale Bläschen mit etwas niedrigerem Epithel und eosingefärbtem Inhalt mit ziemlich starker Randvakuolisierung. Unter der Kapsel seltene, mehr streifenförmige Ansammlungen von Lymphozyten, nirgends Lymphfollikel.

Auch in den unregelmäßigen Bläschen ist, teilweise aber schwächer, eosinfärbbarer Inhalt vorhanden, ebenso in den kleinen Bläschen. Jedoch sind in jedem Läppchen auch eine größere Anzahl unregelmäßige Bläschen und einige kleine, die farblosen Inhalt enthalten.

Ganz selten und an umschriebenen Stellen in einigen Läppchen ist mehrschichtiges unregelmäßiges Epithel vorhanden mit ins Lumen desquamierten Epithelzellen. Lymphozytenanhäufungen oder Lymphfollikel haben wir in diesem Präparat keine gefunden.

16. Frau Bo... Große diffuse Vergrößerung der ganzen Thyreoidea. Der zur Untersuchung vorliegende rechte Strumalappen mißt 9 auf 7 auf  $5\frac{1}{2}$  cm. Oberfläche seichtlappig, durchscheinend graugelb. Konsistent sehr fest bis hart. Schnittfläche transparent von blaß graugelblicher Farbe, ziemlich viel dickflüssiges, aber nur wenig klebriges Sekret abzustreifen.

Überall regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen in der Mehrzahl ziemlich groß. Das Stroma nirgends vermehrt. Die Läppchen sind alle ziemlich gleichmäßig zusammengesetzt, aus in der Mehrzahl mittelgroßen Bläschen, daneben viele größere, nur selten kleine Bläschen. Ein großer Teil dieser Bläschen hat etwas unregelmäßige Form, insofern als papillenartige Vorsprünge ins Lumen sich sehr zahlreich finden. Dieselben sind zum Teil als Reste von Zwischenwänden zweier Bläschen sicher zu erkennen, zum Teil sind die Papillen nur klein, wie in Gruppe I a. Nur in wenigen Bläschen findet sich kubisches oder etwas abgeplattetes Epithel, sonst überall erhöhtes bis hochzylindrisches Epithel nicht überall ganz regelmäßig, jedoch nur ganz ausnahmsweise in einigen Läppchen findet sich mehrschichtig unregelmäßiger Zellbelag und auch einige desquamierte Epithelzellen. Die Zylinderzellen sind ziemlich schmal, das Ende gegen das Lumen etwas breiter. Das Protoplasma fast überall fein gekörnt eosingefärbt, gegen das Lumen zu nur selten farblos. Die Kerne basal rundlich mit ziemlich dichtem Chromatinnetz. Die Zellen des unregelmäßig mehrschichtigen Belags sind nicht besonders groß, in der Mehrzahl mit fein gekörntem, gut gefärbtem Protoplasma und mittelgroßen bläschenförmigen Kernen, seltener kleine stark chromatinhaltige Kerne. Sozusagen alle Bläschen zeigen gefärbten Inhalt; in den Bläschen mit cubischem und niedrigem Epithel ist der Inhalt sehr kompakt öfters und meist zentral hämatoxylin gefärbt. In den fibrösen Bläschen dunkleosin bis heller gefärbter Inhalt, der namentlich wo Papillen sind, starke Randvakuolisierung zeigt.

Im Stroma und in der Peripherie einiger Läppchen ziemlich große rundliche Lymphozytenherde und auch Lymphfollikel mit Keimzentren.

17. Frä. Tr..... Ziemlich große diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea mit ziemlich starken vaskulären Symptomen. Lappige Oberfläche, ziemlich feste Konsistenz. Schnittfläche graurötlich, ziemlich viel, zum Teil leicht klebriges Sekret abzustreifen. Alle Schnitte zeigen dasselbe Bild. Regelmäßige Läppcheneinteilung. Die Mehrzahl der Läppchen ist vergrößert. Das Stroma ist nirgends vermehrt. Die Läppchen setzen sich aus verschieden großen Bläschen zusammen, die aber in der Mehrzahl mittelgroß und darüber sind, es finden sich auch in vielen Läppchen einige sehr große Bläschen. Diese letzteren verhalten sich meist wie Bläschen in gewöhnlichen diffusen Kolloidstrumen. Das Epithel ist niedrig, teilweise, allerdings selten, abgeplattet, der Inhalt ist kompakt, ziemlich stark eosingefärbt und füllt das Lumen ganz aus. Nur ganz ausnahmsweise finden wir hier falsche Papillen, Reste von Zwischenwänden, mit abgeplattetem Epithel. In der Nachbarschaft dieser großen Bläschen finden sich auch kleine Bläschen mit kubischem oder abgeplattetem Epithel, deren Lumen mit kompaktem, eosingefärbtem Inhalt gefüllt ist. Alle übrigen mittelgroßen und größeren Bläschen zeigen unregelmäßige Form, insofern als sehr zahlreiche, meist kleine, teilweise auch größere papillenartige Vorwölbungen des Epithels gegen das Lumen zu sich finden. Im Schnitt sehr oft wie eine ganz regelmäßige Faltung des Epithelbelags aussehend. Hier ist das Epithel durchweg, hochzylindrisch, meist mit eosingefärbtem feingekörntem Protoplasma und basalen, meist runden bläschenförmigen, ziemlich chromatinreichen Kernen. Auch diese Bläschen zeigen teilweise eosingefärbten Inhalt, der aber am Rande sehr starke Vakuolisierung zeigt, teilweise ist farbloser Inhalt vorhanden. In der Nachbarschaft dieser Bläschen sind nur wenige kleinere Bläschen mit hohem und breitem Epithel vorhanden, mit etwas größeren bläschenförmigen, wenig chromatinreichen Kernen; diese Bläschen zeigen farblosen Inhalt oder ein zartes Fasernetz. Im ganzen sind die kleinen Bläschen selten. Nur in ganz wenigen Bläschen findet sich ein mehrschichtiger Zellbelag unregelmäßiger Zellen und einige ins Lumen desquamierte Zellen.

Im Stroma finden sich eine ziemliche Anzahl kleiner runder Lymphozytenherde; selten etwas größere mit Keimzentren.

18. Hr. Ri. . . . Der Patient wurde wegen Basedow'scher Krankheit 5 Monate zuvor auswärts auf der rechten Seite partiell strumektomiert, worauf eine deutliche, aber nicht andauernde Besserung eintrat. Das zur Untersuchung vorliegende Drüsenstück ist der resezierte obere Anteil der linken Struma. Es handelt sich um eine diffuse bedeutende Hypertrophie.

Das Präparat hat feste Konsistenz, die Schnittfläche zeigt überall regelmäßige Lappchenzeichnung. Von der graubräunlich bis graurötlichen Schnittfläche ist ziemlich reichlich dünnflüssiges Sekret abzustreifen. Die Schnitte zeigen alle dasselbe Bild. Das Stroma ist nicht vermehrt, es tritt im Gegenteil sehr wenig hervor, intralobulär sind meist nur Gefäße zu sehen. Die meisten Lappchen sind etwas vergrößert, sie setzen sich zusammen aus einerseits mittelgroßen und größern Bläschen, andererseits aus kleinen Bläschen. Es gibt Lappchen, die nur die einen, und andere, die nur die andern Bläschen enthalten, in weitaus der Mehrzahl der Lappchen sind beide Bläschenarten vorhanden. Die mittelgroßen und größern Bläschen sind zum großen Teil von unregelmäßiger Form mit zahlreichen, meist einfachen, hier und da auch verzweigten Papillen. Überall sehr hohes großes Zylinderepithel, regelmäßig einschichtig mit ziemlich stark gefärbtem Protoplasma. Die Kerne sind mittelgroß oder etwas kleiner, ziemlich chromatinreich. Die kleinern Bläschen sind von runder oder ovaler Form, die Zellen groß, hoch und breit, das Protoplasma hell eosinrot, meist fein gekörnt; die Kerne mittelgroß und etwas darüber, bläschenförmig etwas weniger chromatinhaltig, als die Kerne der größern Bläschen. In den größern Bläschen ist fast durchweg ganz schwach gefärbter Inhalt vorhanden, die kleinen Bläschen haben entweder farblosen Inhalt oder aber eine ziemlich stark gefärbte kompakte zentrale Scholle und darum herum farblosen Inhalt.

In ziemlich vielen Lappchen finden sich Gruppen von größern Bläschen, die regelmäßiger Form haben, deren Epithel wenigstens an einem Teil der Peripherie nicht so hochzylindrisch ist. Hier finden wir relativ häufig falsche Papillen, die zum Teil noch gut als solche zu erkennen sind, ferner schöne Übergänge von diesen Septaresten mit niedrigem Epithel bis zu Papillen mit hohem Epithel, das am freien Ende am meisten wuchert und schließlich am höchsten wird. Diese Bläschen zeigen durchweg etwas stärker gefärbten Inhalt, jedoch ist derselbe nirgends sehr kompakt.

Stellenweise finden wir kleine Gruppen von namentlich kleinen Bläschen, die mehrschichtiges unregelmäßiges Epithel aufweisen und wo im Lumen zahlreiche desquamierte, meist gut erhaltene Zellen sich zeigen, selten finden sich ganz kleine runde Zellen mit kleinen, stark gefärbten Kernen. In der Nachbarschaft dieser Bläschen sind die Stromabalken zum Teil etwas verbreitert, das Bindegewebe ziemlich kernreich mit ziemlich starker unregelmäßiger perivaskulärer Infiltration von Lymphozyten und auch gelapptkernigen Leukozyten. Im übrigen Gewebe finden sich nur ganz ausnahmsweise rundliche kleine Herde von Lymphozyten.

19. Fr. Ze. . . . . Große diffuse Hypertrophie aller Teile der Schilddrüse, starke vaskuläre Symptome. Oberfläche groblappig, Konsistenz sehr derb.

Schnittfläche zeigt überall ganz dasselbe Bild, hellgraubräunliche Farbe. Von der Schnittfläche ziemlich reichlich dünne, nicht klebrige Flüssigkeit abzustreifen. Regelmäßige Lappchenzeichnung. Die Lappchen etwas vergrößert. Das Stroma nicht vermehrt. Die Bläschen liegen überall sehr dicht beieinander. Die Mehrzahl der Bläschen ist klein bis mittelgroß, daneben auch größere Bläschen. Weitaus die Mehrzahl der großen und mittelgroßen Bläschen zeigen ganz unregelmäßige Form mit zahlreichen Papillen. Einige Papillen sind deutlich als Reste von Zwischenwänden von Follikeln zu erkennen. Die kleinen Bläschen sind rundlich oder oval enthalten meist ziemlich gut färbbaren Inhalt. Das Epithel sozusagen überall regelmäßig, einschichtig, groß in beiden Dimensionen, also groß kubisch oder niedrig zylindrisch. In der Peripherie der Bläschenlumina große Vakuolen im Inhalt. Die mittelgroßen und großen Bläschen enthalten meist färbbaren Inhalt. In der Peripherie sehr starke Vakuolenbildung. Das Epithel hier überall ein-

schichtig, regelmäßig, hochzylindrisch. Protoplasma hell. Die Kerne basal, überall ziemlich groß, bläschenförmig rundlich, gut chromatinhaltig. Nur an ganz wenigen Stellen und in ganz wenigen Bläschen findet sich unregelmäßiges, mehrschichtiges, großes Epithel und desquamierte Zellen im Lumen der Bläschen.

Im Stroma ganz spärliche kleine Lymphozytenherde, keine schönen Lymphfollikel.

20. Fr. St. .... Mittelgroße bis große diffuse Hyperplasie der Thyreoidea mit starken vaskulären Symptomen. Das Präparat ist makro- und mikroskopisch demjenigen von Fall 61 fast vollständig analog. Nur ist dies eine etwas größere Drüse, dementsprechend finden wir etwas mehr größere Läppchen und auch größere Bläschen, dies ist auch der Fall in den Partien, wo sich einige größere Bläschen mit etwas niedrigerem Epithel und hier und da falschen Papillen finden, dementsprechend auch mehrfärbarer Bläscheninhalt. In diesem Präparat finden sich mehr rundliche Lymphozytenansammlungen, und zwar meist ziemlich groß und vielfach mit Keimzentren. Von den Partien mit großen homogenen Zellen mit sehr großen Kernen haben wir hier keine gefunden. Im übrigen vollständige Analogie beider Fälle. Auch hier die größeren Gefäße im Stroma stark erweitert und teilweise gefüllt mit ziemlich homogenem eosingefärbtem Inhalt. Der Fall ist dadurch bemerkenswert, daß das Präparat durch eine zweite Operation gewonnen ist: Resektion der untern Hälfte der linken Schilddrüse. Die rechte Drüse wurde ein Jahr zuvor wegen B a s e d o w exstirpiert. Die Patientin ist ganz bedeutend gebessert, aber nicht geheilt.

21. Fr. Vo. .... Mittelgroße diffuse Hyperplasie der Schilddrüse, deutliche vaskuläre Symptome. Gelappte Oberfläche. Ziemlich feste Konsistenz. Regelmäßige gelappte Schnittfläche, graurötlich, ziemlich viel ziemlich flüssiges Sekret abzustreifen.

Normale Läppchenzeichnung überall. Nur wenige Läppchen etwas vergrößert. Stroma nicht vermehrt. Die Läppchen bestehen ganz regelmäßig und gleichmäßig aus in der Mehrzahl kleinen, in der Minderzahl mittelgroßen Bläschen, nur ganz wenige größere Bläschen. Die Form der Bläschen ist weitaus am häufigsten rund oder oval, hingegen finden wir in fast jedem Läppchen eine kleine oder größere Anzahl unregelmäßiger Bläschen mit Papillenbildung, mit verzweigtem Lumen, wie kollabiert.

Das Epithel ist durchweg ganz regelmäßig einschichtig, nur in ganz vereinzelt Bläschen findet sich unregelmäßiger Epithelbelag und ins Lumen desquamierte Zellen. Nur in den ganz wenigen großen Bläschen findet sich kubisches Epithel, auch hier und da abgeplattet. Die Lumina sind hier mit ziemlich dunkel eosingefärbtem Inhalt ausgefüllt, dieser zeigt keine starke Randvakuolisierung.

Im übrigen ist das Epithel überall niedrig bis hochzylindrisch. Das Protoplasma hell, nicht gekörnt. Die Kerne groß, rund, bläschenförmig. In weitaus der Mehrzahl dieser Bläschen ist eosinfärbarer Inhalt vorhanden, der mehr oder weniger gefärbt ist, meist ziemlich hell. Der dunklere kompaktere Inhalt zeigt am Rand starke Vakuolisierung.

In den verzweigten Bläschen mit Papillen sind die Zellen sehr hochzylindrisch, kein eosin gefärbter Inhalt.

Im Stroma und im Läppchengewebe rundliche Herde von Lymphozyten, vielfach mit typischen Keimzentren. Selten geringe perivaskuläre Infiltration mit Lymphozyten.

Id. 22. Fr. Ho. .... Mittelgroße diffuse Hyperplasie der Schilddrüse mit ganz wenigen bis 12 mm im Durchmesser messenden Knoten. Diese bieten das Bild des gewöhnlichen Adenoms mit ganz kleinen, sehr dicht gelegenen Bläschen und gegen das Zentrum zu größeren unregelmäßigen Bläschen alle ohne Inhalt. Stellenweise hyaline Degeneration. Die diffusen Partien zeigen alle dasselbe Bild wie Fall 78, nur finden wir hier nirgends benachbarte größere Bläschen mit abgeplattetem Epithel und Resten von Wandungen zwischen solchen Bläschen. Die Papillen, die auf diese Entstehung zurückzuführen sind, sind selten.

Hier finden wir auch, aber nur an umschriebenen Stellen, in kleineren Bläschen mehrschichtigen unregelmäßigen Zellbelag und das Lumen zum Teil angefüllt mit desquamierten Zellen.

Ebenso finden wir in größeren Bläschen, aber stets nur an umschriebenen Partien des Zellbelags, diesen unregelmäßig mehrschichtig und auch einige ins Lumen desquamierte Zellen. Im Stroma sind ziemlich viele kleine rundliche und auch größere Herde von Lymphozyten, in der Größe von Lymphfollikeln vorhanden.

In dieser Struma sind die Gefäße teilweise stark gefüllt, und auch hier sieht man schön gefüllte Gefäße, namentlich in den papillenartigen Vorsprüngen. Der Bläscheninhalt ist hier fast nirgends kompakt und dunkel eosingefärbt, sondern heller gefärbt dünnflüssiger oder farblos.

23. Fr. Schm. . . . . Mittelgroße diffuse Hyperplasie der Schilddrüse mit einigen wenigen bis 12 mm im Durchmesser messenden Knoten. Diese zeigen in der Peripherie das Bild des gewöhnlichen Adenoms mit ganz kleinen dichten Bläschen und gegen das Zentrum zu hyaline, teilweise fibröse Degeneration.

Die diffusen Partien sind dem Falle 13 ganz ähnlich. Der Unterschied ist nur der, daß hier schon viel mehr Bläschen mit ganz unregelmäßigem Lumen, d. h. schon viel höhere und auch hier und da verzweigte papillenartige Vorsprünge sich finden. Man sieht hier alle Übergänge zwischen den ganz seichten Einbuchtungen des Epithelbelags ins Bläschenlumen bis zu den weit vorragenden, baumartig verästelten Papillen, die dem Papillom ähneln. Dementsprechend finden wir quantitativ mehr hohes Zylinderepithel.

Ganz selten finden wir auch in großen Bläschen, aber meist nicht in der ganzen Peripherie, sondern nur an der Wand, die an ein anderes großes Bläschen anstößt, abgeplattetes Epithel und selten auch Reste von solchen Wandungen (falsche Papillen). Selten sind auch die Bilder, die als Epithelwucherung an solchen Wandresten aufzufassen sind.

Auch hier relativ viel dunkeleosingefärbter Inhalt mit starker Randvakuolisierung, vielfach aber wenigstens ein Teil des Inhalts leichter eosingefärbt. Häufiger als in Fall 13, gemäß den zahlreicheren unregelmäßigen Bläschen mit Papillen und hohem Zylinderepithel, ist farbloser Inhalt vorhanden. Auch hier ist nirgends mehrschichtiger Epithelbelag und Desquamation von Epithelzellen vorhanden.

Einige rundliche Ansammlungen von Lymphozyten finden sich unter der Kapsel und in der Umgebung der kleinen Adenomknoten.

24. Fr. Cha. . . . . Geringe diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Oberfläche seicht-lappig. Konsistenz derb, aber elastisch. Vaskuläre Symptome vorhanden. Schnittfläche transparent, rötlichbraun, hier und da bläulich. Ziemlich viel glänzende, etwas klebrige Flüssigkeit abzustreifen.

Alle Schnitte zeigen dasselbe Bild, regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen meist etwas vergrößert. Das Stroma ist nirgends vermehrt. Die Läppchen sind regelmäßig zusammengesetzt aus in der Mehrzahl etwas größeren Bläschen, vielen mittelgroßen und relativ wenig kleinen Bläschen. Die Bläschen haben im ganzen runde oder ovale Form, hingegen zeigt in der Mehrzahl der größeren Bläschen und auch in den mittelgroßen der Epithelbelag papillenartige Vorbuchtungen ins Bläschenlumen. Diese Papillen sind selten weit ins Lumen vorragend, sondern bilden fast überall nur seichte Vorwölbungen, so daß der Epithelbelag im Schnitt wellenförmig erscheint. Nur wenige Bläschen zeigen höhere Papillen und ein ganz unregelmäßiges stern- oder baumförmig verästeltes Lumen. Hierin liegt der Hauptunterschied zu den Strumen der Gruppe I a. Der zweite Hauptunterschied ist in dem Bläscheninhalt gelegen. In den großen Lumina finden wir nämlich überall dunkeleosin gefärbten Inhalt, der da, wo er das Epithel berührt, große Vakuolen zeigt. Meist ist der gefärbte Inhalt vom Epithelbelag zurückgezogen und zeigt dann aber am Rande kleine Vakuolen oder ist der freie Rand gezähnt. Nur in den Bläschen, die in der Form denen der Gruppe I a gleichen, ist entweder nur eine kleine zentrale gefärbte Scholle mit einem Fasernetz das bis zum Epithel reicht oder nur ein solches Fasernetz oder aber auch nur farbloser Bläscheninhalt vorhanden. Das Epithel der großen Bläschen ist fast nirgends abgeplattet, selten großkubisch, fast immer niedrig-zylindrisch. An den papillenartigen Einbuchtungen des Epithels hoch-zylindrisch, sehr hoch in den Bläschen, die ganz unregelmäßige Lumina und nur farblos

Inhalt zeigen. Die Mehrzahl der Zellen zeigt ganz fein gekörntes, gleichmäßig, ziemlich gut eosin-gefärbtes Protoplasma mit zentralem rundem, nicht großem, mäßig chromatinreichen Kern. Nur die höheren Zellen zeigen das Protoplasma gegen das Lumen zu heller, hier und da wenig gefärbte Körner aufweisend und einen basalen, etwas größeren Kern, der im übrigen wie die der andern Zellen ist. Die seltenen, hier und da in Gruppen vorhandenen kleinen Bläschen sind meist rundlich oder oval mit regelmäßig einschichtigem kubischem Epithelbelag, mit ziemlich dunkelgefärbtem Protoplasma und zentralem rundem, mäßig chromatinreichem Kern. Meist mit stark eosin-gefärbtem Inhalt, der etwas vom Epithelbelag zurückgezogen ist und meist am Rand feine Zähnelung zeigt.

Einige wenige Bläschen, in denen das Epithel teilweise abgeplattet ist, zeigen falsche Papillen: Überreste von Wandungen zwischen zwei Bläschen, die am freien Ende kein Epithel zeigen. Jedoch finden wir auch hier, wie in den Gruppen I a und b Papillen, die aus diesen entstanden sind, wo das Epithel aber wieder viel höher ist, und auch am freien Ende schöne kubische bis zylindrische Zellen sich befinden.

Die Gefäße sind im ganzen gefüllt. Besonders schön und bemerkenswert ist der Umstand, daß sozusagen in jeder der oben genannten seichten papillenartigen Vorbuchtungen des Wandbelags sich mit roten Blutkörpern prall gefüllte Gefäße finden. In den falschen Papillen sind keine gefüllten Gefäße sichtbar da, wo sie abgeplattetes Epithel zeigen; jedoch da, wo das Epithel höher ist und am freien Ende ein schöner Epithelbelag, sind auch hier im Zentrum der Papille prallgefüllte Gefäße. Wir fanden hier auch im Schnitt quergetroffene Papillen im Bläscheninhalt. Die Inseln mit schönem zirkulärem zylindrischem Epithelbesatz und im Zentrum mit roten Blutkörpern, prallgefüllte Gefäße rings um diese Insel, starke Vakuolisierung des Bläscheninhalts.

In einigen Stellen findet sich hier in den Lymphspalten eosin-gefärbte, ziemlich homogene Masse, sie ist jedoch nirgends so dunkelgefärbt wie der Bläscheninhalt, sondern die Färbung ist wie die des Zellprotoplasmas.

Im Stroma finden sich nur einige wenige rundlich follikelähnliche Herde von Lymphozyten. Mehrschichtiges Epithel und ins Lumen desquamierete Epithelzellen haben wir hier nicht gefunden. Die Gruppen kleiner Bläschen, die neben den großen gelegen sind, sind oft etwas undeutlich differenziert, d. h. die Bläschen sind oft nicht regelmäßig von Bindegewebe umgeben, hier und da findet sich kein deutliches Bläschenlumen. Die Zellen sind mittelgroß mit chromatinreichen Kernen. Es sind dies Bilder, wie wir sie in gewöhnlichen diffusen Kolloidstrumen auch finden, wo offenbar eine Neubildung von Bläschen stattfindet. Jedoch sind diese Stellen hier in keiner Weise häufiger als dort.

#### Übergangsfälle.

25. Hr. Jac... Große, ganz diffuse Hypertrophie der Thyreoidea. Der rechte Seitenlappen liegt zur Untersuchung vor; er mißt 9 auf 6 auf 2 bis 3 cm. Makroskopisch und mikroskopisch ist das Präparat demjenigen von Fall 1 und 65 analog. Die Zellwucherung ist vielleicht im ganzen etwas weniger üppig. Die Zellen jedoch ebenso hoch. Im ganzen ist das Protoplasma, namentlich gegen die Basis der Zellen zu, etwas dunkler eosin-gefärbt und körniger. Die Kerne etwas chromatinhaltiger. Etwas mehr noch, als in Fall 1 ist mehrschichtiges Epithel vorhanden. Es sind hier Partien vorhanden, die mehr den Präparaten der Gruppe III a gleichen, jedoch sind sie ganz in den Hintergrund tretend.

Im Stroma nur ganz vereinzelt kleine Herde von Lymphozyten.

An einer Stelle ein Adenomknoten von 6 mm Durchmesser, der sich aus ganz dichtgelegenen kleinen Bläschen zusammensetzt, die nur ausnahmsweise eine zentrale Scholle färbbaren Inhalts aufweisen, mit sehr hohem großem Epithel, bei dem auffällig ist, daß die Kerne in der Mitte oder mehr gegen das Lumen zu gelegen sind. Das Protoplasma ist hier homogen gleichmäßig, ziemlich dunkel eosin-gefärbt.

26. Hr. Ke.... Große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse mit starken vaskulären Symptomen. Der linke zur Untersuchung vorliegende exzidierte Lappen mißt 12 auf 4 bis 6 auf 3 bis 4 cm. Zeigt ganz klein und seichtlappige Oberfläche, feste Konsistenz, hat äußerlich graugelbe Farbe. Die frische Schnittfläche hat grauweiße Farbe mit einem Ton ins Bläuliche, ist transparent. Von der Schnittfläche ist eine sehr geringe Menge ein wenig klebriger Flüssigkeit abzustreifen. Überall schöne regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen in der Mehrzahl nicht vergrößert, vielfach klein. Das Stroma nirgends vermehrt. Alle Schnitte zeigen dasselbe Bild. Die Läppchen sind zusammengesetzt aus kleinen und großen Bläschen. Die letztern haben überall ganz unregelmäßige Form, wie in Fall 1 und 65. Das Epithel ist genau wie dort sehr hochzylindrisch, an allen Papillen büschelförmig. Die einzelnen Zellen keulenförmig, aber nicht sehr groß, sehr schlank, gegen das Lumen zu etwas breiter werdend. Die Abgrenzung der einzelnen Zellen, sowie gegen das Lumen zu ist jedoch nicht überall so scharf und deutlich wie in Fall 65. Das Protoplasma der Zylinderzellen zeigt starke Körnelung, die Körner ziemlich intensiv eosingefärbt, auch im Anteil gegen das Lumen zu sind stark gefärbte Körner vorhanden. Die Kerne sind mittelgroß, basal rundlich oder oval längsgestellt, bläschenförmig, aber ziemlich chromatinreich. Sehr auffällig ist nun in diesem Präparat, daß in sehr vielen dieser unregelmäßigen großen Bläschen die Kerne zunächst etwas unregelmäßig werden, viele sind klein rund, intensiv gefärbt, andere von etwas unregelmäßiger Form, sie sind nicht mehr basal gelegen, sondern oft in der Mitte der Zelle. Dann finden wir solche Stellen wo einzelne Zylinderzellen mehr gegen das Lumen vortreten, das Epithel wird unregelmäßig, zunächst nur an einer Stelle der Peripherie, dann in einem großen Teil des Wandbelags. Dann werden diese Stellen mehrschichtig, d. h. es kommt zu einem ganz unregelmäßigen zwei- bis vierreihigen Belag von Zylinderzellen, die aber nicht mehr alle schön und gleichmäßig zylindrisch sind, sondern teilweise kürzer und auch breiter; in diesen Zellen sind die Kerne etwas größer, bläschenförmig und enthalten weniger Chromatin. In anderen Bläschen finden sich solche Stellen, wo einige noch breitere, zum Teil polyedrische Zellen sich finden. Diese sind zunächst gegen das Lumen zu gelegen, und vielfach sind einige dieser Zellen locker oder desquamiert im Lumen schwimmend. In wiederum andern Bläschen finden sich neben diesen Stellen des Wandbelags solche, wo nur mehr unregelmäßige Zellen in mehrfacher Lage sich finden, hier sind die Kerne alle bläschenförmig, etwas größer und weniger chromatinhaltig. In den kleinen Bläschen ist eine ähnliche Umwandlung zu sehen, wir finden viele kleine Bläschen, die denen von Fall 65 ganz analog sind, daneben aber auch ziemlich zahlreiche kleine Bläschen mit etwas kleineren unregelmäßig mehrschichtig aufeinanderliegenden Zellen, die häufig das ganze Bläschenlumen ausfüllen. Hier sind die Kerne ausnahmsweise etwas klein, stärker chromatinhaltig. Ganz ausnahmsweise sind kleine runde, Lymphozytenkernen ähnliche. Nur ganz selten, in viel weniger Bläschen als in Fall 65, findet sich färbbarer Bläscheninhalt. Zentral stark eosingefärbt, aber auffällig körnig. Da in diesen Bläschen meist auch teilweise unregelmäßiges Epithel vorhanden ist, so finden sich hier vielfach ins Lumen desquamierte Zellen, die dem zentralen kompakten gefärbten Inhalt meist anliegen. Diese Zellen haben vielfach etwas kleineren Zelleib, als die wandständigen, öfters sind sie jedoch gleich, wie diese. Hier und da ist die Zellmembran nicht mehr scharf, es scheint der Zellinhalt mit dem Bläscheninhalt zu kommunizieren. Das Protoplasma ist dann sehr hell und zeigt ganz feine Faserung. Auch in diesen Zellen, wie in den andern desquamierten, finden wir über mittelgroße bläschenförmige Kerne mit feinem Chromatinnetz und auch kleinere, stark chromatinhaltige. Deforme Kerne finden sich keine. Sehr selten frei im Lumen schwimmende Kerne von verschiedener Größe.

Im Stroma und im Drüsengewebe haben wir einige ziemlich große Lymphfollikel mit Keimzentren gefunden.

Dieses Präparat bildet den Übergang zu denen der Gruppe III und könnte ganz gut dieser Gruppe zugerechnet werden. Allerdings überwiegt die regelmäßige Zylinderzellwucherung weit.

27. Hr. Claud..... Große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Der rechte exzidierte Lappen liegt zur Untersuchung vor; er mißt 9 auf 7 auf 3 cm. Gewicht 65.5 g. Typische

grobklappige Oberfläche, derbe Konsistenz. Der frische Durchschnitt zeigt die ganz gleichmäßige Schnittfläche von graubräunlicher Farbe, transparent, nur an einigen Stellen mehr graugelbliche Farbe, hier die Transparenz etwas geringer. Von der Schnittfläche ist wenig Sekret abzustreifen, dasselbe ist sehr wenig klebrig, beim Eintrocknen bildet es keine glänzende Schicht. Die Schnitte zeigen überall dasselbe Bild, regelmäßige Läppcheneinteilung. Das Präparat steht dem von Fall 20 am nächsten, jedoch überwiegt hier das mehrschichtige Epithel. Sämtliche mittelgroßen und größeren Bläschen zeigen exquisit unregelmäßige Form, wie im Fall 65. Ein Teil derselben enthält zentralen färbbaren Inhalt mit sehr starker Randvakuolisierung. Die Zellen sind hoch bis sehr hoch zylindrisch. Aber meistens ist der Belag ein mehrschichtiger. Dies ist namentlich der Fall an den zahlreichen einfachen und verzweigten Papillen. In den kleinen Bläschen ist der Epithelbelag sozusagen überall ein mehrschichtiger. Hier sind die Zellen von mehr unregelmäßiger Form, d. h. sie werden gegen das Lumen zu unregelmäßig polyedrisch. Hier finden sich auch zahlreiche ins Lumen desquamierte Zellen. Die Bilder gleichen ganz denen von Fall 65, nur daß hier der Epithelbelag ein mehrschichtiger ist. Das Protoplasma und die Kerne der Zylinderzellen verhalten sich wie dort und es ist auffällig, daß wir bei dem mehrschichtigen Zylinderzellbelag die Kerne fast alle gleich groß finden. Nur in den kleinen Bläschen finden sich Übergänge zu kleinen runden chromatinreichen Kernen.

Im Stroma und auch im Läppchengewebe zahlreiche teils längliche, teils rundliche Lymphocytenherde, teilweise mit schönen Keimzentren.

### Z u s a m m e n f a s s e n d e B e s c h r e i b u n g d e r S t r u m e n d e r G r u p p e I.

Der makroskopische Befund der Strumen dieser Gruppe ist ein sehr gleichmäßiger. Fast ausnahmslos ist die Vergrößerung aller Teile der Schilddrüse eine ziemlich gleichmäßig starke. Nur in 3 Fällen war ein wesentlicher Unterschied in der Größe beider Schilddrüsenlappen vorhanden. Immer war der Processus pyramidalis verlängert und verdickt. Die Größe der Seitenlappen variierte von 7 auf 6, auf 3 bis zu einer Größe von 11 auf 8 auf 4 cm. Der Größenunterschied beider Lappen nach klinischem Maß sehr gering, an den post mortem gewonnenen Präparaten kaum  $\frac{1}{3}$  cm betragend. Das Gewicht der Strumen variierte von 32 bis 115 g pro exzidierten Lappen. In den Fällen, die post mortem gewonnen wurden, war ein Unterschied von wenigen Grammen zu konstatieren. Die Oberfläche der abgekapselten Strumen ist lappig. Die Lappung meist undeutlich, die Furchen verstrichen. Die Lappen haben einen Durchmesser von  $\frac{1}{3}$  bis 2 cm; sind seltener länglich. Diese größeren Lappen zerfallen meistens in kleinere Läppchen, die aber noch weniger deutlich gegeneinander abgegrenzt sind. Die Konsistenz des Gewebes ist eine gleichmäßig feste, wenig oder gar nicht elastische, in oberflächlicher und tiefer Palpation ziemlich gleich. Auf der Schnittfläche ist die gröbere Lappung ganz undeutlich, dagegen eine gleichmäßige sehr feine Lappung meist erkenntlich, die hier und da (wenn etwas mehr Kolloid vorhanden ist) als Körnelung imponiert. Durchmesser dieser Läppchen 1—4—10 mm.

Die F a r b e des Gewebes ist eine graue bis graurötliche. Letzteres mehr bei den Präparaten der Untergruppe c und d. namentlich im Vergleich zu der diffusen Kolloidstruma eine sehr blasse. Die Farbe wechselt etwas, je nachdem noch größere kolloidhaltige Bläschen vorhanden sind. Sie ist hier etwas rötlicher,

sonst grauer. Die Transparenz ist eine mittlere bis mäßige, nur an Stellen mit noch kolloidhaltigen Bläschen etwas besser. Von der Schnittfläche läßt sich eine nicht große Quantität wenig klebrigen Sekrets abstreifen. In den Strumen der Untergruppe c findet sich mehr solches Sekret. In einigen Präparaten der Untergruppe d ist speziell hervorgehoben, daß das abzustreifende Sekret etwas klebriger war. Durch Druck läßt sich aus dem Gewebe relativ wenig Flüssigkeit auspressen.

Mit der Lupe erkennt man an den gefärbten Schnitten die stets regelmäßige Einteilung in Primär- und Sekundärläppchen, welche zum großen Teil vergrößert sind. Die erstern von  $\frac{1}{4}$  bis 2 cm, die letztern von 1 bis 4 bis 10 mm Durchmesser. Unter der Kapsel sind die Läppchen häufiger länglich, von 3 bis 4 zu 8 bis 10 mm. Die Septen fast ausnahmslos sehr schmal, aber nicht ganz regelmäßig vollständig, so daß vielfach die Läppchen zusammenfließen. In den interlobulären Septen zahlreiche Gefäße, meist Venen.

Mikroskopisches Bild (Leitz Okul. I, Objekt. 397): Die bindegewebige Kapsel ist eine sehr dünne. Das Bindegewebe normal färbbar, nicht abnorm kernreich. Dasselbe gilt durchweg vom Stroma der interlobulären Septen. Die interlobulären Septen sind sehr schmal, enthalten fast gar kein Bindegewebe, sondern nur Kapillaren, die sehr oft weit klaffen, oft sieht man überhaupt nur die Reihen der länglichen Kerne der Kapillaren, seltener sind als Lymphgefäße aufzufassende Spalten vorhanden. Hier ist auch zu erwähnen, daß makroskopisch während der Operation erweiterte Lymphgefäße niemals nachweislich sind, während bei gewöhnlichen Kolloidstrumen solche recht oft sehr schön und prall gefüllt gesehen werden. In der Kapsel und in den größeren Septen liegen zahlreiche Gefäße, namentlich Venen. Die Füllung der Gefäße an den Präparaten ist eine sehr verschiedene. Es gibt Fälle, in denen die Mehrzahl der Gefäße auch der Kapillaren prall gefüllt ist, jedoch sind gerade bei dieser Gruppe diese Fälle selten. Wir haben aber schon früher darauf aufmerksam gemacht, daß darauf kein großes Gewicht zu legen ist, indem z. B. bei einem durch Operation gewonnenen Präparate, durch Abbinden der Venen von den Arterien eine solche Füllung der Gefäße erhalten werden kann. Die Vermehrung und starke Füllung der Gefäße ist klinisch namentlich in den Fällen dieser Gruppe ganz exquisit, ebenso auch die starke Volumsabnahme der durch Operation entfernten Struma und durch die Ligatur der Arterien. Sehr selten ist in diesen Strumen kolloidähnlicher Inhalt in den Septen resp. Lymphspalten, Lymph- und Blutgefäßen vorhanden. Wenn dies der Fall ist, so findet er sich da, wo noch viel stark gefärbter Blaseninhalt vorhanden ist und namentlich, wo das Zellprotoplasma tinktoriell dem dunkeln Bläscheninhalt gleichkommt. Dieser Umstand spricht doch dafür, daß es sich hier um Blaseninhalt handelt und nicht um koaguliertes Serum (H ä m i g). Namentlich, da sich dieser Inhalt nicht mehr in den Fällen mit starker Füllung der Gefäße findet und da er hier in vielen Fällen nur an vereinzelt Stellen in den Kapillaren liegt und nicht in den öfters daneben zu beobachtenden größeren, mit Blutkörperchen gefüllten Gefäßen desselben Schnittes. Die L ä p p c h e n sind,

wie schon oben angegeben, in der Mehrzahl von normaler Größe, jedoch finden sich fast immer auch vergrößerte Lappchen, namentlich da, wo noch kolloider Inhalt vorhanden ist. Die Lappchen unter der Kapsel sind nur wenig in der Form verändert.

Die Bläschen sind in der Mehrzahl vergrößert. Ihre exakte Größe kann infolge der Unregelmäßigkeit nicht bestimmt werden. Nimmt man jedoch den Umfang der Bläschen ohne Berücksichtigung der Unregelmäßigkeiten, so ist eine Mehrzahl der Bläschen über mittlerer Größe. Ferner fällt vor allem ihre Form auf. Statt regelmäßig rund oder oval zu sein, sind sie in der großen Mehrzahl (Ausnahmen finden wir in den Untergruppen c und d) von ganz unregelmäßiger Form. Je größer das Bläschen, desto unregelmäßiger ist seine Form. Die Form hängt in exquisiter Weise vom Inhalt der Bläschen ab. Je weniger (färbbarer) Inhalt, desto unregelmäßiger die Form des Bläschens. Bemerkenswert ist es, daß auch bei schwach gefärbtem Inhalt die Form der Bläschen eine regelmäßigere als bei gar nicht gefärbtem ist. Am auffälligsten sind die Bläschen mit nur zentralem scholligem, dunkel tingiertem Inhalt. Man findet diese vorzüglich dann, wenn daneben noch große Bläschen, mit dunkel tingiertem Inhalt angefüllt, vorhanden sind.

Die Form der Bläschen ist nicht nur insofern eine unregelmäßige, als sie ganz längsoval, ja wurst- oder ganz schlauchförmig, unregelmäßig gekrümmt werden, sondern namentlich auch insofern, als eine Einbuchtung resp. Vorwölbung der Wand ins Innere stattfindet. Die charakteristischsten solcher Formen sind die Sternform und die Baumform. Man hat hier unstreitig den Eindruck, als ob die Bläschenwand resp. der Epithelbelag gefaltet wäre, unter Wucherung des Epithels gegen das Bläschenlumen zu. Die Einbuchtungen oder Vorwölbungen ins Lumen erscheinen im Schnitt als Papillen. Diese Papillen sind oft ganz regelmäßig, auf dem Schnitt wie ein spanischer Kragen erscheinend. Öfter jedoch sind die Papillen nicht so regelmäßig, oft nur einseitig es findet sich dann immer auf der Seite der Papillen weniger färbbarer Follikelinhalt als da, wo keine Papillen sich finden, namentlich in der Untergruppe c. Wir finden ferner alle Übergänge von den ganz seichten flachen Einbuchtungen der Wand bis zu den baumförmig verästelten. Die Papillen erscheinen namentlich in 4 Formen.

1. finden wir in Bläschen mit sehr dichtem und hohem Zylinderepithel, in denen meist nur zentral färbbarer Inhalt mit starker Randvakuolisierung oder aber wenig diffuser färbbarer Inhalt vorhanden ist, an einer oder meist mehreren Stellen der Peripherie büschelförmige Papillen, d. h. solche, die aus einem Büschel hoher, meist keulenförmiger, sehr dicht gelegener Zylinderzellen bestehen. Es ist als ob hier die Zellvergrößerung und -wucherung eine besonders lebhaft wäre und das Epithel sich gegen den am Rande dünnen, wenig Resistenz bietenden Bläscheninhalt vorwölbte. Die Zellen liegen hier etwas unregelmäßig, die Kerne sehr dicht basal, aber in unregelmäßiger Linie resp. verschiedener Ebene. Jede Zelle hat aber schöne Zylinder- resp. Keulenform, so

daß es sich nicht um Schrägschnitte handeln kann, um so mehr, als in diesen Follikeln der ganze Epithelbelag aus hohen Zylinder oder auch Keulenzellen besteht.

2. finden wir, namentlich in den Fällen der Untergruppe d, wo nicht so hohe Zylinderzellen sich finden, an umschriebenen Stellen der Bläschenperipherie niedrige Vorbuchtungen der Bläschenwand gegen das Lumen zu, knopfartig, die im Schnitt als kleine Epithelbogen gegen das Lumen zu erscheinen. Also Epithelfältelungen, wie sie schon A s k a n a z y beschrieben hat. In diese Epithelbogen hinein wölben sich auch die Gefäße und das Stroma etwas vor, und wir finden in den Präparaten die Gefäßfüllung zeigen, hier die Gefäße ganz prall gefüllt. Hier hat man oft den Eindruck, als ob der Epithelbelag sich gegen das Lumen zu einfach vorwölbe, dem, durch die Gefäßfüllung gegebenen Druck gegen das Lumen zu, wo der Druck infolge der Verflüssigung des Inhalts geringer ist, nachgebend.

3. finden wir, aber seltener (einigermaßen mit Sicherheit in jedem Schnitt nur in einigen Fällen der Untergruppe c und d), Papillen, die als Reste von Zwischensepten zweier Bläschen aufzufassen sind, sie sind im Schnitt gestreckt, mit schmaler bindegewebiger Achse und einer einfachen Lage von Epithelzellen, die an der Basis der Papille höher sind, als gegen das freie Ende zu, hier fehlt sogar hier und da der Zellbelag. Diese Papillen finden sich nur in Bläschen, in denen kompakter, ziemlich stark oder stark färbbarer Bläscheninhalt vorhanden ist und wo das Epithel im ganzen (allerdings wechselt hier seine Höhe stark) nicht hochzylindrisch ist.

4. endlich finden wir Papillen (und diese sind in weitaus der Mehrzahl und in Fällen der Untergruppen a und b fast ausschließlich vorhanden), die aus den sub 1, 2, 3 beschriebenen hervorgehen, d. h. als weitere vorgerücktere Stadien der eben beschriebenen Papillen aufzufassen sind. Wir sehen kleinere und größere, oft verzweigte Papillen mit büschelförmigem Zylinderepithelbesatz am freien Ende, die aus den sub 1 hervorgegangen sind, ferner kleinere und größere auch vielfach verzweigte Papillen in Pilz- oder Keulenform, aus denen sub 2 hervorgegangen. Die ersteren mehr in Drüsen mit sehr hohem Zylinderepithel, die letzteren mehr in Drüsen mit mittel- bis hochzylindrischen Zellen. Endlich sehen wir, und dies erscheint uns besonders wichtig, Papillen, die aus denen sub 3 entstanden sind, d. h. mehr oder weniger langgestreckte, am Ende aber auch verzweigte, in den Schnitten, mehr baum- resp. astförmig verzweigte Papillen mit hohem bis sehr hohem Epithel. Wir sehen nämlich auch alle Übergänge von den sub 3 beschriebenen bis zu diesen Papillen und sehr schön sind namentlich Übergangsbilder von dem abgeplatteten hier und da sogar fehlenden Epithel am freien Ende der Zwischenwandreste bis zu hohem auch hier büschelförmigem Epithel, während wir, wie erwähnt, in den Papillen sub 1 und sub 2 und den daraus entstandenen, in geeigneten Präparaten im Schnitt stets gefüllte Gefäße sehen, sind solche in den Papillen sub 3 nicht vorhanden und in den, aus ihnen entstandenen, sind zwar Gefäße vorhanden, aber nicht so reichlich, wie in den andern Papillen. Wir finden hier in den Schnitten nie Gefäßschlingen, wie dort. Diese komplizierten Papillen

füllen vielfach die Lumina fast aus, jedenfalls bekommen diese sehr komplizierte Formen, man hat oft den Eindruck eines soliden Gewebes, das nur bei starker Vergrößerung und Serienschnitten richtig analysiert werden kann. Nirgends zeigen irgendwelche dieser Papillen Tendenz zum gegenseitigen Verwachsen, d. h. zur Bildung einer neuen Zwischenwand resp. Neubildung von Follikeln durch Teilung. Speziell erwähnt mag hier auch werden, daß im Bereich der beschriebenen Papillen, nach auswärts vom Bläschen, eine Neubildung von Kernen und Zellen und Gruppierung zu neuen Bläschen nicht gefunden wird. Die Papillen sind, wie gesagt, alle schlank. Solche Bilder fanden wir, aber auch relativ selten, nur in Präparaten der Untergruppe c und d, wo, wie schon gesagt, Bilder, wie in gewöhnlichen diffusen Kolloidstrumen gefunden wurden. Wir fanden sie auch in Präparaten, die teilweise Knotenbildung zeigten, siehe auch Gruppe VIII.

Wir heben endlich noch speziell hervor, daß wir namentlich in den Präparaten mit den sub 2 beschriebenen Papillen sehr schöne, reine Querschnitte, in jedem Schnitt nachweisen konnten, wie sie auch Askanazy fand. Daß solche reine Querschnitte in Präparaten mit den sub 4 beschriebenen Papillen selten und mit den sub 1 beschriebenen gar nicht gefunden werden, ist nicht erstaunlich und beweist gar nichts.

Neben diesen abnorm geformten größeren Bläschen findet man in allen diesen Fällen auch kleine und sehr kleine Bläschen. Und zwar im ganzen sehr verschieden verteilt. Oft sind in jedem Lämpchen einige vorhanden, oft auch gruppenweise auf einige Lämpchen beschränkt. Ihre Form ist meist eine runde, seltener eine ovale. Ihre Größe übersteigt meist die eines normalen Bläschens von  $\frac{1}{4}$  mm Durchmesser nicht. Sehr auffallend ist es, daß man keine Übergänge von diesen kleinen Bläschen zu den großen unregelmäßigen findet. In der Regel befinden sich die kleinen Bläschen mehr in der Peripherie der Lämpchen, sie finden sich aber dicht neben den großen unregelmäßigen. Wir möchten hier speziell darauf hinweisen, daß dieser Befund von kleinen Bläschen, neben großen ein ganz gewöhnlicher bei den diffusen Kolloidstrumen ist. Öfters sind Gruppen von ganz kleinen Bläschen mit ganz kleinem Lumen vorhanden, so daß man den Eindruck von solidem Gewebe bekommt. Hier ist die Anordnung der Zellen eine sehr regelmäßige. Die Abgrenzung der Bläschen ist fast stets eine deutliche nachweisbare. Beinahe ausnahmslos sind Septa zwischen denselben vorhanden, welche aber auch hier zum größten Teil nur aus Gefäßen bestehen. Die Frage, ob wir es in diesen Strumen mit einer besonders reichlichen Neubildung von Bläschen zu tun haben, ist von der Mehrzahl der Autoren ohne weiteres mit ja beantwortet worden. Wir können uns dieser Ansicht nicht ohne weiteres anschließen. Es ist zwar kaum zu bezweifeln, daß das Vorhandensein von zahlreichen kleinen Bläschen neben den größeren auf Neubildung dieser Bläschen hindeutet, dafür spricht schon die Tatsache, daß man hier und da allerdings selten zwischen den kleinen Bläschen keine Stromabalken findet und hier und da auch nicht zwischen einem größeren und einem kleinen Bläschen. Jedoch ist gerade dieses Fehlen von Septen im ganzen

sehr selten, es sind eben überhaupt die intralobulären Septen außerordentlich schmal. Bilder, die sicher auf Neubildung von Follikeln in den großen schlauchförmigen unregelmäßigen Bläschen hindeuten, sind ebenfalls selten. Ja, sie fehlen gerade in den größten Bläschen und gerade da, wo die größten Zellen sind. Man beobachtet sehr lange Bläschen, wo das Epithel absolut regelmäßig ist, nirgends Andeutungen von Quersepten, geschweige denn ausgebildete Septen aus Doppelreihen von Zellen bestehend. Ferner sind auch sehr zahlreiche Follikel mit exquisiter Ausbuchtung und Verästelung der Wand vorhanden, in denen eine sichere Bildung neuer Follikel aus diesen Ausbuchtungen durch Übergangsbilder nicht nachweislich ist. Wenn also auch eine Neubildung von Follikeln gewiß nicht fehlt, so sind doch die Zeichen massenhafter Bildung neuer Bläschen keineswegs vorhanden. Vielmehr in den Vordergrund tritt, weil sie ungemein reichlich ist, die Vergrößerung und Wucherung resp. Vermehrung der Epithelzellen. Solide Zellhaufen sind in den Strumen dieser Gruppe sehr selten und auch wo solche vorhanden, sind, wie angeführt, die Bilder, die auf neue Bläschenbildung hindeuten, selten. Also ohne weiteres diese Partien als Grundlage der Vergrößerung der Drüse bei Basedow anzunehmen, ist nicht gerechtfertigt. Das Epithel in diesen Strumen ist gegenüber dem der normalen Schilddrüse sozusagen überall verändert. Nur ganz ausnahmsweise finden sich Bläschen mit kubischem Epithel und auch hier sind die Zellen gegenüber den mittelgroßen einer normalen Drüse sehr groß, d. h. im Vergleich zur Größe des Follikels (meist kleine Bläschen) von bedeutender Höhen- und Breitenausdehnung. Nur in zwei von diesen Fällen haben wir in den, wie oben erwähnt, ganz seltenen mittelgroßen Bläschen abgeplattetes Epithel gefunden und zwar nur in Fällen, in denen stellenweise noch relativ viel dunkel gefärbtes Kolloid vorhanden war. Im übrigen sind die Zellen durchwegs zylindrisch, in der großen Mehrzahl hochzylindrisch, seltener niedrigzylindrisch. In den Quantitätsverhältnissen der Zylinderzellen liegt der Hauptunterschied zwischen der normalen Drüse und den Drüsen dieser Gruppe. Die Zellen sind in den großen unregelmäßigen Bläschen sehr hochzylindrisch, am höchsten an den Papillen und namentlich am büschelförmigen freien Ende der Papillen. Wir bezeichnen als niedrigzylindrisch eine Höhe von 11 bis 15  $\mu$ , mittelhoch 15 bis 19  $\mu$ , hochzylindrisch 19 bis 24  $\mu$ . In den kleinen Bläschen sind sie durchwegs im Verhältnis zur Breite weniger lang. Die ganz hohen Zellen sind an der Basis sehr schmal und verbreitern sich nach dem freien Ende zu, die Breite variiert von 6.0 bis 6.9  $\mu$ , ferner sind sie nach dem Lumen zu sehr schön konvex vorgewölbt, keulenartig namentlich an den Papillen. In den kleinen Bläschen sind die Zellen im Gegenteil an der Basis ebenso breit oder breiter als am freien Ende und das letztere ist nur wenig oder nicht konvex vorgewölbt. Die Zellgrenzen sind im ganzen sehr scharf und gut zu sehen. Auch diejenigen gegen das Lumen der Bläschen hin, namentlich an den stark konvexen Zellen. An der Basis ist namentlich an den letztern, d. h. den sehr hohen Zellen die Grenze weniger deutlich. Eine deutliche, sogenannte Basalmembran ist überhaupt nicht sicht-

bar. Die Zellen liegen überall außerordentlich dicht beieinander. Ein Zwischenraum zwischen den Zellen ist sozusagen nirgends vorhanden.

Nur da, wo in den großen Bläschen noch ziemlich viel gefärbter Inhalt vorhanden ist, unter Gruppe c und d, finden wir das Epithel von verschiedener Größe in demselben Bläschen, niedrigzylindrisch auf der einen Seite, hochzylindrisch auf der andern, wo Papillen vorhanden sind. Die Zellen in den Präparaten der Untergruppe c verhalten sich im ganzen analog denen von a und b. Wie schon hervorgehoben, finden wir hier, wenigstens stellenweise (man muß sie oft suchen) größere Bläschen gefüllt mit ziemlich dunkel gefärbtem Inhalt mit niedrigen Zylinderzellen, ja an einem Teil der Peripherie kubischen und hier und da sogar abgeplatteten Zellen. Letztere namentlich da, wo wir die schon beschriebenen falschen Papillen (Reste von Zwischenwänden zweier Bläschen), finden. Wir können also sagen, daß wir hier stets Stellen fanden, wie wir sie in diffusen Kolloidstrumen sehen. Die Zellen in den Präparaten der Untergruppe d, die von beginnenden leichten Fällen Basedow'scher Krankheit (die aber, beiläufig gesagt, alle Symptome darboten) stammen, sind im ganzen nicht so hoch zylindrisch. Auch wurde schon hervorgehoben, daß hier die Papillenbildung zwar sehr häufig ist, aber wir mehr Anfangsstadien von Papillen fanden, die uns gerade für die Erklärung der Papillenbildung von höchster Wichtigkeit waren.

Die Kerne verhalten sich, wie die Zellen fast durchwegs gleich. Sie sind mittelgroß bis etwas größer, Durchmesser 6 bis 6,7  $\mu$ . Ihre Form ist verschieden, je nach der Form der Zellen. Sie sind in den großen Zellen der kleinen Bläschen rund, in den schmalen Zellen der großen Bläschen oval, in den sehr hohen Zylinderzellen der Papillen sehr längsoval. Sozusagen alle ovalen Kerne sind längsgestellt. Sehr charakteristisch ist in den großen Bläschen und namentlich an den Papillen die außerordentlich dichte Anordnung der längsgestellten Kerne an der dünnen Basis der Zellen, welche sehr oft auf dem Schnitt nicht mehr in gleicher Höhe stehen, so daß eine Wellenlinie der Kerne entsteht, wie sie Michaud in dem beginnenden knotigen Adenom beschreibt. Die Kerne sind alle bläschenförmig. Unregelmäßige Kerne haben wir selten gefunden in dieser Gruppe. Die Kerne sind in der größten Mehrzahl mäßig chromatinhaltig, wechseln aber etwas mit der Tinktion des Protoplasmas. Kleine dunkle Kerne sind selten, auf bestimmte, gleich zu besprechende Stellen beschränkt und kommen bei diesen Strumen nirgends zerstreut zwischen den andern Kernen vor. Das Protoplasma der Zellen verhält sich im ganzen ziemlich gleich; es ist mit Eosin wenig bis gar nicht gefärbt. Es verhält sich nur verschieden in den verschiedenen Arten der beschriebenen Bläschen. In den kleinen Bläschen ist das Protoplasma ziemlich gleichmäßig hell, meist gekörnt. Auch das Protoplasma an der Basis der Zelle vom Lumen weg, also das um den Kern gelegene ist blaß, die Zellgrenzen sind außerordentlich scharf, namentlich gegen das Bläschenlumen hin. Ein direkter Zusammenhang des Follikelinhalts mit dem Zellinhalt ist in guten Schnitten nicht

nachweislich. Spalten zwischen den Zellen sind nicht nachzuweisen. Das Protoplasma verhält sich ziemlich gleich, ob im Lumen des Bläschens ein zentraler stark gefärbter Inhalt oder ob kein gefärbter Inhalt vorhanden ist. In den Drüsen der Untergruppe c ist es im ganzen etwas stärker eosingefärbt, jedoch nur in den wenigen Bläschen mit niedrigerem Epithel ist es dunkler eosinrot gefärbt, meist gleich, wie der Bläscheninhalt. Im übrigen stets weniger als dieser. Es steht dies im Gegensatz zu den normalen Drüsen, wo das Protoplasma der Zellen meist dunkler gefärbt ist, als der Bläscheninhalt.

Das Protoplasma der Zylinderzellen der großen unregelmäßigen Bläschen verhält sich insofern anders, als fast ausnahmslos das Protoplasma der Basis der Zelle etwas dunkler gefärbt ist, als dasjenige gegen das Lumen zu. Am exquisitesten ist dies zu sehen an den Zellen mit keulenartiger Verdickung und konvexem Rand gegen das Lumen zu, also an den Zellen der Papillen. Hier ist das Protoplasma gegen das Lumen oft ganz farblos und zeigt oft gar keine Struktur. Man hat bei stärkerer Vergrößerung den Eindruck, als ob sich die Granula in Flüssigkeit umgewandelt haben; es bleibt aber die scharfe Abgrenzung der Zelle gegen das Lumen zu fast ausnahmslos bestehen. Je mehr stark gefärbter Inhalt das Bläschen zeigt, desto deutlicher tritt dieser Unterschied zutage, d. h. desto dunkler ist das Protoplasma der Zellbasis gefärbt. Wenn wenig oder kein dunkel gefärbter Bläscheninhalt vorhanden ist, so sieht man die dunklere Färbung des Protoplasmas nur noch in der Mitte der Basis, bei diesen sehr hohen Zellen, als basal gelegenen zylindrischen Streifen, in welchem der längsovale Kern liegt. Während gegen den Rand zu das Protoplasma ganz hell ist. Dadurch hat man den Eindruck, als ob ein Zwischenraum zwischen den Zellen vorhanden sei, jedoch sind nirgends zwei Zellgrenzen nachzuweisen. Diese Veränderung des Zellprotoplasmas, auf die wir, bei der ganz gleichmäßigen Behandlung der Präparate, entschieden Wert legen dürfen, finden wir in den Fällen der Gruppe d lange nicht so ausgesprochen.

Bei der Besprechung des Bläscheninhaltes ist vorzuschicken, daß in keinem Falle absolut kein eosinfärbbares Kolloid zu finden war. Im ganzen ist aber die Quantität desselben in den Untergruppen a und b eine auffallend geringe. In  $\frac{3}{5}$  der Fälle dieser Untergruppen ist die Quantität eine ganz geringe, in  $\frac{2}{5}$  ist stellenweise in einigen Läppchen etwas mehr dunkles Kolloid vorhanden. In den kleinen Bläschen ist in der großen Mehrzahl der Inhalt ganz farblos, seltener findet sich im Zentrum ein kugliger, ganz kompakter Rest stark eosinrot, niemals bläulich gefärbten Kolloids, während die Peripherie farblos ist. Nur selten sind in dieser Zone Körnchen oder Fasernetze oder Faserstränge zu sehen. Die zentrale kuglige dunkel gefärbte Scholle ist oft von einer heller gefärbten Zone umgeben, dann folgt bis zur scharfen Zellgrenze die farblose Zone. In den großen unregelmäßigen Bläschen findet man viel seltener als in den kleinen, das ganze Follikellumen farblos. Hier ist in der größten Mehrzahl ein zentraler

eosinrot gefärbter kompakter Inhalt vorhanden. Derselbe ahmt gewöhnlich die Form des Bläschens nach, d. h. er sendet Ausläufer zwischen die Papillen herein. Stets ist zwischen diesem zentralen Inhalt und dem Epithel eine mehr oder weniger breite Zone, welche sich nicht färbt, vorhanden. Hier ist meist, aber nicht immer, ein feines Fasernetz sichtbar, dessen Stränge oft sehr regelmäßig von der zentralen Masse zu den Epithelzellen ziehen. Sehr vielfach ist der Rand der zentralen Scholle ausgezackt und gehen immer von den Zacken die genannten Faserstränge aus. Ist mehr färbbarer Inhalt vorhanden, so ist derselbe, fast immer gleichmäßig verteilt und dementsprechend die farblose Zone gleichmäßig schmaler. Dann ist dieser ausgezackte Rand des zentralen Inhalts noch mehr ausgesprochen. Ganz entsprechend dem Verhalten des Bläscheninhalts ist das Verhalten des Protoplasmas der Epithelzellen, was von besonderer Wichtigkeit für den sekretorischen und resorptiven Vorgang ist. Ist mehr zentraler färbbarer Inhalt vorhanden, so ist das Protoplasma der Zellen dunkler gefärbt, namentlich an der Basis. Je weniger dunkel gefärbter Bläscheninhalt vorhanden ist, desto aufgehellter wird das Protoplasma vom freien Ende zur Basis fortschreitend. Bei sehr wenig oder fehlendem gefärbtem Bläscheninhalt ist nur noch der oben beschriebene zentrale basale dunklere Zylinder vorhanden. Nur ganz selten ist das ganze Protoplasma, wie dasjenige der Zellen der kleinen Bläschen mit farb- und strukturlosem Inhalt gefüllt. Viel weniger auffällig ist bei diesen Strumen die wechselnde Größe der Epithelzellen gemäß dem Follikelinhalt. Wir finden hier auch bei relativ viel dunkel gefärbtem Bläscheninhalt recht hochzylindrische Zellen. Sehr selten ist in diesen Strumen ein schwacher tingierter, mit Eosin weniger gefärbter, Bläscheninhalt, der meist viel gleichmäßiger das Bläschenlumen ausfüllt, vorhanden. In der Untergruppe c und d finden wir quantitativ viel mehr dunkle eosinrote oder nach *van Gieson* dunkelgelb gefärbten Bläscheninhalt. Wir haben gesehen, daß wir in diesen Untergruppen stets einige, allerdings oft sehr wenige Bläschen finden, die sich auch betreffs der Färbbarkeit und der Quantität des Inhalts von solchen diffuser Kolloidstrumen nicht unterscheiden. Es ist also in den Drüsen der Gruppe I dunkel gefärbter kompakter Bläscheninhalt vorhanden, aber nur wenig, d. h. nur im Zentrum der Bläschen oder mit anderen Worten: der dunkel gefärbte kompakte Inhalt zeigt hier eine sehr starke Randvakuolisierung, d. h. starke Randverflüssigung. Dies ist der Hauptunterschied gegenüber dem kompakten Bläscheninhalt normaler Drüsen und namentlich auch von Kolloidstrumen, der meist keine Randvakuolisierung, sondern im Präparat nur Retraktionsspalten oder konzentrische Schichtung zeigt.

Das *Stroma* zeigt in keinem Falle eine Veränderung wesentlicher Art, es ist sozusagen nirgends vermehrt, nicht besonders kernreich. Von *Lymphoidem Gewebe* fanden wir im Vergleich zu den übrigen Gruppen nur sehr wenige kleine Herde von Lymphozyten, die sich namentlich an den Knotenpunkten des interlobulären Bindegewebes finden, aber hier und da auch intralobulär. Man findet sie nicht in jedem Schnitt. In zwei Fällen konnten überhaupt keine gefunden

werden. Sie sind meist klein, von etwas unregelmäßiger Form. Zahlreicher fanden wir diese Lymphozytenherde nur in wenigen Fällen dieser Gruppe, einmal dann, wenn stellenweise etwas unregelmäßig polymorphe Zellwucherung mit Desquamation vorhanden war, also in Übergangsfällen zur Gruppe III. Dann aber namentlich in gebesserten Fällen.

Lymphfollikel mit Keimzentren fanden wir in den meisten Präparaten dieser Gruppe gar keine. In einigen ganz wenige, nur ausnahmsweise etwas mehr. Dieser Befund betraf Fälle, die zum Teil bedeutend gebessert waren.

Der Jodgehalt ist in absoluten und relativen Zahlen in der Tabelle angeführt. Es ist daraus zu ersehen, daß der absolute Jodgehalt im allgemeinen hier hoch ist, sehr hoch in den Präparaten der Untergruppe c. Nur in einigen sehr wenigen Fällen ist ein sehr geringer absoluter Jodgehalt gefunden worden. Der relative Jodgehalt ist in der Untergruppe c sehr hoch, im übrigen dagegen sehr klein.

Die Präparate der nun folgenden Gruppen von Fällen zeigen alle im Gegensatz zur I. Gruppe keinen durchwegs regelmäßigen Epithelbesatz, sondern in dem größern oder kleinern Teil der Bläschen einen unregelmäßigen mehrschichtigen Zellbelag, dessen gegen das Lumen zu gelegene Zellen, lockerer gelegen sind. In der Mehrzahl dieser Bläschen finden sich im Lumen schwimmende desquamierte Zellen. Sehr häufig findet sich aber das ganze Lumen mit Zellen vollständig ausgefüllt.

In der Gruppe I haben wir einige Fälle beschrieben, in deren Präparaten sich nachweisen ließ, daß das regelmäßig einschichtige Zylinderepithel mehrschichtig wird, gegen das Lumen zu die zylindrische Form verliert und desquamiert. Wir finden also hier nebeneinander beide Formen der Zellwucherung. Wir haben nun die folgende Gruppeneinteilung so gemacht, daß wir einmal in Gruppe II diejenigen Präparate eingereiht haben, in denen ein solcher Übergang nirgends nachweislich war, in denen aber auch überhaupt sehr wenig oder kein Zylinderepithel vorhanden war, nicht mehr, als in der Norm. Es hat sich nun im Verlaufe der Untersuchungen gezeigt, daß im ganzen sehr wenige Präparate hier einzureihen sind, daß also selten über die ganze Drüse unregelmäßige Zellwucherung polymorpher Zellen mit Desquamation vorhanden ist. Es ist aber auch schwer die Grenze zu ziehen, bei welcher Quantität von Zylinderzellen die Norm überschritten ist. Wir haben schließlich nur diejenigen Präparate zur Gruppe II genommen, wo wir, meist nur in der Randzone und auch hier keineswegs alle Bläschen mit Zylinderepithel fanden, wo wir im Innern keine unregelmäßigen Bläschen mit Papillenbildung nachweisen konnten. Es hat sich gezeigt, daß in diesen Fällen mit Ausnahme der Bläschen in der Randzone, sich weniger kompakter, meist schwach färbbarer oder farbloser Bläscheninhalt findet. Es ist klar, daß diejenigen Präparate der Gruppe IIIa und IIIb, wo wir nur relativ wenige unregelmäßige Bläschen mit Zylinderepithel finden, denjenigen der Gruppe II sehr nahe

stehen. Der Unterschied ist der, daß in den Präparaten (also der Gruppe II), wo wir Bläschen mit kubischem regelmäßigem Epithel finden, wir jedenfalls nicht annehmen können, daß alle Bläschen mit unregelmäßig mehrschichtigem Epithel vorher Zylinderzellaufbau gehabt hätten. In den Präparaten, wo wir keine Bläschen mit regelmäßig kubischem oder niedrigem Epithelbelag finden, ist dies auch nicht wahrscheinlich, kann aber nicht ohne weiteres angenommen werden. Die klinische Beobachtung gibt uns hierüber Aufschluß.

### Gruppe II.

28. Frl. Lubin. Geringe diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Lappige Oberfläche, ziemlich derbe Konsistenz, vaskuläre Symptome vorhanden.

Schnittfläche graubräunlich, transparent, von der Schnittfläche eine mäßige Quantität flüßigen Sekrets abzustreifen.

Überall regelmäßige Läppchenzeichnung. Läppchen teilweise verkleinert. An einer Stelle beginnende Knotenbildung. Stroma etwas vermehrt. Nur in einigen subkapsulären Läppchen finden sich mittelgroße unregelmäßige Bläschen mit Zylinderepithel, stellenweise Fältelung des Epithelbelags in Form von Papillen. Epithel hier kubisch bis zylindrisch, nirgends sehr hoch. Das Protoplasma ziemlich stark eosin gefärbt, die Kerne mittelgroß rund, bläschenförmig, ziemlich chromatinhaltig. Der Bläscheninhalt meist nur zentral eosin gefärbt mit sehr starker Randvakuolisierung.

Im übrigen bestehen die Läppchen fast durchwegs aus mittelgroßen und kleinen Bläschen, die nirgends regelmäßig einschichtiges Epithel haben, sondern überall ganz unregelmäßig mehrschichtiges. Die Lumina fast überall angefüllt mit desquamierten Zellen. Nur in den seltenen etwas größeren Bläschen ist schwach eosinrot gefärbter, sonst überall farbloser Bläscheninhalt.

Die Zellen sind im ganzen mittelgroß bis klein, von sehr unregelmäßiger Form. Sehr zahlreich sind die ganz kleinen runden Zellen mit kleinen runden dunkelgefärbten Kernen von der Größe von Lymphozytenkernen. Von den größeren bis zu diesen Zellen sind zahlreiche Übergänge. Vielfach sind die Zellen nicht mehr gut erhalten, es finden sich nur Protoplasmaschollen, vielfach pyknotische Kerne oder Kernbröckel.

Im Stroma und intralobulär einige Herde von Lymphozyten, keine ausgebildeten Lymphfollikel.

29. Hr. St. . . Etwas unter mittelgroße Hypertrophie der rechten Schilddrüsenhälfte. Die linke Hälfte erscheint klinisch kaum vergrößert. Rechts mit leichten vaskulären Symptomen. Drüse druckempfindlich. Oberfläche lappig, Konsistenz ziemlich derb. Schnittfläche mäßig transparent, von graurötlicher Farbe, von der Schnittfläche reichlich ziemlich dünnflüssiges Sekret abzustreifen. Überall regelmäßige Läppchenzeichnung. Läppchen etwas groß. Das Stroma nirgends vermehrt. Die Läppchen sind überall ziemlich gleichmäßig zusammengesetzt, aus selten kleinen, meist mittelgroßen und größeren, öfters auch ziemlich großen Bläschen von rundlicher, ovaler oder länglicher Form.

Nirgends ist ein ganz regelmäßig einschichtiger Epithelbelag vorhanden in der ganzen Peripherie eines Bläschens. Subkapsulär sind einige Bläschen von etwas unregelmäßiger Form, sehr selten sind papillenartige Vorwölbungen vorhanden. Nur ganz ausnahmsweise finden sich hier an unbeschriebenen Stellen des Wandbelags etwas höher kubische oder niedrigzylindrische Zellen. Sozusagen überall ist ein mehrschichtiger Epithelbelag vorhanden, und zwar meist zwei bis dreischichtig, und nur an unbeschriebenen Stellen des Wandbelags mehrschichtig, selten in kleinen Bläschen ist das ganze Lumen mit enganeinanderliegenden Zellen angefüllt. Sämtliche Zellen sind von mittlerer Größe, kubisch, polyedrisch oder rundlich mit eosin gefärbtem Protoplasma, mit fast überall mittelgroßen und etwas kleineren bläschenförmigen wenig chromatin-

haltigen Kernen. Von diesen Zellen sind alle Übergänge bis zu kleineren Zellen mit dunklem runden Kern, die wie Lymphozytenkerne aussehen. Es ist auffällig, daß im ganzen wenig Übergangsformen beider Zellformen vorhanden sind, sondern mehr Zellen der einen, neben solchen der andern Form. Gegen das Lumen zu sind viele dieser Zellen locker, d. h. desquamiert, dagegen findet man relativ selten weiter innen im Bläscheninhalt schwimmende Zellen. Der Bläscheninhalt ist in weitaus der Mehrzahl der Bläschen gefärbt, schwach eosinrot, füllt das Lumen ganz aus, nur geringe Randvakuolisierung, der Inhalt ist wenig kompakt.

Im Stroma finden sich an ganz wenigen Stellen unregelmäßige Ansammlungen von Lymphozyten.

30. Hr. Spr. . . . . Mittelgroße bis große Hypertrophie der rechten Schilddrüsenhälfte. Linke Hälfte klinisch kleiner, ziemlich starke vaskuläre Symptome. Drüse druckempfindlich. Makroskopisch und mikroskopisch ist dieses Präparat demjenigen von Fall 29 analog. Subkapsulär sind einige Bläschen mit regelmäßigem Zellbelag vorhanden, die Zellen sind hier teilweise zylindrisch. Auch im Innern ist in einigen Bläschen teilweise einschichtiger Zellbelag vorhanden. In weitaus der Mehrzahl der Bläschen ist ein mehrschichtiger Zellbelag in der ganzen Peripherie vorhanden. Das Epithel ist in diesem Präparat im ganzen etwas größer. Die Kerne sind von derselben Größe, aber stärker chromatinhaltig, die Zellen mit kleinen rundem Kern, sind hier entschieden seltener. Es finden sich etwas mehr im Bläscheninhalt schwimmende desquamierete Zellen. Der Bläscheninhalt ist überall eosingefärbt, teilweise hell, teilweise etwas dunkler, hier mit starker Vakuolisierung.

Im Stroma und Läppchengewebe finden sich einige wenige Lymphfollikel mit Keimzentren.

31. Hr. Su. . . . . Geringe diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse mit deutlichen vaskulären Symptomen. Drüse druckempfindlich; kleinlappige Oberfläche, derb elastische Konsistenz. Schnittfläche graubräunlich. Wenig ziemlich flüssiges Sekret abzustreifen. Der Läppchenbau ist erhalten, aber unregelmäßig, denn die Läppchen sind vielfach stark verkleinert. Diese Läppchen von dicken bindegewebigen Septen umgeben. Die verdickten Strumabalken sind zellarm, stellenweise etwas hyalin entartet.

Subkapsulär ist eine schmale, nicht ganz regelmäßige Zone vorhanden, in der die Bläschen regelmäßig einschichtigen Zellbelag aufweisen. Diese Bläschen sind mittelgroß, nur zum kleinern Teil finden sich unregelmäßige Bläschen mit hier und da Epithelfältelung mit niedrigem bis hohem Zylinderepithel, mit dunkel eosingefärbtem Protoplasma und ziemlich großen chromatinreichen Kernen. Daneben eine ziemliche Anzahl von mehr rundlichen oder ovalen Bläschen mit regelmäßigem einschichtigen Belag von kubischen oder auch niedrigeren Zellen, mit zentralem ziemlich chromatinreichen Kern. Diese Bläschen zeigen färbbaren Inhalt, der aber am Rand sehr starke Vakuolisierung zeigt.

Im Innern sind in allen Läppchen kleine bis mittelgroße Bläschen vorhanden. In jedem Läppchen einige Bläschen, die sich ganz verhalten, wie die zuletzt beschriebenen der subkapsulären Zone, nur ist hier meist ein Teil des Zellbelags mehrschichtig, von unregelmäßigen Zellen gebildet, auch einige im Lumen schwimmende desquamierete Zellen, um welche herum der eosingefärbte Inhalt starke Vakuolisierung zeigt. Eine ziemliche Zahl dieser Bläschen zeigt durchweg unregelmäßig mehrschichtigen Epithelbelag, ebenso alle kleinern Bläschen, die farblosen Inhalt zeigen und deren Lumen vielfach von desquamierten Zellen ausgefüllt ist. Die Zellen im ganzen klein, unregelmäßig mit eher kleinen Kernen, die nur zum kleinern Teil bis doppelt so groß, als Lymphozytenkerne und bläschenförmig sind, meist kleiner bis zur Größe von Lymphozytenkernen heruntergehen. In den verkleinerten Läppchen ist hier und da die Bläschenzeichnung keine deutliche mehr, die Zellen ganz dicht gelegen, unregelmäßig, zum Teil nur unregelmäßige Kerne ohne Protoplasma vorhanden. Nur ganz spärliche und kleine Ansammlungen von Lymphozyten im Stroma.

32. Fr. Wa. . . . . Leichte diffuse Hypertrophie. Ein Seitenlappen  $6\frac{1}{2}$  auf  $3\frac{1}{2}$  auf  $1\frac{1}{2}$  cm, Gewicht 32 g.

Oberfläche kleinlappig. Konsistenz mäßig derb. Schnittfläche zeigt überall dieselbe regelmäßige Zeichnung, sie zeigt graubräunliche Farbe, stellenweise etwas dunkler. Transparenz mäßig. Von der Schnittfläche sehr wenig flüssiges nicht klebriges Sekret abzustreifen.

Schöne regelmäßige Läppchenzeichnung, Läppchen klein, zum Teil verkleinert. Um diese Läppchen das Stroma etwas vermehrt. Stellenweise ist das intralobuläre Stroma zwischen den Bläschen etwas vermehrt. Die Bläschen überall klein und mittelgroß, sozusagen nirgends ist färbbarer Bläscheninhalt vorhanden. Ein kleiner Teil dieser Bläschen zeigt regelmäßig einschichtigen Epithelbelag. Die Epithelzellen überall niedrig, nur hier und da hochzylindrisch, Weitaus die Mehrzahl der Bläschen in allen Läppchen zeigen unregelmäßigen mehrschichtigen Zellbelag, im Bläschenlumen zahlreiche desquamierte Zellen, meist füllen diese das Lumen ganz aus. Die Zellen von mittlerer Größe mit bläschenförmigem Kern, daneben aber etwas kleinere Zellen mit kleinem stark gefärbtem Kern. In der Mehrzahl der Bläschen sind beide Zellarten nebeneinander in verschiedener Proportion vorhanden. In andern Bläschen sind die Zellen in der Mehrzahl kleiner. Dies ist namentlich der Fall in einigen Läppchen, in denen die Abgrenzung der Bläschen keine deutliche ist. Der Zelleib klein wenig färbbar, der Zellkern sehr klein, dunkelgefärbt (atrophische Läppchen).

Im Stroma und auch intralobulär einige rundliche Lymphozytenherde, aber keine Follikel mit Keimzentren. Hier auch einige gelapptkernige Leukozyten und Plasmazellen.

33. Frau Be... Mittelgroße bis große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Der rechte exzidierte Lappen klinisch größer, als der linke; er mißt 8 auf  $5\frac{1}{2}$  auf  $2\frac{1}{2}$  cm. Gewicht 87 g. Vaskuläre Symptome vorhanden. Makroskopisch und mikroskopisch entspricht die Drüse am meisten derjenigen von Fall 31, nur daß sie viel größer ist.

Eine deutliche subkapsuläre Zone ist nicht zu unterscheiden. Nur ganz selten finden sich etwas unregelmäßig geformte Bläschen, in denen aber stets nur ein Teil des Epithels einschichtig ist und das Epithel zylindrisch. Im übrigen verhält sich das Epithel wie dort. Auch hier sind die Zellen im ganzen klein und finden sich ziemlich viele kleine runde chromatinreiche Kerne. Der Bläscheninhalt verhält sich in Quantität und Färbbarkeit wie dort.

In einigen Läppchen ist das intralobuläre Stroma um die Bläschen, die klein sind, etwas vermehrt. Die Zellen verhalten sich jedoch hier, wie in den übrigen Partien. Im Stroma und Läppchengewebe einige Lymphozytenhaufen von regelmäßiger Anordnung, keine Lymphfollikel mit Keimzentren.

34. Fr. Ruy..... Geringe diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Rechter Lappen etwas größer, als der linke. Deutliche vaskuläre Symptome. Drüse druckempfindlich. Der rechte exzidierte Lappen mißt 7 auf 5 auf 2 cm. Gewicht 17 g.

Makroskopisch und mikroskopisch ist die Drüse derjenigen von Fall 114 analog. Etwa ein Drittel aller Bläschen enthält schwach färbbaren Inhalt, also etwas mehr als in Fall 31. Einige Läppchen sind verkleinert, um die Drüse ist das Stroma etwas vermehrt, hier ziemlich viele Zellen mit kleinen runden chromatinreichen Kernen, aber keine weiteren Degenerationserscheinungen. Im Stroma und Läppchengewebe mehrere Lymphozytenherde und auch schöne Lymphfollikel mit Keimzentren.

### Zusammenfassung der Gruppe II.

Die Vergrößerung der Schilddrüse ist in dieser Gruppe, ganz im Gegensatz zu der Mehrzahl der Strumen der andern Gruppen, eine nicht gleichmäßige. Der eine Seitenlappen ist hier meist größer als der andere. Die Größe der Strumen ist im ganzen eine geringe. Die Dimensionen des größern der Seitenlappen variieren von 6 bis  $6\frac{1}{2}$  auf 4 bis  $4\frac{1}{2}$  auf 2 bis  $2\frac{1}{2}$  cm; nur zwei Drüsen waren größer 8 bis 9 auf 5 bis 6 auf  $2\frac{1}{2}$  bis 3 cm. Die Dimensionen des kleinern Lappens variieren nach klinischen Maßen zwischen 5 und  $6\frac{1}{2}$  cm Länge und 3 bis  $5\frac{1}{2}$  cm Breite.

Auffallend ist, daß mit wenigen Ausnahmen der rechte Lappen der größere ist. Das Gewicht des größern exzidierten Lappens variierte bei den kleinen Drüsen zwischen 20 und 50 und bei den größern zwischen 75 und 85 g. Das des kleinern dürfte oft die Norm nicht überschreiten. Wir haben in dieser Gruppe keine post mortem gewonnene Drüse.

Die Oberfläche dieser Strumen ist abgekapselt, hier und da einige Adhäsionen. Die Oberfläche ist meist nicht überall gleich, im Oberhorn ist sie meist feinlappig, im Unterhorn groblappig. Sehr auffallend sind die tiefen Furchen zwischen den Lappen, in denen Venen verlaufen. Die Einteilung dieser deutlichen Lappen in kleinere Läppchen ist eine undeutliche. Die Konsistenz des Gewebes ist eine mäßig derbe. Das Gewebe ist zäh. Oft jedoch ist an der frischen Drüse eine mehr elastische und wenigstens oberflächlich weichere Konsistenz vorhanden. Klinisch ist die Konsistenz fast immer als derbelastisch angegeben (bei genauer Palpation oberflächlich weich und in der Tiefe derber). Das Oberhorn sehr oft im Gegensatz zum Unterhorn weich. Es ist charakteristisch, daß die Konsistenz nicht überall gleichmäßig ist.

Die Schnittfläche zeigt im ganzen eine feine Lappung, im Oberhorn meist feiner als im Unterhorn. Die Lappung ist eine sehr gleichmäßige. Die größern Lappen ziemlich scharf, die kleinern etwas undeutlicher gegeneinander abgegrenzt.

Die Farbe des Gewebes ist eine dunklere als bei den Strumen der Gruppe I, sie variiert etwas, je nachdem ein ganz früher oder späterer Schnitt angelegt wird, auch je nachdem die Venen in den tiefen Furchen der Oberfläche gefüllt sind, oder nicht. Je nachdem ist die Schnittfläche bläulich oder nicht. Im ganzen ist die Farbe jedoch mehr gelbbraun, im Gegensatz zu derjenigen der Strumen der Gruppe I, wo sie vielmehr grau oder graurot war. Hier und da findet man die Farbe unter der Kapsel mehr bläulich, im Innern mehr gelbbraun.

Die Transparenz ist eine mäßige, hängt jedoch vom Kolloidgehalt ab. Hier und da finden sich trübe Stellen.

Von der Schnittfläche ist im ganzen wenig Sekret abzustreifen. Dasselbe ist meist dünnflüssig, auch wenn viel diffus leicht färbbarer Bläscheninhalt vorhanden ist. Die Bläschen sind makroskopisch nicht sichtbar. Fast immer ist eine deutliche und sehr feine Läppchenzeichnung vorhanden. Die Primärläppchen sind ziemlich scharf, die Sekundärläppchen weniger scharf von einander abgetrennt. Die Größe der Läppchen ist in der Mehrzahl eine normale. In den größern Drüsen finden sich größere Läppchen. Jedoch findet man, mit wenigen Ausnahmen, eine große Anzahl mehr oder weniger stark verkleinerter Läppchen, die meist gruppenweise angeordnet sind, deren Durchmesser nur Bruchteile eines Millimeters betragen. Diese Läppchen sind stets mit relativ breiten bindegewebigen Septen ganz umgeben. Das Stroma ist jedoch nicht besonders kernreich, nicht als ob es frisch gewuchert wäre. Im übrigen ist das Stroma nicht vermehrt. In den interlobulären Septen zahlreiche, ziemlich große Gefäße. Die intralobulären Septen sind vielfach nicht gut erhalten. Da, wo sie es sind, ist im Gegensatz zu

den Fällen der Gruppe I, mehr Bindegewebe vorhanden. Man findet hier, viel weniger als dort, Septen, die nur aus einer Kapillare bestehen, deren Lumen leer ist und weit klafft. Die bindegewebige Kapsel ist nur selten etwas verdickt, hingegen ist sie durchwegs nicht so dünn wie bei den Fällen der Gruppe I. Unter der Kapsel in dem Bereich der abgeplatteten Läppchen, die sich vom übrigen Gewebe unterscheiden, findet man *sehr oft* die Gefäße sehr stark gefüllt, auch die intra-lobulären.

Die *Bläschen*: Die Größe der Bläschen ist hier in der großen Mehrzahl eine *mittlere*, von 0.2 bis 0.5 mm, ihre Form ist rundlich oder oval. Daneben sind viele kleine Bläschen vorhanden, von derselben Form. Viel seltener sind größere Bläschen von 1—2—4 mm Durchmesser. Die Letzteren meist nur in den Läppchen, wo noch färbbares Kolloid vorhanden ist. Die Verteilung der Bläschen ist im ganzen eine sehr gleichmäßige, nur die großen Bläschen sind gruppenweise nur in einigen Läppchen vorhanden.

Ein deutlicher Unterschied ist fast ausnahmslos zwischen der Partie unter der Kapsel und den tiefern Partien vorhanden. Die Bläschen unter der Kapsel sind sehr scharf voneinander getrennt; die Septen, wie schon erwähnt, sehr gefäßreich. Hier kommen auch stets einige in der Form etwas unregelmäßigere Bläschen vor, die nicht nur länglicher (Abplattung), sondern auch hier und da ausgebuchtet sind. Diese subkapsuläre Zone ist meist schmal, sie fehlt nur oder ist nicht vollständig bei ganz wenigen Fällen, bei denen die Krankheit länger gedauert hat.

Im Innern der Drüse ist die Bläschenstruktur nicht immer erhalten, die Abgrenzung ist keine sehr scharfe, oft nicht mehr zu erkennen, namentlich im Zentrum der Läppchen. Hingegen sind in den mittelgroßen Bläschen meist die Lumina deutlich zu erkennen, nur bei den kleinen Bläschen ist sehr häufig kein Lumen vorhanden, ihre Abgrenzung ist aber eine schärfere als die der mittelgroßen Bläschen. In den oben beschriebenen gruppenweise vorhandenen ganz kleinen Läppchen, welche von relativ dicken Septen ganz umgeben sind, finden sich ganz kleine Bläschen, die außerordentlich dicht beieinander liegen, so daß bei schwacher Vergrößerung das Gewebe kompakt erscheint. Hingegen erkennt man bei starker Vergrößerung doch hier und da ganz kleine abgegrenzte Bläschen, mit ganz kleinem zentralem Lumen. Das *Epithel* in diesen Drüsen zeigt sehr charakteristische Veränderungen in der *Menge*, der *Form* und der *Lagerung* der Zellen. Es ist vorauszuschicken, daß wir mit Ausnahme von ganz wenigen Fällen subkapsulär eine Zone komprimierten Gewebes gefunden haben, wo in den kleinen rundlichen oder namentlich größern länglichen, hier und da unregelmäßigen Bläschen, sich ein ganz regelmäßiger einschichtiger Zellbelag vorfindet, wo die Epithelzellen gegenüber der Norm nur eine Änderung der Form aufweisen. Sie zeigen nämlich in den kleinen rundlichen oder ovalen Bläschen vermehrten Höhen- und Breitendurchmesser. In den unregelmäßig geformten sind sie oft zylindrisch, aber selten hochzylindrisch. Nur vereinzelt findet sich Fältelung des Epithels

resp. Papillenbildung mit hohen Zylinderzellen. Hingegen fehlen die ganz schlanken, keulenförmigen Zellen, die wir bei der Gruppe I vorwiegend fanden. Nirgends findet sich abgeplattetes Epithel. Im Innern, und zwar ziemlich scharf gegen die subkapsuläre Zone abgegrenzt, werden die Epithelzellen unregelmäßig in Form und Lagerung. Die Größe der Zellen ist eine verschiedene, aber im ganzen sind die größern Zellen in der Minderzahl. Die Zellen sind meist mittelgroß und kleiner, aber nirgends abgeplattet und zwar finden sich Zellen von verschiedener Größe in ein und demselben Bläschen. Nur in wenigen und meist größern Bläschen findet sich ein regelmäßig einschichtiger Zellbelag von etwas größern und dazwischen auch kleinern Zellen. Sonst ist fast überall der Epithelbelag unregelmäßig mehrschichtig. In den etwas größern Bläschen ist meist ein Teil des Epithels einschichtig, ein anderer Teil mehrschichtig, hier und da ist die Mehrschichtigkeit nur stellenweise vorhanden, so daß zungenförmige Vorsprünge von unregelmäßig aufeinanderengelagerten Zellen entstehen. Häufig sind diese Zellen nicht mehr im Zusammenhang mit dem Randbelag, sondern schwimmen in Gruppen oder einzeln im Lumen des Bläschens. Diese Zellen verändern dabei oft ihre Form und werden polyedrisch. Ist färbbarer Bläscheninhalt vorhanden, so können die Zellen, seltener die Zellgruppen, im Kolloid drinn liegen, dann ist es sehr schön zu sehen, wie sich um jede Zelle oder Zellhaufen ein fast regelmäßiger runder Hof farblosen oder helleren Bläscheninhalts findet. In den mittelgroßen und kleinen Bläschen ist die Unregelmäßigkeit eine noch viel größere, vielfach finden sich Bläschen, die vollständig von Zellen ausgefüllt sind, entweder in mehr regelmäßigen Lagen oder viel häufiger unregelmäßig locker. Die Zellen sind in den kleinen Bläschen kleiner als in den mittelgroßen, aber im einzelnen Bläschen ist die Größe der Zellen, wie auch der Kerne weniger wechselnd als bei der Gruppe III. Nur selten sind auch die wandständigen Zellen unregelmäßig geformt und, meist aber nur einzeln, von der Wand abgewichen. Fast überall sind die Zellgrenzen scharfe, nur in den kleinen Bläschen und namentlich in den (atrophischen) verkleinerten Läppchen, wo die Bläschenabgrenzung oft fehlt, sind die Zellgrenzen unscharf, das Protoplasma gequollen und locker gekörnt.

Das P r o t o p l a s m a der Zellen ist fast durchwegs sehr fein und diffus fein gekörnt. Mit Eosin gut färbbar, in den Randpartien dunkler, im Innern blasser. Das Protoplasma der Zellen, die desquamiert sind, verhält sich gleich, wie dasjenige der wandständigen Zellen. Die K e r n e sind verschieden groß, nicht entsprechend der Größe der Zellen, seltener sind sehr große ovale bläschenförmige Kerne. Die meisten Kerne sind rund, entweder etwas größer, bläschenförmig oder klein mit sehr dichten Chromatinkörnern, die letzteren etwas häufiger in den desquamierten Zellen. Selten sind unregelmäßig geformte Kerne, dagegen findet man relativ häufig an den Stellen, wo das Epithel mehrschichtig ist oder auch, wo sehr zahlreiche desquamierte Zellen das Lumen ausfüllen, schöne Kernteilungsfiguren.

Die kleinen chromatinreichen Kerne haben oft nur die Größe von Lymphozytenkernen und wären von solchen schwer zu unterscheiden, wenn nicht, außer

in den atrophischen Läppchen, stets ein größerer Zelleib erkenntlich wäre. Sie finden sich bei diesen Strumen namentlich im Zentrum der Bläschen resp. in den desquamierten im Bläschenlumen gelegenen Zellen. Gerade durch diese Anordnung ist ein Hauptunterscheidungsmerkmal zu den unten zu beschreibenden Lymphozytenherden und ausgebildeten Lymphfollikeln gegeben.

Bläscheninhalt verhält sich zu demjenigen der Gruppe I sehr verschieden; nur in wenigen Bläschen der Randpartien findet sich zentraler kompakter Bläscheninhalt mit starker Randvakuolisierung. Bläschen, die sich auch im übrigen verhalten, wie diejenigen der Gruppe I. Daneben findet man hier in den Randpartien Bläschen von verschiedener Größe, deren Lumen mäßig dunkel gefärbter Inhalt mit reichlich Randvakuolen zeigt, der dem Inhalt der Mehrzahl der Bläschen normaler Drüsen entspricht. Diese Bläschen haben, wie oben gesagt, einen Zellbelag von ziemlich großen kubischen bis niedrig zylindrischen Zellen. Der Bläscheninhalt zeigt gegen den Zellbelag zu starke Vakuolisierung, jedoch sind die Vakuolen nicht so regelmäßig wie in den Bläschen normaler Drüsen. Der Zellbelag ist aber auch hier nicht regelmäßig, stellenweise sind die Zellen abgehoben vom Rand, dem Inhalt anliegend; diese Zellen werden gewöhnlich von etwas unregelmäßiger Form. Der kolloide Inhalt ist dann an diesen Stellen diffus heller gefärbt. Viel häufiger finden sich Stellen, wo der Epithelbelag mehrschichtig ist und die Zellen der innern Schichten unregelmäßig, vielfach desquamiert im Bläscheninhalt schwimmen, hier ist wie schon oben erwähnt die Aufhellung des Bläscheninhalts eine schön konzentrische um die desquamierte Zelle. Mit Ausnahme dieser Bläschen der Randzone ist nun der Bläscheninhalt in der ganzen Drüse ein viel dünnflüssigerer entweder diffus färbbarer oder farbloser. In den mittelgroßen und etwas größeren Bläschen mit unregelmäßig mehrschichtigem Epithelbelag, aber mit wenigen desquamierten Zellen ist der Bläscheninhalt hell gefärbt, infolgedessen die Vakuolen weniger deutlich sichtbar (d. h. die Aufhellung des Inhalts mehr eine diffuse) auch um die desquamierten Zellen herum; hier ist schon öfters der Inhalt fast farblos. Dann finden sich Bläschen ohne färbbaren Inhalt. Diese sind teilweise mittelgroß, das Lumen enthält zahlreiche desquamierte Zellen. Hier finden sich zwischen den größern polyedrischen Zellen mit bläschenförmigem Kern kleinere Zellen mit kleinem runden Kern mit Chromatinklumpen und auch hier und da kleine dunkle Kerne, um die herum ein Zelleib nicht deutlich zu erkennen ist und die von Lymphozyten schwer zu unterscheiden sind. Endlich finden sich hier Bläschen, in denen das ganze Lumen unregelmäßig von desquamierten Zellen ausgefüllt ist, von gefärbtem Bläscheninhalt ist nichts zu sehen. Auch hier finden sich vielfach wandständig oder im Innern, die genannten lymphozytenähnlichen atrophischen Zellen. Diese kleinen, fast soliden Bläschen und die etwas größeren Bläschen ohne färbbaren Inhalt finden sich weitaus in der Mehrzahl, so daß im ganzen wenig färbbares Kolloid vorhanden ist. Dieses findet sich nur stellenweise in Gruppen größerer Bläschen.

In den atrophischen Läppchen ist von Bläscheninhalt nichts mehr zu erkennen.

L y m p h o i d e s G e w e b e haben wir in den Präparaten dieser Gruppe in allen Fällen gefunden, jedoch stets nur wenige unregelmäßige kleine Lymphozytenhaufen, nur in zwei Fällen fanden sich ausgesprochene, aber nicht zahlreiche Lymphfollikel.

Der J o d g e h a l t der Strumen dieser Gruppe ist sehr verschieden hoch, zweimal bei Vorhandensein von etwas mehr färbbarem Bläscheninhalt fand sich ein hoher und sehr hoher Gesamtjodgehalt. Bei wenig färbbarem Inhalt fand sich sehr wenig Jod in der Drüse.

### Gr u p p e IIIA.

35. Fr. Al. . . . . Große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Lappige Oberfläche, feste oberflächlich elastische Konsistenz, sehr starke vaskuläre Symptome. Schnittfläche zeigt normale Lappchenzeichnung. Farbe grau, ziemlich transparent, von der Schnittfläche ziemlich reichlich dünne, nicht klebrige Flüssigkeit abzustreifen. Alle Schnitte zeigen dasselbe Bild. Lappchen von meist normaler Größe, einige vergrößert, einige wenige verkleinert. Stroma nicht vermehrt. In jedem Lappchen kleine bis mittelgroße und einige größere Bläschen. Die meisten Bläschen haben unregelmäßige Form. Sozusagen in jedem Lappchen finden sich neben mittelgroßen bis großen unregelmäßig verzweigten Bläschen, kleine mehr runde oder ovale. In den verkleinerten Lappchen sind fast nur runde kleine Bläschen vorhanden, jedoch ist hier die Bläschenstruktur nicht überall eine gute. Der Epithelbelag ist nirgends ein ganz regelmäßig einschichtiger. In den größeren, namentlich unregelmäßig geformten Bläschen findet sich sehr oft noch ein Teil des Wandbelags mit hohem einschichtigem Zylinderepithel besetzt. Namentlich sind hier und da, aber selten, schöne papillenförmige Vorsprünge ins Lumen mit hohem Zylinderepithel bekleidet vorhanden. Im übrigen ist das Epithel ganz unregelmäßig. Es ist überall mehrschichtig. Die Zellen aber von verschiedener Form. Am seltensten ist mehrschichtiges Zylinderepithel vorhanden. Die Zellen gegen das Lumen zu sind dann meist weniger schön zylindrisch. Am häufigsten sind Zellen von mittlerer Größe, oft etwas größer, häufig etwas kleiner, rundlicher oder polyedrischer Form mit meist zentral gelegenen, rundlichem Kern. In der Größe und Struktur sind die Kerne sehr verschieden: entweder bläschenförmig hell mit feinem Chromatinnetz und einem Kernkörperchen, von mittlerer Größe, aber wechselnd doppelt bis viermal so groß als Lymphozytenkerne und herunter bis zur Größe eines Lymphozytenkerns, der dann nur eine dunkelgefärbte Chromatinmasse darstellt. Das Protoplasma der Zellen oft feingekörnt, ganz blaß oder stärker eosinrot bis homogen blaß. Endlich finden sich jedoch eher selten Zellen, die kleiner sind, als die vorhergehenden, aber sonst ähnlich, nur daß die Kerne sehr klein sind, von der Größe eines Lymphozytenkernes, diese Kerne sind sehr dunkel gefärbt, chromatinreich.

In den mittelgroßen Bläschen ist fast überall der ganze Wandbelag mehrschichtig, hier sind die Zylinderzellen selten, weitaus überwiegend die großen unregelmäßig geformten Zellen, ebenfalls seltener etwas kleinere Zellen, mit kleinen chromatinreichem Kern.

In den kleinen Bläschen sind keine Zylinderzellen, sondern nur die zwei andern Formen von Zellen vorhanden. Gefärbter Bläscheninhalt ist sozusagen keiner vorhanden. Nur in einigen wenigen größeren Bläschen oder Bläschengruppen, die große Ähnlichkeit mit solchen bei Kolloidstrumen haben, findet sich stark eosin gefärbter Inhalt, aber nur zentral, peripherisch mit sehr starker Vakuolisierung. Im übrigen findet sich in den Bläschen, die nicht mit Zellen angefüllt sind, sehr blaßroter oder farbloser Inhalt, hier und da ein Fasernetz bildend, oder einen zentralen Kern mit radiären Fasern, seltener leicht körnig in Körner zerfallend, häufiger homogen. In diesen Bläschen finden sich aber auch fast ohne Ausnahme mit dem Wandbelag nur locker zusammenhängende und auch im Bläscheninhalt liegende Zellen, dieselben haben meist dieselbe Form, wie die beschriebenen Zellen des mehrschichtigen Wand-

belags, selten sind Zellen mit dunklen zackig unregelmäßig geformten Kernen. Ganz selten finden sich desquamierte Zellen mit freien Chromatinkörnern. In den verkleinerten Läppchen, die zunächst als ungegliederte Felder von Zellen imponieren, ist wie schon gesagt, die Bläschenstruktur nicht überall deutlich. Hier finden wir neben den großen Zellen der zweiten Kategorie kleine Zellen mit kleinem stark gefärbtem Kern. Hier sind die Zellen oft nicht mehr gut erhalten und die Kerne vielfach frei, unregelmäßig, zackig verkrumpelt, und auch Zellen mit freien Chromatinkörnern (Atrophie). Hier ist nirgends färbbarer Bläscheninhalt vorhanden.

Im Stroma ist stellenweise geringe unregelmäßige perivaskuläre Kleinzellinfiltration vorhanden, von uni- und multinukleären Leukozyten mit Plasmazellen. Viel zahlreicher sind aber im Stroma mehr rundliche Herde, die nur aus kleinen Lymphozyten bestehen und viele nebeneinanderliegende Lymphfollikel. Vielfach gleichen die Bilder ganz denen bei Lymphombildung.

36. Fr. Ar. . . Große diffuse Hypertrophie der Schilddrüse. Die linke Seite mißt 11 auf 6 cm klinisch. Die Patientin wurde auswärts schon einmal operiert und zwar war ein Stück der rechten, nach Angabe ebenso großen, hyperplastischen Drüsenhälfte reseziert worden. Danach ziemlich bedeutende Besserung, später wieder starke Verschlimmerung, jedoch soll die Krankheit nicht den ursprünglichen Grad erreicht haben. Es wird jetzt ein Stück der linken Drüsenhälfte reseziert; es mißt  $8\frac{1}{2}$  auf 4 auf  $3\frac{1}{2}$  cm. Gewicht 54.3 g. Oberfläche seichtlappig. Konsistenz ziemlich derb. Schnittfläche graubräunlich, stellenweise rötlicher. Von der Schnittfläche ist eine mäßige Menge etwas klebriger Flüssigkeit abzustreifen. Die Schnitte zeigen so ziemlich dieselben Bilder, nur gegen die Stelle der früheren Operation zu findet sich narbiges Gewebe. Dieses hat eine Breite von 1 bis  $1\frac{1}{2}$  cm, hier finden sich baumförmig verzweigte, schmalere und breitere grauweiße derbe Balken aus Bindegewebe. Dieses nicht sehr kernreich, teilweise hyalin degeneriert. Zwischen den Balken Reste von Läppchen mit nur teilweise deutlicher Bläschenstruktur und teilweise gut erhaltenen Zellen und Kernen, wie im Läppchengewebe, teilweise kleinen unregelmäßigen Zellen mit kleinen rundem chromatinreichem Kern. Sonst im Stroma in dieser Partie einige kleine Hämorrhagien. Perivaskulär ziemlich zahlreiche Lymphozyten, auch in den Gefäßen, sind in den Schnitten auffällig viele Lymphozyten.

Die übrigen Schnitte zeigen normale Läppchenzeichnung, die Läppchen zum größeren Teil vergrößert. Die Größendifferenzen der Läppchen sind sehr gering. Die Zusammensetzung der Läppchen ist dem von Fall 35 ganz ähnlich, nur finden sich etwas mehr mittelgroße und auch etwas größere Bläschen. Dieselben haben im großen Ganzen auch unregelmäßige Form wie dort, jedoch mit etwas weniger verästeltem Lumen. Auch hier überall neben den größeren auch kleinere Bläschen, diese sind jedoch hier in der Minderzahl.

In einer Anzahl namentlich der mittelgroßen und größeren Bläschen, ist ein regelmäßig einschichtiger Zellbelag vorhanden. In der Mehrzahl jedoch ist das Epithel unregelmäßig mehrschichtig.

Die Zellen verhalten sich wie dort, nur sind die kleinen Zellen mit kleinem chromatinreichem Kern viel weniger zahlreich. Die größeren Zellen sind meist in allen Dimensionen groß. Die Zylinderzellen sind häufiger, als in Fall 35 und meist etwas breiter, das Protoplasma dunkler, homogener auch gegen das Lumen zu. Endlich findet sich hier, aber allerdings nur vereinzelt, eine vierte Kategorie von Zellen, die sehr groß sind, oft mit unregelmäßig polyedrischem Zellaib, zum Teil feinkörnig blauesinrot, zum Teil mehr homogen, stark eosinrot. Die Kerne meist zentral, sind hier sehr groß, oft Rieskerne. Sie finden sich in den mittelgroßen Bläschen, selten in den größeren; im Schnitt ist meist nur eine im Zellbelag eines Bläschens. Die Kerne sind rund oder oval, zweibis dreimal so groß wie die bläschenförmigen Kerne der übrigen Zellen, meist schön bläschenförmig, wenig chromatinreich, viel seltener unregelmäßig konturiert, chromatinreicher.

In dieser Drüse findet sich in mehr Bläschen als in Fall 35 eosingefärbter Bläscheninhalt. Derselbe zeigt in der Peripherie sehr starke Vakuolisierung. Er findet sich in den größeren nicht sehr unregelmäßigen Bläschen. In der Mehrzahl der Bläschen, die unregelmäßige Form haben, sowie in den kleinen Bläschen findet sich entweder nur ganz schwach oder ungleich eosingefärbter

Inhalt oder farbloser Inhalt. In einer großen Anzahl von Bläschen, oft in ganzen Läppchen, sind die Lumina von desquamierten Zellen gefüllt. Diese sind oft von unregelmäßiger Form. Auch Zellen mit kleinem rundem chromatinreichem Kern sind hier vorhanden, aber nicht sehr zahlreich.

Nur wenige kleine Lymphozytenherde im Stroma. Keine schönen Lymphfollikel.

37. Hr. Ba. . . . . Ziemlich große, im ganzen diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse mit mehreren ganz kleinen bis 1 cm im Durchmesser messenden Knoten.

Die Knoten bestehen zum größten Teil aus großen Bläschen, die niedrig kubisches bis niedrig zylindrisches Epithel in meist regelmäßig einschichtiger Lage enthalten, sie sind mit ziemlich stark eosingefärbtem Inhalt gefüllt, dieser zeigt in der Peripherie an den Stellen, wo niedrig-zylindrisches Epithel ist, ziemlich starke Randvakuolisierung. In einigen der großen Bläschen ist zum Teil mehrschichtiger Wandbelag vorhanden und sind hier desquamierte, im gefärbten Inhalt schwimmende Zellen. Diese Zellen sind im ganzen gut erhalten, von mittlerer Größe, oft etwas unregelmäßiger Form, das Protoplasma heller gefärbt als der Bläscheninhalt, die Kerne mittelgroß, bläschenförmig; um diese Zellen ist häufig ein hellerer oder vaskuolisierter Hof im sonst dunkler gefärbten Bläscheninhalt vorhanden. Oft finden sich dünne Stellen der Wand zwischen zwei großen Bläschen, wo das Epithel abgeplattet, die Kerne klein, quergelegen, stark gefärbt sind. Neben den großen Bläschen finden sich kleinere, wo das Epithel vielfach mehrschichtig ist und vielfach desquamierte Zellen das Lumen ausfüllen. Die gewucherten Zellen sowie die desquamierten sind nicht groß, meist von der Größe des mittleren kubischen Epithels, kubisch oder mehr rundlicher Form mit zentralem mittelgroßem, bläschenförmigem Kern. Kleinere Zellen mit rundem ganz kleinem ganz dunkelgefärbtem Kern, wie wir sie im mehrschichtigen Epithel und den desquamierten Zellen im diffusen Anteil der Struma finden, sind hier sozusagen keine vorhanden.

Im Zentrum der Knötchen findet sich etwas hyaline Degeneration.

Die diffus hyperplastischen Partien, die bei weitem überwiegen, weshalb die Struma ohne weiteres zu den diffusen gerechnet wird, zeigen genau das Bild der Struma Fall 36. Es finden sich jedoch hier etwas mehr von den unregelmäßigen Bläschen mit regelmäßig einschichtigem hohem Zylinderzellbelag mit zahlreichen papillenförmigen Einbuchtungen ins Lumen. Die Zellwucherung ist hier eine sehr üppige. Wir finden hier und da Bilder, die auf Neubildung von Bläschen hindeuten, indem die papillenartigen Vorsprünge gegeneinanderwachsen und schließlich verschmelzen. Jedoch steht diese Neubildung von Bläschen keineswegs im Vordergrund. Wir haben daneben auch hier gerade Bilder, wo neben einem unregelmäßigen Bläschen mit hohem Zylinderepithel, kleine Bläschen mit abgeplattetem Epithel mit unregelmäßigem länglichem dunkelgefärbtem Kern und zum Teil fehlendem Epithelbelag, mit zentrale sehr kompakte blaugefärbte Schollen im Bläschenlumen vorhanden sind. Diese Bläschen finden sich oft gerade an der Basis einer papillenartigen Bildung eines größeren Bläschens, also da, wo wir bei beginnender Strumabildung eine Neubildung von Bläschen erwarten würden, während es sich hier offenbar um einen regressiven Vorgang handelt.

In diesen großen unregelmäßigen Bläschen findet sich ab und zu färbbarer Bläscheninhalt, der aber nur hell eosingefärbt, gar nicht kompakt ist. Weit aus der Mehrzahl der Bläschen und sozusagen alle kleinen Bläschen, zeigen Unregelmäßigkeit des Epithels, Mehrschichtigkeit und Desquamation. Die Zellen wie im Fall 36, ebenso der Bläscheninhalt. Im Stroma in jedem Schnitt mehrere perivaskuläre, aber rundliche Lymphozytenhaufen.

38. Fr. Bu. . . . Große diffuse Hyperplasie der ganzen Thyreoidea. Ein Seitenlappen 9 auf 5 auf  $3\frac{1}{2}$  cm. Gewicht eines Seitenlappens 71.5 g; lappige Oberfläche. Gelbbraunliche Schnittfläche. Transparenz nicht sehr gut. Regelmäßige Läppchenzeichnung, Läppchen zum kleinen Teil verkleinert, sonst von normaler Größe. Was diese Struma von der bisher beschriebenen dieser Gruppe unterscheidet, ist der Umstand, daß in einer ganz schmalen subkapsulären Zone, die aus etwas länglichen Läppchen besteht, alle Bläschen regelmäßig einschichtiges hohes zylindrisches Epithel besitzen, sich in Form, Größe, Epithel und Bläscheninhalt ganz gleich ver-

halten, wie die Bläschen der Strumen der Gruppe I a. Einwärts von dieser subkapsulösen Zone sind sozusagen keine Bläschen mit vollständig regelmäßig einschichtigem Zellbelag vorhanden. Partieller einschichtiger Belag mit hohen Zylinderzellen ist viel seltener, als in Fall 35. Die Bläschenstruktur ist sonst der in Fall 35 ganz analog. Die kleineren, runden Zellen mit kleinerem rundem chromatinreichen Kern sind aber viel häufiger als dort. Die Zylinderzellen in mehrfacher Schicht sind seltener.

Mehrfach haben wir hier in den Bläschen mit mehrschichtigem mittelgroßem Epithel schöne Kernteilungsfiguren gefunden.

In weitaus der Mehrzahl der Bläschen, namentlich in allen größern, unregelmäßigen, findet sich farbloser Inhalt. In einer Anzahl kleiner Bläschen in vielen Läppchen findet sich ein kleiner zentraler kompakter Kern resp. Schollen, der leicht bläulich gefärbt ist. Es scheint dieser Befund darauf hinzudeuten, daß früher kompakterer färbbarer Bläscheninhalt vorhanden war, wofür wir übrigens fast überall Anhaltspunkte haben und für welchen Standpunkt wir in der Schlußbesprechung eintreten werden.

Ganz selten finden sich etwas verkleinerte Läppchen, in denen die Struktur im ganzen noch erhalten ist. Das Stroma ist nicht vermehrt.

Im Stroma ist stellenweise etwas perivaskuläre Infiltration mit gelapptkernigen Leukozyten vorhanden.

Dagegen finden sich keine rundlichen Herde von Lymphozyten, die als Lymphfollikel aufgefaßt werden könnten.

39. Fr. l. Da . . . Große diffuse Hypertrophie der Thyreoidea mit starken vaskulären Symptomen. Makroskopisch und mikroskopisch ist das Präparat demjenigen von Fall 35 analog. Vielleicht sind hier im ganzen mehr Zylinderzellen vorhanden, jedoch ist dies nur relativ zu sagen, jedenfalls sind die kleineren runden Zellen mit kleinen runden, stark gefärbten Kernen, wie Lymphozytenkerne, seltener.

Färbbarer Bläscheninhalt ist sozusagen nirgends vorhanden.

40. Frau Ess. . . Große diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea. Größe der Seitenlappen 10 bis 11 auf 5 bis 6 auf 3 bis 4 cm. Mittelstück 4 auf 2 bis 3 auf 2 cm. Etwas groblappige Oberfläche. Konsistenz klinisch oberflächlich weich, elastisch, in der Tiefe derber. Konsistenz des Präparates sehr derb elastisch. Starke vaskuläre Symptome.

Schnittfläche hellgrau, stellenweise mehr rötlich, transparent, im ganzen regelmäßige Läppchenzeichnung, Läppchen vergrößert, 3 bis 6 bis 7 mm Durchmesser. Einige wenige bis 1 cm im Durchmesser messende Knötchen. Die Knoten zeigen genau das Bild, wie diejenigen im Fall 36, sowie auch die ganze Struma histologisch der von Fall 6 am nächsten steht. Die Struma hier ist noch etwas größer. Wir finden hier in den meisten Läppchen etwas mehr von den größern Bläschen, als dort und auch noch größere Bläschen als dort. Die Papillenbildungen sind hier etwas seltener, jedoch sind die Zellen, da wo einschichtiges Epithel vorhanden ist, sehr hochzylindrisch. N i r g e n d s ist der Epithelbelag in der ganzen Zirkumferenz des Bläschens regelmäßig einschichtig, hierin ist der Unterschied zu den Strumen der Gruppe III c gelegen. Vielfach, haben wir hier mehr-, d. h. zwei- bis dreischichtiges Zylinderepithel, gewöhnlich sind, wenn mehr Schichten vorhanden sind, die Zellen gegen das Lumen zu unregelmäßig polyedrisch groß. Auch im regelmäßigen Zellbelag finden sich zwischen den sehr hohen Zylinderzellen hier und da kleine runde Zellen mit kleinem rundem Kern, in der Größe von Lymphozyten, wie wir dies in den Strumen der Gruppe I hier und da fanden. Die mittelgroßen Bläschen treten an Zahl im ganzen etwas zurück, die kleinen Bläschen sind zahlreich, auch hierin nähert sich diese Struma denen der Gruppe I. In den kleinen Bläschen ist hier überall mehrschichtiges Epithel vorhanden. Es finden sich alle Übergänge von ziemlich großen niedrigzylindrischen bis zu rundlichen und polyedrischen Zellen und von mittelgroßen bläschenförmigen, wenig chromatinhaltigen Kernen, bis zu ganz kleinen runden Kernen, wie Lymphozytenkernen. Der Bläscheninhalt zeigt nirgends intensive Eosinfärbung. In den großen Bläschen ist er hell eosinrot bis farblos, ziemlich diffus gefärbt.

Seiner durchwegs flüssigen Konsistenz entsprechend sind keine Randvakuolen vorhanden. In den kleinen Bläschen, sowie in den mittelgroßen ist farbloser Inhalt vorhanden, meist homogen, selten etwas gekörnt. Auch in einigen größeren Bläschen ist farbloser Inhalt, hier sieht man hier und da einzelne oder Gruppen desquamierter Zellen in diesem Inhalt schwimmen. Das Protoplasma der Zellen ist hier sehr hell, oft etwas gekörnt, die Zellgrenzen im ganzen scharf, die Zellen von verschiedener Form, die Kerne seltener mittelgroß. Bläschenförmig häufiger klein, meist ziemlich stark chromatinhaltig, öfters unregelmäßig. Vielfach sind unscharfe oder gar keine Zellgrenzen vorhanden, es findet sich dann im Bläscheninhalt eine unregelmäßig gekörnte farblose Masse mit unregelmäßigen oder runden starkgefärbten Kernen, oft nur Chromatinkörner. Stellenweise sind kleine Herde von Lymphozyten im Stroma, nirgends in bedeutender Größe zu schönen Follikeln ausgebildet.

Das Präparat stammt von derselben Patientin wie 39 und wurde durch Resektion des Unterhorns der andern Seite gewonnen. Die Patientin, die nach der Exzision der ersten Hälfte bedeutend gebessert aber nicht geheilt war, bekam eine neue Verschlimmerung, namentlich durch Jodmedikation des Arztes.

Das Präparat zeigt mit dem ersten sehr große Ähnlichkeit. Die Schnittfläche ist nicht so hellgraubräunlich, sondern etwas rötlicher. In dem Präparat sind keine Knötchen vorhanden. Lappchenzeichnung regelmäßig, wie dort, Lappchen etwas vergrößert wie dort, aber einige verkleinerte Lappchen, um welche das Stroma etwas vermehrt ist. In diesen Lappchen nur kleine Bläschen, Zeichen von Atrophie vorhanden.

Im übrigen finden sich genau dieselben größeren und großen, sowie kleinen Bläschen, die sich genau wie im ersten Präparat verhalten, in bezug auf Größe, Form, Zellen und Kerne. Dagegen ist der Bläscheninhalt etwas stärker eosingefärbt und zeigt hier und da Randvakuolen oder ist am Rande blasser oder farblos. Ferner finden sich hier allerdings nicht in großer Zahl und nicht in jedem Lappchen, mittelgroße Bläschen von regelmäßiger Form ohne Papillenbildungen mit ziemlich großen kubischen bis niedrigzylindrischen Zellen und mittelgroßen bläschenförmigen Kernen mit ziemlich gut gefärbtem Protoplasma. Hier ist auch gefärbter Bläscheninhalt vorhanden, allerdings nicht intensiv eosingefärbt und am Rande häufig farblos. Hier finden sich sogar Bläschen mit ganz regelmäßigem einschichtigem Zellbelag. Diese Bläschen fehlen im ersten Präparat ganz.

Im Stroma finden sich, namentlich im Bereich der oben genannten verkleinerten Lappchen, ziemlich viele unregelmäßige Lymphozytenhaufen, die nicht zu schönen Lymphfollikeln ausgebildet sind. Im anstoßenden Bläschengewebe, auch in den Lappchen, wo keine Zeichen von Atrophie vorhanden sind, finden sich besonders viele der kleinen runden Zellen mit Kernen, wie Lymphozyten. Man hat zuerst den Eindruck einer Kleinzellinfiltration, jedoch sind sichere Bilder von Einwandern dieser Zellen nicht vorhanden.

41. Hr. McG... Beiderseitige große diffuse Hyperplasie der Thyreoidea, makroskopisch und mikroskopisch sich gleich verhaltend wie die übrigen Fälle dieser Gruppe.

Mit Ausnahme des subkapsulären Zone, welche unregelmäßige mittelgroße oder größere und kleinere Bläschen mit einschichtig regelmäßigem hohem Zylinderepithel enthält, ist nirgends ganz regelmäßig einschichtiges Epithel vorhanden. Jedoch findet sich vielfach noch an einem Teil der Peripherie, namentlich an papillenartigen Vorsprüngen hohes Zylinderepithel in einschichtiger Lage. Einige dieser Bläschen enthalten leichte eosingefärbten Inhalt mit starker Randvakuolisierung; hier ist das Epithel fast im ganzen Umfang noch einschichtig, so daß der Fall sich der Gruppe III c nähert. Es überwiegt aber die unregelmäßige Zellwucherung mit Desquamation stark über die regelmäßige.

An einer ziemlich unbeschriebenen Stelle der Struma findet sich eine ziemliche Anzahl verkleinerter Lappchen, die mit Lupenvergrößerung kompakt erscheinen, in denen man nur ab und zu gut abgegrenzte kleine Bläschen mit einem ganz engen zentralen Lumen erkennt. Im übrigen finden sich ganz unregelmäßig geordnete Zellen von kleinen Dimensionen mit sehr wenig Proto-

plasma, viel kleiner als in den nicht verkleinerten Läppchen. Die Kerne noch vorhanden, klein meist ründlich, sehr chromatinreich, viele freie Kerne und auch Kernbröckel. Während man in diesem Präparate vielfach namentlich in der subkapsulären Zone, prallgefüllte Gefäße findet, sind solche in diesen verkleinerten Läppchen und ihren Septen nicht vorhanden. Einige wenige namentlich subkapsulär gelegene ründliche Herde von Lymphozyten.

42. Frau Ko... Große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse, starke vaskuläre Symptome. Drüse druckempfindlich. Makro- und mikroskopisch wie Fall 2 mit folgenden Unterschieden. Es sind noch weniger größere Bläschen als dort, aber mehr kleine. Dementsprechend weniger hohe Zylinderzellen. Es ist wie dort nirgends der Zellbelag wie in der ganzen Peripherie regelmäßig einschichtig. Aber er ist noch seltener an einem Teil der Peripherie eines Bläschens einschichtig. Die papillenartigen Einbuchtungen des einschichtigen Epithels gegen das Lumen zu sind hier sehr selten. Mehrschichtiger Zylinderzellbelag ist nicht vorhanden.

Der Bläscheninhalt verhält sich wie dort, nur daß wir, da sozusagen keine größeren Bläschen vorhanden sind, weniger färbbaren Inhalt haben. Jedoch finden sich hier einige kleine Bläschen, in denen der Inhalt leicht eosinfärbbar ist, mit starken Erscheinungen von Verflüssigung.

Im Stroma ist stellenweise etwas perivaskuläre Infiltration mit gelappt- und einkernigen Leukozyten vorhanden. Daneben ziemlich viele runde Lymphozytenherde zum Teil Lymphfollikel mit schönen Keimzentren. Die Gefäße sind hier stark gefüllt. Einige kleine Blutungen.

43. Frau Ro... Sehr große diffuse Vergrößerung der Thyreoidea mit starken vaskulären Symptomen. Die rechte Struma mit Mittelstück liegt zur Untersuchung vor. Sie hat groblappige Oberfläche, graugelbliche Farbe, derbe Konsistenz. Die Schnittfläche gleichmäßig blaßgrau-bräunlich, transparent, von der Schnittfläche sehr wenig, gar nicht klebriges Sekret abzustreifen. Dasselbe bildet beim Eintrocknen eine ganz dünne nicht glänzende Schicht.

Alle Schnitte zeigen regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen zum Teil etwas vergrößert, aber keine besonders großen Läppchen. Das Stroma nirgends vermehrt. Die Läppchen sind alle gleichmäßig zusammengesetzt aus mittelgroßen und kleinen und auch etwas größeren Bläschen. Die mittelgroßen und größeren Bläschen haben alle unregelmäßige Form. Das Epithel verhält sich ganz wie im Fall 35.

Färbbarer Bläscheninhalt ist nur ganz ausnahmsweise in einigen mittelgroßen Bläschen vorhanden. Er ist meist feingekörnt, nur zentral. Sehr auffällig ist der Befund, daß meist eine Anzahl desquamierter Epithelzellen dem gefärbten Inhalt anliegen und daß diese Zellen in weitaus der Mehrzahl kein gekörntes gefärbtes Protoplasma, sondern blasses homogenes oder mit feinem Fasernetz enthalten und mittelgroße bläschenförmige helle Kerne mit ganz feinem Chromatingerüst.

Im Stroma nur vereinzelte nicht schöne runde Lymphozytenherde.

44. Hr. Seo. ... Sehr große diffuse Hyperplasie der ganzen Schilddrüse. Seitenlappen  $10\frac{1}{2}$  bis 12 auf  $7\frac{1}{2}$  bis 9 auf 3 bis 4 cm groß. Seichtlappige Oberfläche. Starke vaskuläre Symptome. Oberflächlich etwas elastisch, tiefer aber sehr feste Konsistenz. Schnittfläche gleichmäßig hellgraubräunlich, regelmäßig gelappt. Relativ wenig ganz flüssiges Sekret abzustreifen. Regelmäßiger Läppchenbau, einige Läppchen sind verkleinert. Mikroskopisch zeigen alle Schnitte genau das Bild wie Fall 2. Subkapsulär eine ganz schmale Zone von sehr unregelmäßigen, namentlich schlauchförmigen Bläschen mit Papillen und hohem zylindrischem Epithel, großen bläschenförmigen Kernen und schwach eosin gefärbtem Protoplasma. Der Bläscheninhalt farblos oder ganz schwach eosin gefärbt. Im übrigen muß man die Stellen geradezu suchen, an denen, aber stets nur in einem kleinen Teil des Epithelbelags, einschichtiges hohes Zylinderepithel vorhanden ist. Sonst überall unregelmäßig mehrschichtiges Epithel mit das Lumen mehr oder weniger ausfüllenden desquamierten Zellen. Das Protoplasma der Zellen überall sehr hell, die Kerne mittelgroß bläschenförmig bis klein chromatinreich. Hier und da vereinzelte große Zellen mit Riesenkernen, deren Protoplasma etwas stärker gefärbt ist, aber nicht so different von den übrigen Zellen wie in den Fällen 79 und 101.

In den verkleinerten Läppchen Atrophie wie in Fall 35. Im Stroma ganz wenige herdförmige Lymphozytenansammlungen.

45. Frl. Ko. . . . Große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse mit deutlichen vaskulären Symptomen. Seichtlappige Oberfläche, sehr feste Konsistenz. Schnittfläche ganz gleichmäßig graubräunlich, zeigt regelmäßige Läppchenzeichnung. Von der Schnittfläche wenig dünnflüssiges Sekret abzustreifen.

Alle Schnitte zeigen dasselbe Bild. Die Läppchen sind in der Mehrzahl verkleinert. Das Stroma infolgedessen relativ vermehrt. Alle Läppchen sind aus sehr dicht gelegenen Bläschen zusammengesetzt, die meist mittelgroß bis klein sind, daneben aber auch eine Anzahl etwas größerer Bläschen. Die erstern haben meist längliche Form, die letztern sind von unregelmäßiger Form.

Nur subkapsulär, aber auch hier nur ausnahmsweise und meist nicht in der ganzen Peripherie, ist hohes regelmäßig einschichtiges Zylinderepithel vorhanden und zwar in unregelmäßig geformten Bläschen mit papillenartigen Vorsprüngen des Epithels ins Lumen.

Im übrigen ist überall unregelmäßig mehrschichtiges Epithel vorhanden. Hier und da ist, aber nirgends in der ganzen Peripherie eines Bläschens, mehrschichtiges etwas unregelmäßiges Zylinderepithel vorhanden.

Sonst überall unregelmäßiges Epithel von polymorpher Form oder rundlich, gegen das Lumen zu die Zellen locker aneinanderliegend. Die Zellen sind im ganzen mittelgroß, die Kerne meist klein, rund, stark gefärbt, selten etwas größer, bläschenförmig. Das Lumen der Bläschen enthält sozusagen nirgends färbbaren Inhalt. Die Mehrzahl der Bläschen ist mit desquamierten Epithelzellen angefüllt. In diesen sind die Mehrzahl der Kerne klein rund, nur selten finden sich etwas größere Kerne, bläschenförmig, weniger chromatinhaltig und daneben Übergangsformen der einen Kernform in die andere. Nur ganz ausnahmsweise fanden wir im Stroma kleine unregelmäßige Ansammlungen von Lymphozyten.

Hier und da sind freie kleine Kerne und auch Kernbröckel vorhanden. Es ist also hier nachgewiesen, daß ein Teil der desquamierten Zellen zugrunde geht, indem das Protoplasma verschwindet und auch die Kerne zerfallen. Hier finden sich die in der Minderzahl stehenden mittelgroßen Kerne mehr in den wandständigen Zellen.

46. Frl. Wy. . . Etwas übermittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Die linke Drüsenhälfte erscheint klinisch deutlich kleiner als die rechte. Die rechte Drüsenhälfte wird exstirpiert. Starke vaskuläre Symptome über der ganzen Drüse.

Die Schnittfläche zeigt ganz regelmäßige Läppcheneinteilung. Die Läppchen zum großen Teil vergrößert. Die Schnittfläche ist von graubräunlicher Farbe. Die Transparenz ziemlich gut. Die Konsistenz sehr derb. Von der Schnittfläche ist reichlich dünnflüssiges Sekret abzustreifen.

Bei Lupenvergrößerung grenzt sich eine schmale subkapsuläre Zone vom übrigen Gewebe ab. Hier sind die Läppchen überall etwas komprimiert. Sie bestehen aus meist unregelmäßig geformten vielfach schlauchförmigen Bläschen. Diese haben überall eine ganz regelmäßige einschichtige Lage von Epithelzellen, die niedrig bis hochzylindrisch sind mit fein gekörntem ziemlich stark eosin gefärbtem Protoplasma und meist basalen runden bläschenförmigen Kernen, mäßig chromatinreich, von der doppelten Größe eines Lymphozytenkernes. Sehr zahlreiche Vorbuchungen des Epithelbelags ins Lumen in Form von Papillen. Der Bläscheninhalt besteht hier zu meist nur in einem unregelmäßigen Fasernetz, seltener in einem zentral eosinfärbbaren Inhalt, der am Rande sehr starke Vakuolisierung zeigt.

Im Innern ist sozusagen nirgends ganz regelmäßiger Epithelbelag vorhanden, sondern überall ist wenigstens an einem Teil der Peripherie des Bläschens mehrschichtiger Epithelbelag vorhanden. Die Bläschen sind von verschiedener Größe. Eine ziemliche Anzahl großer und sehr großer Bläschen befinden sich sozusagen in jedem Läppchen. Selten ist hier einschichtiges Epithel und stets nur auf einen kleinen Teil der Peripherie beschränkt. Die Zellen sind von mittlerer Größe, selten größer, sehr selten schön zylindrisch. Meist ist eine mehrfache Schicht unregelmäßig polyedrischer nicht sehr großer Zellen. Der Bläscheninhalt ist in der Mehrzahl der großen Bläschen

ziemlich gut eosingefärbt, in demselben schwimmen aber meist einzeln, seltener zu Gruppen, zahlreiche desquamierete Zellen, dieselben sind von der gleichen Größe und Form, wie die randständigen. Die Kerne sind überall mittelgroß, in weitaus der Mehrzahl bläschenförmig, wenig chromatinreich, relativ selten finden sich kleine runde dunkle Kerne von der Größe von Lymphozytenkernen. Um die desquamierten Zellen herum ist der Bläscheninhalt stark vakuolisiert, ebenso am Rande.

In den mittelgroßen Bläschen ist das Epithel noch unregelmäßiger, als in den großen. Hier sind vielfach ganze Gruppen desquamierter Zellen im Bläschenlumen, der Bläscheninhalt ist hier meist blaßrot oder farblos. Die Zellen auch hier alle von unregelmäßig polyedrischer oder rundlicher Form, mittelgroß, selten zylindrisch, ganz selten mehrschichtiges zylindrisches Epithel. Die Kerne sind überall mittelgroß, bläschenförmig rund, selten sind kleine Kerne in der Größe von Lymphozytenkernen. Zwischen beiden Kernformen finden sich Übergänge. Nur selten finden sich ganz große Zellen mit Riesenkernen, deren Protoplasma sich verhält, wie das der übrigen Zellen. Die Kerne sind meist oval, seltener von etwas unregelmäßiger Form, bläschenförmig, sehr hell mit ganz feinem oft kaum sichtbarem Chromatinnetz, aber meist sichtbarem Kernkörperchen. Im ganzen sind sehr wenige Bläschen vorhanden, deren Epithel sich verhält wie das der mittelgroßen Bläschen. Im Stroma und Lappchengewebe findet sich eine mäßige Zahl von Lymphozytenherden, aber keine ausgebildeten Lymphfollikel.

47. Fr. W. . . . . Sehr große ganz diffuse Hypertrophie aller Teile der Schilddrüse. Ein Seitenlappen 11 auf 8 auf 3 bis 4 cm. Mittelstück 4 auf  $2\frac{1}{2}$  bis 3 cm, auf 3 cm. Lappige Oberfläche, starke vaskuläre Symptome, sehr derbe, nur oberflächlich elastische Konsistenz.

Die Schnitte zeigen überall regelmäßige Lappchenzeichnung. Im ganzen ist das Bild daselbe wie in Fall 35. Nur sind die Lappchen überall von Bindegewebe umgeben, dieses ist überall gleichmäßig relativ vermehrt, aber nicht besonders kernreich. Die meisten Lappchen von normaler Größe, ausnahmsweise vergrößert. Ziemlich zahlreiche Lappchen verkleinert.

Bläschen und Epithel verhalten sich wie im Fall 35, nur sind die Zellen der dritten Kategorie die kleinen mit kleinem rundem chromatinreichen Kern, von der Größe eines Lymphozytenkerns viel zahlreicher; sie finden sich namentlich in den verkleinerten Lappchen. Stark eosinfärbarer Bläscheninhalt ist nirgends vorhanden. In den seltenen größeren Bläschen oder Bläschengruppen findet sich nur dünner schwach eosinfärbarer Inhalt. Sonst überall farbloser Inhalt, wenig körner- oder fasernbildend, meist homogen. Einschichtiges hohes Zylinderepithel ist noch seltener, als in Fall 35, meist auch nur einen Teil der Wand, der unregelmäßig geformten Bläschen, namentlich die papillenartigen Vorsprünge bekleidend. Überall sonst ist mehrschichtiges Epithel vorhanden. Da, wo mehrschichtiges Epithel ist, finden sich stets ins Lumen desquamierete Zellen. In der Mehrzahl der Bläschen erscheint das Lumen von desquamierten Zellen ausgefüllt. Die letztern sind zum Teil von unregelmäßiger Form, öfters sieht man keinen Zelleib mehr, fast alle desquamierten haben kleine runde nicht deforme chromatinreiche Kerne.

Rundliche Herde von Lymphozyten und ausgesprochene Lymphfollikel sind nirgends vorhanden. Perivaskulär finden sich im Stroma allerdings stellenweise mehr in länglichen Gruppen, Lymphozytenansammlungen; auch gelapptkernige Leukozyten und stellenweise Plasmazellen.

48. Frau Red. . . . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse, starke vaskuläre Symptome.

Makroskopisch und mikroskopisch wie die beschriebenen Fälle dieser Gruppe sich verhaltend. Überall regelmäßige Lappchenzeichnung. Stroma spärlich.

Unter der Kapsel eine schmale Zone etwas komprimierter Lappchen, in denen alle Bläschen ein regelmäßiges einschichtiges hohes Zylinderepithel enthalten. Vielfach ist das Epithel papillenförmig ins Lumen vorgewölbt. Das Protoplasma der Zellen helleosingefärbt, glänzend, die Kerne basal, rund bläschenförmig mit ziemlich vielen Chromatinkörnern. Der Bläscheninhalt vielfach farblos, hier und da schwach eosingefärbt, hier und da zentral stärker gefärbter Inhalt mit sehr starker Randvakuolisierung.

Im Innern sind sozusagen keine Bläschen mit regelmäßig einschichtigem Zellbelag. Die Bläschen fast überall von mittlerer Größe, etwas unregelmäßig, einige größere Bläschen mit schwach eosingefärbtem Inhalt, in welchem zahlreiche desquamierte Zellen schwimmen. Das Epithel an einem Teil oder der ganzen Peripherie mehrschichtig. Die Zellen von mittlerer Größe, unregelmäßig polyedrischer Form, das Protoplasma hell eosinrot, die Kerne meist mittelgroß bläschenförmig, mäßig chromatinhaltig. Da, wo das Epithel regelmäßig einschichtig ist, ist es niedrig- bis hochzylindrisch. Kleinere Zellen mit kleinem dunkelgefärbtem Kern ziemlich spärlich.

Einige wenige Lappchen sind verkleinert, von verbreiterten Septen umgeben, sie zeigen Zeichen von Atrophie.

Rundliche Lymphozytenherde und ausgebildete Lymphfollikel sind nicht vorhanden.

49. Fr. l. Str. . Sehr große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Die Seitenlappen 9 bis 10 auf 9 auf 3 bis 4 cm groß. Von groblappiger Oberfläche. Klinisch von oberflächlich weicher, tiefer derber Konsistenz. Präparat sehr derbe Konsistenz. Sehr starke vaskuläre Symptome. Schnittfläche blaß graubräunlich, mäßig transparent. Von ihr ist mäßig viel ganz dünnflüssiger Saft abzustreifen. Der große Teil der Schnittfläche zeigt normale Lappchenzeichnung, Lappchen etwas vergrößert. Einige wenige bis 5 mm im Durchmesser messende Knötchen. Einige derselben zeigen ganz dichtgelegene kleine Bläschen, deren Lumen ganz mit Zellen ausgefüllt ist, andere Knötchen zeigen zum Teil den Bau von Kolloidknoten. Große Bläschen prall mit stark eosingefärbtem Inhalt gefüllt. Die Bläschen sind jedoch ganz unregelmäßig, es finden sich papillenartige Vorbuchtungen des Epithels ins Lumen und finden sich zahlreiche Reste von Zwischenwänden zwischen zwei großen Bläschen. Das Epithel ist kubisch bis zylindrisch. Letzteres namentlich an den papillenartigen Vorsprüngen. Hier und da findet sich abgeplattetes Epithel zwischen zwei Bläschen, das in der Mitte sehr dünn ist, wo die Verschmelzung der Bläschen bevorstehend ist. Dann finden sich aber auch Reste von Zwischenwänden, an denen das Epithel schon wieder viel höher niedrigzylindrisch ist. Endlich findet sich namentlich hier, und zwar mit Vorliebe am freien Ende dieser falschen Papillen, vielschichtiges unregelmäßiges Epithel. Auch der Wandbelag ist vielfach mehrschichtig. Das Protoplasma ist gleichmäßig schwach eosingefärbt, die Kerne mittelgroß, bläschenförmig, mäßig chromatinhaltig, wenige kleinere Zellen mit kleinern chromatinreichen Kernen. Der Bläscheninhalt zeigt am Rande, mit Ausnahme der Stellen mit abgeplattetem Epithel, starke Vakuolisierung. In einem Knoten finden sich in einer Gruppe von kleinen und auch einigen großen Bläschen Riesenzellen mit Riesenkernen von ganz ungewöhnlichen Dimensionen, noch bedeutend größer, als die in Fall 79 beschriebenen. Das Protoplasma ist auch hier sehr hellrot eosingefärbt, genau dieselbe Farbe wie der Bläscheninhalt, was sonst nie, namentlich nicht im peripherischen Teil der Zellen, der Fall ist. Die Zellgrenzen sind zwar deutlich, aber der Bläscheninhalt zeigt hier öfters keine Vakuolen, hier und da sind zwar gerade hier enorme Vakuolen vorhanden. Die Kerne sind rundlich oder oval bis 0.05 mm Durchmesser, bläschenförmig mit wenigen Chromatinkörnern. Die Kerne wie in Fall 79 mehr gegen das Bläschenlumen zu gelegen. Die Schnitte der diffusen Partien der Struma zeigen alle dasselbe Bild, das ganz demjenigen von Fall 35 entspricht. Subkapsulär findet sich aber nur stellenweise eine ganz schmale und nicht einmal ganz regelmäßige Zone von mittelgroßen und kleinen Bläschen mit regelmäßigem einschichtigem hohem Zylinderepithel mit farblosem Inhalt. Im übrigen verhalten sich Bläschen und Epithel genau wie in Fall 35, es ist im ganzen noch weniger einschichtiges hohes Epithel vorhanden und mehr mehrschichtiges. Die kleinen runden Zellen mit Kernen wie Lymphozytenkerne sind häufiger, demgemäß auch die Übergänge von den größeren in die kleinern Zellen.

Stellenweise ist das Bindegewebe etwas vermehrt. Ansammlungen von Lymphozyten haben wir hier in keinem Schnitte gefunden.

50. Frau Ve. . . . Sehr große diffuse Hyperplasie der ganzen Schilddrüse, starke vaskuläre Symptome. Makroskopisch und mikroskopisch genau das Bild von Fall 2 darbietend. Subkapsulär eine ganz schmale, nicht ganz regelmäßige Zone ganz unregelmäßiger Bläschen mit papillen-

artigen Vorbuchtungen ins Lumen und schönem, regelmäßig einschichtigem hohem Zylinderepithel. Bläscheninhalt meist homogen farblos. Im übrigen ganz wie Fall 2. Die Zellen, im ganzen groß, variieren nur wenig in der Größe. Protoplasma leicht gekörnt, seltener homogen, eosingefärbt, Kerne groß, ziemlich chromatinreich. Von diesen Kernen Übergänge bis zu kleinen runden Kernen in der Größe von Lymphozytenkernen. Diese kleinen Kerne finden sich etwas häufiger in den etwas kleinern Zellen, dagegen sind größere und kleinere Zellen mit allen Kerngrößen vorhanden. Auch das Protoplasma verhält sich verschieden und wechselt nicht etwa mit der Größe der Zelle oder der Kerne. In der Mehrzahl der Zellen finden wir gekörntes Protoplasma, oder der Zelleib ist hellgefärbt oder farblos, es findet sich nur ein feines Fasernetz und nur wenige Körner, seltener ist das Protoplasma homogen eosingefärbt.

Im Stroma und meist im Follikelgewebe an das Stroma anlehnd, und zwar vorzüglich subkapsulär, ziemlich zahlreiche runde Herde von Lymphozyten, zum Teil mit schönen Keimzentren.

51. Frau Tsehe. . . . . Große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Starke vaskuläre Symptome. Drüse druckempfindlich.

Makroskopisch und mikroskopisch genau wie Fall 112 Im ganzen sind nur weniger Zylinderezellen vorhanden als dort.

Hier finden sich, wie in Fall 2, einige verkleinerte Läppchen und Läppchengruppen mit atrophischen Erscheinungen.

Im Stroma und intralobulär spärliche, zum Teil unregelmäßige Lymphozytenansammlungen, zum Teil rundliche, in der Größe von Lymphfollikeln. Keine mit Keimzentren gefunden.

52. Frau Du. . . . . Große diffuse Hypertrophie der Schilddrüse, rechter Seitenlappen größer, als der linke. Starke vaskuläre Symptome, lappige Oberfläche. Oberflächlich elastische, tiefer derbe Konsistenz. Schnittfläche graubräunlich, transparent, an einigen Stellen, namentlich auf der medialen Seite des Oberhorns, kleine gelbliche, etwas trübe Stellen. Von der Schnittfläche reichlich, aber ziemlich dünner Saft abzustreifen. In den schon makroskopisch sichtbaren trüberen gelblichen Partien finden sich, namentlich in den peripherischen subkapsulären Partien der Schnitte, nekrotische Herde. Der Läppchenbau ist noch sichtbar. Das Läppchengewebe in eine feinkörnige kernlose Masse umgewandelt mit einigen Leukozyten und breiten bindegewebigen Septen. Das Bindegewebe kernlos mit mehr- und einkernigen Leukozyten durchsetzt. Um diese Herde atrophische Läppchen mit beginnender Granulationsbildung. Im übrigen überall regelmäßiger Läppchenbau. Die Läppchen meist vergrößert. Das Bindegewebe etwas vermehrt. Eine schmale subkapsuläre Randzone ist überall vom übrigen Gewebe ziemlich scharf abgegrenzt. Die etwas komprimierten Läppchen bestehen hier aus kleinen und größeren Bläschen, letztere von unregelmäßiger Form. Die Bläschen enthalten alle regelmäßig einschichtiges mittelhohes bis hohes Zylinderepithel mit basalen großen rundlichen, ziemlich chromatinreichen Kernen. Unter dieser Randzone bestehen die Läppchen zum Teil aus kleinen, zum Teil aus ziemlich großen Bläschen. Die Bläschen ganz dicht beieinander. Eine große Zahl der großen Bläschen zeigt unregelmäßige Form mit zahlreichen Papillen. Nur an einigen Stellen ist aber das Epithel regelmäßig einschichtig zylindrisch schmal, mit rundlichen oder ovalen basalen stark gefärbten Kernen. Das Protoplasma dieser Zellen ist gegen die Basis zu fein gekörnt, die Körner ziemlich stark mit Eosin färbbar, gegen das freie Ende zu das Protoplasma viel heller, nicht gekörnt. Nur in einer ganz geringen Anzahl dieser Bläschen ist färbbarer Inhalt vorhanden, derselbe ist diffus wenig eosin- oder G i e s o n färbbar.

In den übrigen Bläschen ist das Epithel unregelmäßig mehrschichtig, nur selten noch schöne Zylinderezellform, meist die Form der Zellen unregelmäßig. Im Lumen hier überall zahlreiche desquamierte Zellen. Hier meist die Kerne klein, chromatinreich. Im Stroma und intrafollikulär einige Lymphozytenherde, aber nirgends mit Keimzentren.

53. Fri. Sch. . . Große diffuse Hypertrophie aller Teile der Schilddrüse. Starke vaskuläre Erscheinungen. Keine Druckempfindlichkeit. Lappige Oberfläche. Derbe Konsistenz. Schnitt-

fläche von graugelblicher Farbe. Von der Schnittfläche eine mäßige Quantität dünnes Sekret abzustreifen.

Regelmäßige Läppchenzeichnung überall. Die Läppchen nicht vergrößert. Das Stroma ist nicht vermehrt.

Subkapsulär findet sich eine schmale Zone, die sich vom übrigen Gewebe deutlich abgrenzt. Hier ist das Gewebe sehr dicht, die Bläschen sehr eng beieinanderliegend, sind in der Mehrzahl klein mit sehr kleinem oft fehlendem Lumen. Daneben mittelgroße Bläschen. Diese meist von unregelmäßiger, länglicher oder verzweigter Form, oft mit spaltförmigem Lumen. Hier das Epithel überall einschichtig kubisch oder zylindrisch, in den größern länglichen Bläschen hochzylindrisch, hier vielfach Papillenbildung. Im Lumen der Bläschen meist kein färbbarer Inhalt oder nur Fasernetze oder Schollen, die wenig färbbar sind.

Einwärts von dieser Zone ist das Gewebe überall ziemlich gleichmäßig gebaut. Die Läppchen bestehen durchwegs in der Mehrzahl aus kleinen ganz dicht beieinanderliegenden Bläschen. Daneben in jedem Läppchen auch einige größere Bläschen, nirgends große Bläschen. Das Epithel ist hier nur ganz selten regelmäßig einschichtig, zylindrisch mit Papillenbildung und auch dann stets nur an einem Teil der Peripherie, andere Stellen sind mehrschichtig zylindrisch, auch hier stets einige desquamierete Zellen. In weitaus der Mehrzahl der Bläschen, fast in allen kleinen, ist ein unregelmäßiges, mehrschichtiges Epithel an der ganzen Zirkumferenz vorhanden und das Lumen vielfach ausgefüllt von Zellen, die mehr oder weniger eng beieinanderliegen.

Die Zellen in diesen Bläschen sind im ganzen unter mittelgroß, fast alle von derselben Größe, aber mit sehr verschieden großen Kernen. Viele über mittelgroße bläschenförmige runde oder ovale Kerne mit ganz freiem Chromatingerüst, daneben aber in geringerer Zahl mittelgroße und etwas kleinere nicht immer regelmäßige Kerne, die ein stärkeres oder oft klumpiges Chromatinnetz haben, daneben eine große Anzahl kleiner runder oder ovaler Kerne, strukturlos, ganz dunkel gefärbt. Das Protoplasma der Zellen, deren Zelleib an Größe nur wenig wechselt, ist in der Mehrzahl der Zellen hell, mit feinem Fasernetz, seltener dunkler mit feiner Körnelung. Vielfach sind die Zellgrenzen etwas unregelmäßig, unscharf, sehr selten freie Kerne. Färbbarer Bläscheninhalt ist sozusagen nirgends vorhanden.

Im Stroma einige Lymphozytenherde, die zum Teil rundliche Formen haben. Keine Keimzentren.

54. Frl. Ber. . . . Große, diffuse Hypertrophie. Ein Seitenlappen 9 auf  $5\frac{1}{2}$  auf  $9\frac{1}{2}$  cm. Starke vaskuläre Erscheinungen. Consistenz derb. Oberfläche groblappig, teilweise knollig. Schnittfläche graubräunlich, stellenweise gelblich. Wenig flüssiges Sekret abzustreifen. Transparenz ziemlich gut. Schöne regelmäßige Läppchenzeichnung.

Läppchen zum Teil vergrößert, zum Teil sogar etwas verkleinert.

Das Stroma zwischen den Läppchen meist etwas vermehrt.

Die Bläschen zum Teil klein, meist von mittlerer Größe, seltener größere Bläschen. Die Form der Bläschen meist rundlich oder oval, selten unregelmäßige Bläschen.

Das Epithel ist sozusagen nirgends regelmäßig einschichtig. In ziemlich vielen Bläschen, namentlich den größern, hohes Zylinderepithel. Dieses ist aber überall zwei- oder mehrschichtig. Hier häufig Papillen, auch an diesen das Epithel mehrschichtig. Überall ins Innere desquamierete Zellen. In der Mehrzahl der Bläschen starke Desquamation. Das Lumen vielfach von Zellen ausgefüllt. Zellen hier etwas unregelmäßig. Kerne sozusagen überall klein, rund, chromatinreich. Nur in ganz vereinzelt Bläschen färbbarer Inhalt, das Lumen ausfüllend, wenig färbbar. Noch seltener zentraler, stärker färbbarer Inhalt. Im Stroma und intralobulär ziemlich viele herdförmige Lymphozytenansammlungen, zum Teil schöne Lymphfollikel mit ausgebildeten Keimzentren.

55. Frl. W. v. E. . . . Mittelgroße bis große diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea mit ziemlich starken vaskulären Symptomen. Makroskopisches und mikroskopisches Bild ganz wie Fall 2 mit dem Unterschied, daß in den größern unregelmäßigen Bläschen sowohl in der sub-

kapsulären Zone, als auch innerhalb sich hier und da läppchenweise eosingefärbter, wenig kompakter Inhalt findet. Jedoch treten diese Bläschen an Zahl weitaus in den Hintergrund, die Mehrzahl verhält sich genau wie in Fall 2.

Auch hier ist stellenweise im Stroma eine Infiltration mit gelapptkernigen Leukozyten vorhanden, die Stromabalken sind hier etwas verbreitert.

Die kleineren Epithelzellen mit kleinem rundem chromatinreichem Kern sind im ganzen nicht zahlreich. Die Zylinderzellen im ganzen zahlreicher, als im Fall 2, jedoch vielfach mehrschichtig, namentlich an den Papillen sehr unregelmäßig. Im Stroma finden sich ganz wenige rundliche Herde von Lymphozyten.

56. Frau Vos..... Über mittelgroße diffuse Hyperplasie. Ein Seitenlappen 70 g. Konsistenz derb elastisch. Oberfläche lappig. Schnittfläche graubräunlich. Von der Schnittfläche wenig, nicht klebriges Sekret abzustreifen.

Schöne regelmäßige Läppchenzeichnung, Läppchen von normaler Größe. Stroma nicht vermehrt. Ganz gleichmäßiges Bild auf allen Schnitten. Die Bläschen fast durchweg mittelgroß und fast überall gleich groß, von ziemlich gleichmäßiger runder oder ovaler Form. Das Epithel sozusagen nirgends ganz regelmäßig. Fast überall mehrschichtig. Zellen ziemlich groß, meist von unregelmäßiger Form, überall reichliche ins Lumen desquamiierte Zellen, dieses vielfach ganz ausfüllend. In weitaus der Mehrzahl der Bläschen kein färbbarer Bläscheninhalt vorhanden. Nur hier und da finden sich Gruppen von Bläschen, die mäßig färbbaren Inhalt zeigen, niemals zeigen alle Bläschen eines Läppchens färbbaren Inhalt. Das Epithel dieser Bläschen ist teilweise regelmäßig einschichtig, dann meist kubisch, sogar niedrig kubisch, teilweise ist auch hier das Epithel unregelmäßig mehrschichtig, von verschiedener Form, auch in diesen Bläschen zahlreiche, im Bläscheninhalt schwimmende Zellen.

57. Frä. Pi. . . Große diffuse Hypertrophie der Schilddrüse. Ein Seitenlappen 10 auf 5 auf 3 cm. Gewicht 91 g. Keine vaskulären Symptome. Oberfläche ziemlich groblappig mit tiefen Furchen. Konsistenz mäßig fest. Die Schnittfläche ist transparent, von gelbbraunlicher Farbe. Von der Schnittfläche eine mäßige Quantität etwas klebrigen Sekretes abzustreifen.

Läppchenbau überall vorhanden. Die Läppchen zum Teil etwas vergrößert. Das inter- und intralobuläre Stroma vielfach etwas vermehrt. In den Lymphgefäßen des Stromas vielfach mit Eosin und van Gieson färbbare diffuse Substanz.

In weitaus der Mehrzahl der Läppchen sind die Bläschen klein bis mittelgroß, aber in jedem dieser Läppchen auch einige größere Bläschen. Die letztern sind zum Teil mit färbbarem Inhalt gefüllt, der Inhalt ist teilweise leicht hämatoxylingefärbt. In den kleinen Bläschen auch vielfach dunkel gefärbter Inhalt in geringer Menge, zentral.

Fast nirgends ist regelmäßig einschichtiges Epithel vorhanden. Sozusagen überall ist das Epithel wenigstens zum Teil mehrschichtig, unregelmäßig und ins Lumen desquamiierte Zellen. In den kleinen Bläschen ohne färbbaren Inhalt ist meist der größere Teil des Lumens von desquamiierten Zellen ausgefüllt. Das Epithel durchweg von mittlerer Höhe und Breite mit mittelgroßen rundlichen, ziemlich chromatinreichen Kernen.

An einer Stelle finden sich Läppchen, in denen die Abgrenzung der Bläschen keine deutliche ist, die erkennbaren Bläschen klein. Die Zellen von unregelmäßiger Form und Anordnung die Lumina ausfüllend. Die Zellen groß, wenig gefärbt, die Kerne verklumpt, chromatinreich (Atrophie). Lymphozytenansammlungen oder Lymphfollikel sind keine vorhanden.

58. Frau Wern. . Große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse mit starken vaskulären Symptomen. Die rechte exzidierte Strumahälfte liegt zur Untersuchung vor, sie mißt 8 auf 5 auf  $3\frac{1}{2}$  cm. Gewicht 51 g. Ziemlich groblappige Oberfläche, derbe Konsistenz. Schnittfläche zeigt überall regelmäßige Läppchenzeichnung, Farbe graubräunlich bis graurötlich, transparent, sehr wenig, nicht klebriges Sekret abzustreifen, dasselbe bildet beim Eintrocknen eine dünne, nicht glänzende Schicht. In den Interstitien weite Gefäße, namentlich Venen zu sehen. Der

Fall ist dem Fall 2 analog in jeder Beziehung. Im ganzen ist etwas mehr färbbarer Bläscheninhalt vorhanden, jedoch im ganzen sehr wenig.

### Zusammenfassende Beschreibung der Gruppe III.

In diese Gruppe gehören bedeutend mehr Fälle, als in die beiden ersten. Sie ist, wie wir gleich sehen werden, gewissermaßen eine Kombination von beiden Gruppen. Wir müssen hier noch drei Unterabteilungen unterscheiden, welche eine bessere Übersicht über die etwas mannigfachen Befunde bei dieser Gruppe von Strumen erlauben.

Die Unterabteilung A umfaßt 23 Fälle, deren Strumen ziemlich analog sind und die sich in vielen Punkten gleich verhalten, wie diejenigen der Gruppe I. Die Größe der Struma ist eine sehr bedeutende, teilweise noch größer als in Gruppe I. Die Dimensionen eines Seitenlappens variieren von 8 auf 7 auf 3 cm bis zu 12 auf 10 auf 4 cm. Meist betrifft die Vergrößerung ziemlich gleichmäßig alle Teile der Schilddrüse, namentlich sind beide Seitenlappen ziemlich gleich groß. Nur in vier Fällen ist ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Seitenlappen vorhanden gewesen, der dem klinischen Maße nach immerhin nicht mehr als 2 bis 3 cm in der Länge oder dem vordern Umfang betrug. Die Oberfläche der Strumen ist lappig, ziemlich groblappig. Die Einteilung in größere und kleinere Lappen meist gut sichtbar, aber selten tiefe Furchen zwischen den Lappen. Die Konsistenz der exzidierten Strumen ist eine derbelastische bis derbe. Klinisch ist auffällig, daß die Konsistenz oberflächlich oft weichelastisch, bei tiefer Palpation aber derbelastisch erscheint. Auf der Schnittfläche erkennt man leicht eine sehr schöne gleichmäßige Läppcheneinteilung. Die Septen nur ganz ausnahmsweise verdickt, meist sehr schmal. Namentlich die intralobulären Septen enthalten fast kein Bindegewebe, nur Kapillaren, die öfters weit klaffend sind. Jedoch sind vielfach namentlich im Zentrum der Läppchen die Septen nicht gut erhalten.

Die Läppchen sind in der großen Mehrzahl vergrößert, von 3 bis 10 mm Durchmesser, seltener länglich:

Die Farbe der Schnittfläche ist eine mehr oder weniger helle graubräunliche. Von der Schnittfläche läßt sich ein mehr oder weniger reichliches, aber dünnflüssiges, nicht klebriges Sekret abstreifen. Die Transparenz des Gewebes ist eine mäßige, nur stellenweise etwas besser, wo dunkel gefärbtes Kolloid vorhanden ist; selten sind trübe Stellen.

**Bläschen und Epithel.** Bei diesen Strumen findet sich, ähnlich denjenigen der Gruppe II, eine unter der bindegewebigen Kapsel gelegene Zone, in der sich die Elemente etwas unterscheiden von denjenigen der tiefern Schichten. Diese Zone ist aber hier nicht immer zu unterscheiden. Sie ist außerordentlich schmal und meist nicht vollständig. Sie besteht aus etwas komprimierten Bläschen, die namentlich in einer Dimension vergrößert sind, d. h. es sind jene längs-ovalen, wurst- oder schlauchförmigen Bläschen der Gruppe I mit ausgedehnter Fältelung des Wandbelags. Daneben finden sich auch unregelmäßig verästelte

oder auch ganz kleine runde Bläschen. Die Bläschen sind hier scharf voneinander abgegrenzt, die intralobulären Septa enthalten sehr oft stark gefüllte Kapillaren. Das Epithel ist hier durchweg zylindrisch, in den größern Bläschen sehr hoch schmal, oft keulenförmig, namentlich an den zahlreichen Papillen. In den kleinen Bläschen ist es auch zylindrisch groß. Im ganzen analog dem Epithel der Gruppe I, desgleichen die Kerne. Im Innern sind die Bläschen nicht stets deutlich voneinander abgegrenzt. Sie sind von sehr verschiedener Größe. Man findet aber überall ziemlich viele mittelgroße und große Bläschen von unregelmäßiger Form, wo man noch die bei der Gruppe I beschriebenen Stern-, Baum- und Schlauchformen deutlich erkennt. Der Wandbelag ist nämlich vielfach gefältelt und bildet Papillen gegen das Innere des Lumens. Hier ist das Epithel, wie in den Fällen der Gruppe I, sehr hochzylindrisch, namentlich an den Papillen, wo sie auch die dort beschriebene Keulenform annehmen. Die Kerne sind mittelgroß bis groß bläschenförmig. Der Unterschied zu den ähnlichen Bläschen der Gruppe I ist aber der, daß nur ausnahmsweise der Zellbelag ein ganz regelmäßiger ist. Man findet einmal zwischen den schönen Zylinderzellen Zellen von unregelmäßiger Form, welche unregelmäßig ins Innere wuchern, d. h. sich vermehren, so daß unregelmäßige Vorsprünge von übereinanderliegenden Zellen entstehen. Diese Zellen desquamieren sehr häufig ins Innere. Neben diesen Vorsprüngen findet man sehr oft noch schönen einschichtigen wandständigen Zellbelag von schönen großen Zylinderzellen. Jedoch scheinen auch diese ihre Form zu verändern. Das keulenförmige Ende gegen das Lumen zu wird undeutlich, das Protoplasma, das in den keulenförmigen Zellen bloß deutlich gekörnt oder gefasert ist, ist hier mehr homogen dunkler gefärbt. Die Kerne, die dort durchweg bläschenförmig mittelgroß oder größer sind, werden hier vielfach klein, dunkelgefärbt. Die Zellgrenzen sind undeutlich. Meist ist die Mehrzahl der Zellen so, seltener sind nur solche Zellen zwischen den guterhaltenen vorhanden. Diese Zellen erscheinen oft auch mehrschichtig und sind sehr häufig ins Bläscheninnere desquamiert. Auf diese Weise entsteht ein sehr mannigfaltiges Bild von Zellen und Kernen sehr verschiedener Größe. Neben kleineren Zellen mit rundem, ganz dunklem Kern größere, unregelmäßig geformte, dazwischen Zylinderzellen, welche alle wuchern und mehrschichtige Lagen bilden und auch desquamieren, und schließlich zahlreiche Übergangsformen aller dieser Zellformen. Neben diesen mittelgroßen und größern Bläschen finden sich sehr zahlreiche kleinere und kleine Bläschen, deren Abgrenzung meist eine deutliche ist, selten finden sich Stellen, wo man an solide Zellstränge denken könnte. In den kleinen Bläschen findet sich nur ausnahmsweise ein regelmäßig einschichtiger Zellbelag, wie in den kleinen Bläschen der Gruppe I aus großen Zylinderzellen bestehend, mit ziemlich großen bläschenförmigen Kernen. Meist ist der Zellbelag unregelmäßig, die Zellen von unregelmäßiger Form stark gewuchert, viele desquamierte Zellen das Bläschenlumen fast oder ganz ausfüllend. Die Kerne von sehr verschiedener Größe, in der Mehrzahl, namentlich in den Zellen im Lumen, sehr klein, chromatinreich.

**Der Bläscheninhalt.** Die kleinen Bläschen sind fast durchweg frei von gefärbtem Inhalt, nur sehr selten ist in den Bläschen mit erhaltenem regelmäßig einschichtigem Epithelbelag eine zentrale dunkel gefärbte Kolloidscholle vorhanden, wie in den kleinen Bläschen der Gruppe I. Auch in den mittelgroßen und größern Bläschen ist in weitaus der Mehrzahl kein dunkelgefärbter Inhalt vorhanden. Nur in den Randpartien ist in den unregelmäßigen verzweigten Bläschen ein ziemlich dunkel gefärbter zentraler Inhalt wie bei den gleichen Bläschen der Gruppe I vorhanden. In den Bläschen im Innern findet sich ein solcher Inhalt sozusagen nie. Selten findet sich ein schwach gefärbter Inhalt, unregelmäßig färbbar mit unregelmäßigen Retraktionserscheinungen, mit Randvakuolen an den Stellen, wo Zylinderzellen sich finden, und mit konzentrischer Verflüssigungszone, wo desquamierte Zellen sich finden, wie bei den größern Bläschen der Gruppe II. Es ist also in den Präparaten dieser Gruppe ein deutlicher Übergang der Bläschen mit den Zylinderzellen in solche mit mehrschichtig unregelmäßigem Epithel zu konstatieren, wie wir einige wenige solche als Übergangsfälle in der Gruppe I beschrieben haben, nur ist hier die unregelmäßig polymorphe Zellwucherung weit überwiegend. Der wenige vorhandene gefärbte Bläscheninhalt ist dünnflüssig, mehr diffus gefärbt. Nur in 4 Fällen ist etwas mehr färbbarer Bläscheninhalt vorhanden, diese bilden einen gewissen Übergang zu den Fällen der Gruppe IIIc, da wir in diesen Präparaten, allerdings selten, Stellen gefunden haben, die auf das vorherige Vorhandensein einer diffusen Kolloidstruma hindeuten, d. h. große Bläschen mit ziemlich viel etwas dunkler gefärbtem Inhalt und kubischen oder niedrig zylindrischen Zellen, auch deutliche Bilder von Verschmelzung von Bläschen und Bildung falscher Papillen. In einem Präparat eines gebesserten Falles dieser Gruppe fand sich mehr und kompakterer Bläscheninhalt, der teilweise etwas hämatoxylingefärbt war.

**Das Stroma** ist im ganzen sehr spärlich, wie in Gruppe I, nur im Bereich der Lappchen mit den atrophischen Bläschen ist es etwas vermehrt um diese herum, aber nicht besonders kernreich.

**Lymphoides Gewebe** fanden wir mit Ausnahme von drei Fällen in allen Präparaten dieser Gruppe, und zwar oft sehr viel, meist in jedem Schnitte und sogar öfters in jedem Schnitte zahlreiche rundliche Herde von Lymphozyten, nicht nur im interlobulären Bindegewebe, sondern auch intralobulär. Ebenso fanden wir in einer Reihe von Fällen, oft sogar sehr zahlreiche Lymphfollikel mit Keimzentren.

**Der absolute Jodgehalt** der Strumen dieser Gruppe ist, wie aus der Tabelle ersichtlich, in der Mehrzahl der Fälle ein sehr niedriger, viel geringer als in der Gruppe I, oft sind überhaupt nur Spuren von Jod vorhanden. Nur in den Präparaten, wo etwas mehr färbbarer Bläscheninhalt sich findet, ist er erhöht, allerdings nur wenig über das normale Mittel. Die Drüsen dieser Gruppe sind aber alle von ganz bedeutender Größe und infolgedessen der relative Jodgehalt ein ganz geringer.

Besonders zu erwähnen in dieser Gruppe sind zwei Präparate, da sie klinisch von den übrigen durchweg hochgradigen Krankheitsfällen etwas abweichen.

Fall 75 ist klinisch nicht so hochgradig, es ist eine von Anfang an mehr anfallsweise stärker auftretende Erkrankung. Es wird in einer Periode operiert, wo Pat. sich wieder etwas besser befindet, jedoch sind sehr deutliche Symptome vorhanden. Histologisch ist zu bemerken, daß hier, bei sonst übereinstimmendem Befund, die so zahlreichen desquamierten Epithelzellen zum Teil zugrunde zu gehen scheinen, indem wir hier ziemlich diffus über das Präparat verbreitet freie Kerne und auch Kernbröckel im Bläschenlumen gefunden haben, was sonst nur in den atrophischen Läppchen der Fall war. Ferner fanden wir hier eine relative Vermehrung des Stromas.

Der zweite Fall Nr. 159, der in einem Zustand ziemlich erheblicher Besserung sich befand, bietet gegenüber den andern Präparaten dieser Gruppe den Unterschied dar, daß hier in einer ziemlichen Anzahl von Bläschen kompakterer, zum Teil sogar hämatoxylinfärbbarer Bläscheninhalt sich findet, daß aber trotzdem der Gesamtjodgehalt der Drüse ein sehr niedriger ist. Auch in diesem Falle fanden sich ziemlich zahlreiche atrophische Läppchen. Das Präparat wäre eventuell der Gruppe VI einzureihen, jedoch ist das Epithel, wie ersichtlich doch noch in der ganzen Drüse bedeutend verändert, vergrößert und gewuchert.

59. Fr. Ar. . . . . Geringe diffuse Hypertrophie der Thyreoidea. Beide Seitenlappen gleich groß. Drüse etwas derb. Von lappiger Oberfläche. Schnittfläche graubraun, stellenweise rötlicher. Transparenz ziemlich gut. Von der Schnittfläche ziemlich viel flüssiges Sekret abzustreifen.

Alle Schnitte zeigen dasselbe Bild. Ziemlich regelmäßige Läppchenzeichnung. Läppchen nicht vergrößert. Die Läppchen sind alle ziemlich gleich zusammengesetzt. Nur unter der bindegewebigen Kapsel findet sich eine schmale Lage etwas komprimierter Läppchen, die sich aus mittelgroßen, selten kleinen unregelmäßigen Bläschen zusammensetzen. Diese Bläschen zeigen fast überall, aber meist nur an einem Teil der Peripherie der Bläschen, regelmäßig einschichtigen Zellbelag. Die Zellen sind sehr hochzylindrisch, das Protoplasma an der Basis dunkler eosin gefärbt, gegen das Lumen zu viel heller, oft farblos. Die Kerne alle basal, meist längsoval, schön bläschenförmig, wenig chromatinhaltig. An einer kleinern oder größern umschriebenen Stelle der Zirkumferenz findet sich mehrschichtiger Zellbelag, entweder aus mittelgroßen Zylinderzellen mit meist rundem, bläschenförmigem Kern oder aus ziemlich großen, meist polyedrischen Zellen mit rundem bläschenförmigem Kern bestehend. Das Protoplasma dieser Zellen verhält sich, wie das der Zylinderzellen, es ist um den Kern herum stärker gefärbt, gegen die Peripherie wenig, oft gar nicht eosin färbbar. Nur selten finden wir hier zwischen den genannten Zellen etwas kleinere, oft unregelmäßig geformte Zellen mit kleinem rundem chromatinreichem Kern in der Größe von Lymphozytenkernen. Übergänge zwischen beiden Zellarten sind sehr selten. Selten sind im Bläscheninhalt dieser subkapsulären Zone desquamierte Zellen. Der Bläscheninhalt ist fast überall farblos, nur selten schwach färbbar. Öfters an der Peripherie, meist an umschriebener Stelle, mehr da, wo mehrschichtiges Epithel sich findet, sind körnige oder faserige nicht immer eosinfärbare Schollen vorhanden. Im Innern von dieser subkapsulären Zone sind die Läppchen ziemlich gleichmäßig gebaut. Im Zentrum finden sich gewöhnlich mehrere mittelgroße oder hier und da auch etwas größere und sogar große Bläschen, in der Peripherie mittelgroße bis kleine Bläschen. Die Mehrzahl der Bläschen hat unregelmäßige Form, sehr häufig schlauch- oder baumförmig verästelte Lumina, der Wandbelag gefältelt, papillenartig ins Lumen vorspringend. Dies ist

mehr der Fall in den größern Bläschen, die kleinen haben oft etwas regelmäßigere Form. Das Epithel verhält sich wie in den subkapsulären Bläschen, nur daß hier viel mehr als dort mehrschichtiger Zellbelag vorhanden ist. In den größern Bläschen nimmt er öfters nur einen Teil der Wand ein, in den mittelgroßen und kleinern ist in der Mehrzahl der Bläschen der ganze Wandbelag mehrschichtig; hier ist auch sehr oft das ganze Lumen mit Zellen erfüllt. Auch in den größern Bläschen sind viel mehr desquamierete Zellen im Lumen, als in den Bläschen der subkapsulären Zone. Die Zellen sind in der Form ganz wie dort, nur überwiegen hier gemäß des Vorwiegens der Mehrschichtigkeit die mittelgroßen kubischen, polyedrischen oder runden Zellen mit rundlichem, mäßig chromatinreichem Kern, und sind die Zellen mit kleinem rundem chromatinreichem Kern viel zahlreicher als dort. Ziemlich zahlreiche Übergänge dort in die zweite Kernform sind vorhanden. Auch zwischen den wandständigen zylindrischen oder großen kubischen Zellen des mehrschichtigen Wandbelags findet man kleinere Zellen, deren Grenzen oft undeutlich sind, mit kleinem chromatinreichem Kern, von der Größe eines Lymphozytenkerns.

Nur in den größern Bläschen des Zentrums der Läppchen findet sich stellenweise etwas mehr eosinfärbbarer Inhalt. Jedoch ist derselbe überall nur schwach eosinfärbbar, dünnflüssig.

In weitaus der Mehrzahl der Bläschen ist kein färbbarer Follikelinhalt vorhanden. Die das Lumen meist ausfüllenden Zellen haben dieselbe Form wie diejenigen des Wandbelags, jedoch finden sich auch Zellen mit deformierten Kernen.

Im Stroma sind einige kleine rundliche, ziemlich regelmäßige Herde von Lymphozyten vorhanden. Die Gefäße sind im ganzen stark gefüllt. Die Gefäße der intralobulären Septen erscheinen da, wo noch färbbarer Bläscheninhalt vorhanden ist, stärker gefüllt, als da, wo die Bläschen mit desquamierten Zellen erfüllt sind.

60. Frau Ha. . . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Klinische Maße: rechter Lappen 9 cm lang, 6½ cm breit, linker Lappen 7½ cm lang, 6½ cm breit, Mittelstück 3 cm lang, 2½ cm breit. Das Präparat besteht aus dem rechten Lappen und Mittelstück. Maximale Maße des Präparates: rechter Lappen: 8 auf 6 auf 2 bis 3 cm, Mittelstück 3 auf 2½ auf 2 cm. Oberfläche feinpappig. Konsistenz sehr derb, Schnittfläche graubräunlich, überall regelmäßige Läppchenzeichnung.

Subkapsulär eine ganz schmale Zone von kleinen und mittelgroßen Bläschen, die letztern von unregelmäßiger Form mit Papillenbildung. Das Epithel hier überall großkubisch bis hochzylindrisch. Das Protoplasma eosingefärbt, meist feingekörnt, die Kerne mittelgroß, bläschenförmig, wenig chromatinreich. Der Bläscheninhalt meist farblos, selten im Zentrum etwas körnig, hier und da hier leicht eosingefärbt. Einwärts von dieser subkapsulären Zone ist nur ausnahmsweise regelmäßig einschichtiger Zellbelag vorhanden. Die Bläschen sind wie in der Randzone alle klein und mittelgroß, in allen Läppchen finden sich beiderlei Bläschen, in jedem Läppchen auch mehr oder weniger unregelmäßige Bläschen von oft Schlauchform, öfters ist auch Fältelung des Epithels in Form von Papillen vorhanden. In einer Anzahl von Läppchen, von denen einige verkleinert sind, sind sozusagen alle Bläschen mit einem unregelmäßig mehrschichtigen Zellbelag besetzt, die Zellen von sehr verschiedener Form. Es finden sich alle Übergänge von sehr großen polyedrischen Zellen, mit sehr großen Kernen, vier- bis fünfmal so groß als Lymphozytenkerne, bis zu kleineren runden Zellen, mit kleinem rundem, stark gefärbtem Kern, die genau wie Lymphozytenkerne aussehen. Solche Zellen finden sich hier relativ viele. Das Lumen dieser Bläschen ist fast überall vollständig von desquamierten Zellen von verschiedener Form, wie die Zellen des Wandbelags. Das Protoplasma der desquamierten Zellen ist hier meist sehr hell homogen, oft gequollen. Die Kerne sind hier und da unregelmäßig. Hier und da finden sich nur Kernbröckel.

2. In der Mehrzahl der Läppchen findet sich in den mittelgroßen, oft etwas unregelmäßigen Bläschen, sowie auch in einigen kleineren Bläschen an einem größern oder kleinern Teil der Peripherie ein regelmäßig einschichtiger Zellbelag. Derselbe besteht in der Mehrzahl der Bläschen aus sehr hohen schlanken Zylinderzellen mit basalem mittelgroßem rundem, ziemlich chromatinreichem Kern. Häufig ist ein zwei- bis höchstens dreischichtiger Besatz von Zylinderzellen vor-

handen, die ziemlich hohen schmalen, aber verschieden hohen Zylinderzellen sind ineinandergeschichtet wie Basaltfelsen. An andern Stellen des Epithelbelags ist nur die Basalschicht aus Zylinderzellen bestehend, die innern sind unregelmäßig, oder aber auch die Basalschicht besteht aus großen kubischen oder polyedrischen Zellen. Auch hier finden sich, aber nicht sehr zahlreich, ins Lumen desquamierte Zellen, die wenig Degenerationszeichen zeigen.

In den Bläschen ist meist farbloser Inhalt, selten zentral körnig oder faserig, leicht eosin-gefärbt. In vereinzelten kleinern Bläschen eine zentrale, ziemlich dunkel eosin- oder etwas hämatoxylingefärbte Kugel. In der subkapsulären Zone, sowie um die verkleinerten Läppchen findet sich im Stroma perivaskulär ziemlich starke Lymphozyteninfiltration. Häufig sind die Lymphozyten zu runden Follikeln angeordnet, die ab und zu schöne Keimzentren haben. Das Stroma um die verkleinerten Läppchen ist etwas vermehrt, nicht kernreich.

An ganz wenigen Stellen wenige mittelgroße und größere Bläschen, in denen alle oder meist nur einige Zellen enorm groß sind, mit ganz hellrotem homogenem Protoplasma und sehr großem bläschenförmigen, meist wandständigem Kern. Siehe Fall 70 und 79.

61. Fr. Ler.. Geringe diffuse Hypertrophie der Schilddrüse auf der rechten Seite, linke Seite klinisch nicht vergrößert, deutliche vaskuläre Symptome. Exzision der rechten Drüsenhälfte. Das Präparat entspricht makro- und mikroskopisch den bisher beschriebenen dieser Gruppe. In einer ziemlich scharf abgegrenzten subkapsulären Zone ist das Epithel ganz regelmäßig einschichtig. Die Bläschen in der Mehrzahl mittelgroß, teilweise größer, wenige kleinere Bläschen. Die mittelgroßen und größern von unregelmäßiger Form, mit zahlreichen papillenartigen Vorsprüngen des Epithels gegen das Lumen zu. Die Zellen selten niedrig-, meist hochzylindrisch. Das Protoplasma intensiv eosinrot gefärbt, gekörnt. Die Kerne basal rundlich oder oval bläschenförmig, ziemlich chromatinreich. Meist farbloser Inhalt in den Bläschen, seltener leicht eosinrot gefärbter.

Im Innern dieser Zone sind sozusagen keine Bläschen mit ganz regelmäßig einschichtigem Epithelbelag. Hingegen enthält die große Mehrzahl der mittelgroßen Bläschen zum Teil einschichtiges Epithel, das selten kubisch, meist niedrig- oder hochzylindrisch ist. Vielfach sind auch hier papillenartige Vorwölbungen des Epithelbelags ins Lumen vorhanden. Nicht selten ist dieses Zylinderepithel zwei- bis dreischichtig. Die Zellen verhalten sich wie diejenigen der Randzone. Im übrigen ist das Epithel überall unregelmäßig mehrschichtig, die Zellen gegen das Lumen zu unregelmäßig polyedrisch, am Rande mehr großkubisch. Das Protoplasma meist helleosinrot gefärbt, die Kerne von verschiedener Größe, in der Mehrzahl mittelgroß, aber häufig bedeutend größer; die kleinen runden Kerne sind in der Minderzahl. An den Stellen starker Epithelwucherung finden sich zahlreiche ins Lumen desquamierte Zellen, deren Größe gleich ist, wie der wandständigen Zellen. Nur selten mit kleinem rundem chromatinreichem Kern, wie Lymphozytenkerne. In den größern Bläschen findet sich vielfach blaßeosinroter Inhalt, teilweise mit starker Randvakuolisierung. In den kleinen Bläschen ist das Lumen vielfach mit desquamierten Zellen ausgefüllt.

In der Randpartie sind die Gefäße stark gefüllt. Hier finden sich mehrere kleine runde Herde von Lymphozyten.

62. Fr. Midd.... Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Ziemlich starke vaskuläre Symptome. Makroskopisch und mikroskopisch dem Fall 4 sehr nahestehend. Regelmäßige Läppchenzeichnung. Eine ziemliche Zahl der Läppchen ist verkleinert von etwas breiteren bindegewebigen Septen umgeben. Eine ganz schmale, nicht ganz regelmäßige Zone subkapsulär gelegener Bläschen enthält regelmäßig einschichtiges hohes kubisches bis hohes Zylinderepithel. Das Protoplasma ziemlich dunkel eosinrot gefärbt, die Kerne basal, meist rundlich bläschenförmig mit ziemlich zahlreichen Chromatinkörnern. Fast überall ist farbloser Inhalt vorhanden. Bemerkenswert gegenüber den übrigen Fällen dieser Gruppe ist es, daß die Bläschen dieser subkapsulären Zone in der größten Mehrzahl klein rundlich oder oval sind und nur wenige unregelmäßige längliche Bläschen sich finden. Papillenartige Vorbuchtungen des Epithels ins

Lumen sind hier sozusagen keine vorhanden. Im Innern von dieser subkapsulären Zone sind die Läppchen alle gleichmäßig gebaut, und entspricht das Bild im ganzen dem bei Fall 4 erhobenen. Im Gegensatz zur subkapsulären Zone finden sich im Innern in allen Läppchen in der Mehrzahl mittelgroße, etwas unregelmäßige Bläschen, auch einige wenige größere Bläschen und stets eine Anzahl kleiner Bläschen. Im Vergleich zu Fall 59 ist hier noch größere Unregelmäßigkeit des Epithels vorhanden. Nur ausnahmsweise findet sich an einem Teil der Peripherie eines größeren oder mittelgroßen Bläschens einschichtiges, mäßig hohes Zylinderepithel, nirgends an papillenartigen Vorsprüngen, im übrigen ist überall unregelmäßig mehrschichtiges Epithel vorhanden, und finden sich überall mehr oder weniger zahlreiche ins Lumen desquamierte Zellen.

Die Zellen sind unregelmäßiger als in Fall 59. Wir finden alle Übergänge von sehr großen Zellen mit großen ovalen bläschenförmigen, wenig chromatinhaltigen Kernen bis zu ganz kleinen runden Zellen, in denen der kleine runde, stark chromatinhaltige, aber sehr dunkel gefärbte Kern sozusagen die ganze Zelle ausfüllt, die von Lymphozyten schwer zu unterscheiden ist. Es finden sich hier viel mehr dieser kleinen Zellen, als in Fall 59, und was wesentlich ist, finden wir hier viel mehr unregelmäßige Kerne und Kernreste, als dort. Dagegen sind diese Degenerativ- oder Atrophieformen der Zellen fast gleichmäßig in allen Läppchen zu finden, und finden wir hier keine Läppchen in denen die Atrophie einen besonders starken Grad erreicht hätte und in denen die Struktur nicht mehr deutlich wäre. Das interlobuläre Stroma ist hier im ganzen etwas vermehrt, jedoch keineswegs kernreich. Die Läppchen sind überall von etwas breiten bindegewebigen Septen ganz umgeben, es finden sich nicht isolierte Läppchen oder Läppchengruppen, die von besonders vermehrtem Bindegewebe umgeben waren. Im Bläschenlumen ist fast überall farbloser Inhalt, nur selten findet sich zwischen den desquamierten Zellen etwas scholliger eosin gefärbter Inhalt. Hier und da im Innern und etwas häufiger in der Randpartie finden sich rundliche, vom übrigen Gewebe scharf abgegrenzte, regelmäßig gebaute Herde von Lymphozyten. Keine schönen Lymphfollikel mit Keimzentren.

Diese Drüse nähert sich mikroskopisch denjenigen der Gruppe II, jedoch haben wir im Innern vielfach sehr große Zellen und auch sehr unregelmäßige Bläschen, so daß wir annehmen müssen, daß die zahlreichen kleinen Zellen aus den größeren entstanden sind, um so mehr, da wir zahlreiche Übergangsformen finden. Anamnestisch ist sehr bemerkenswert, daß die Krankheit in diesem Falle, die 4 Jahre dauert, im letzten Jahr sich ziemlich gebessert hatte.

63. FrI. No. . . Mittelgroße diffuse Hyperplasie der ganzen Schilddrüse, lappige Oberfläche, ziemlich derbe Konsistenz. Gewicht eines Seitenlappens 50 g. Schnittfläche regelmäßig gelappt, graubräunlich bis graurötlich, von der Schnittfläche nicht sehr viel ziemlich flüssiges Sekret abzustreifen. Alle Schnitte zeigen den gleichen regelmäßigen Läppchenbau. Läppchen zum Teil etwas verkleinert. Das Stroma hier etwas vermehrt und ziemlich kernreich. Es besteht hier keine subkapsuläre Zone, die sich vom übrigen Gewebe deutlich unterscheidet. Im übrigen gleicht die Drüse am meisten derjenigen von Fall 60. Nur ausnahmsweise ist vollständig regelmäßig einschichtiger Zellbelag in den Bläschen vorhanden. Dagegen finden sich viele mittelgroße und etwas größere Bläschen, selten kleinere, in denen der größere Teil der Peripherie von regelmäßig einschichtigem niedrigem bis hohem Zylinderepithel mit mittelgroßen bläschenförmigen, mehr basalen runden Kernen besetzt ist. Zwischen diesem Epithel finden sich meist an mehreren Stellen der Peripherie einige kleinere unregelmäßige Zellen mit kleinern Kernen, oft Rundzellen mit Kernen wie Lymphozytenkerne, diese finden sich häufig in mehrfacher Schicht, und finden sich hier auch gleiche Zellen, die ins Lumen desquamiert sind. Diese Bläschen sind selten rundlich, vielfach oval, meist unregelmäßig mit papillenartigen Vorsprüngen des Epithels gegen das Lumen. Einige dieser Bläschen enthalten mittelstark gefärbten Inhalt, der am Rande starke Vakuolisierung zeigt, andere blaßgefärbten Inhalt, andere farblosen oft mit farblosen Körnern. Die Minderzahl der mittelgroßen und kleinen Bläschen haben ganz unregelmäßiges Epithel und ist das Lumen, mit locker beieinanderliegenden desquamierten Zellen erfüllt. Dies ist namentlich der Fall in den etwas verkleinerten Läppchen. Die Zellen sind hier überall unregelmäßig mittelgroß mit

ziemlich kleinen, aber wenig chromatinreichen Kernen und Übergängen zu kleinen runden, stark gefärbten Kernen von der Größe von Lymphozytenkernen.

Im Stroma ist stellenweise perivaskulär Infiltration mit Lymphozyten vorhanden. Ebenso ziemlich zahlreiche runde Herde von Lymphozyten in der Größe von Lymphfollikeln, zum Teil mit schönen Keimzentren.

Das Präparat ist zu den Übergangsfällen der Gruppe I zu zählen.

64. Frau Pe... Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse; rechter Lappen entschieden etwas größer als der linke (klinisch). Die Struma steht in der Mitte zwischen Fall 59 und 84. Die subkapsuläre Zone mit den etwas unregelmäßigen Bläschen mit einschichtigem regelmäßigem Zylinderepithel ist hier sehr schmal und nicht regelmäßig, d. h. hier und da sind auch hier die Bläschen mit mehrschichtigem Epithel ausgekleidet. Im Innern ist das Epithel nirgends regelmäßig einschichtig. Die wenigen größeren Bläschen zeigen unregelmäßige Form, vielfach papillenartige Vorsprünge, diese mit hohem Zylinderepithel bedeckt, überall aber auch an einem Teil der Peripherie unregelmäßig mehrschichtiges Epithel. Die mittelgroßen und kleinen Bläschen zeigen fast ausschließlich und meist in der ganzen Peripherie unregelmäßig mehrschichtigen Zellbelag von mittelgroßen Zellen und Übergänge bis zu kleineren Zellen mit kleinem rundem Kern mit ganz dichtem Chromatin, welche zahlreicher sind als in Fall 4. Ebenso sind hier viel mehr ins Lumen desquamiierte Zellen vorhanden, sie finden sich überhaupt in der großen Mehrzahl der Bläschen dieser Drüse, auch in den größeren Bläschen; hier schwimmen die Zellen gruppenweise in dem etwas eosin gefärbten Inhalt, der stark vakuolisiert ist. Die kleinen Bläschen sind vielfach ganz ausgefüllt von desquamierten Zellen. Hier nur selten noch etwas färbbarer Inhalt im Zentrum des Lumens, hier und da etwas hämatoxylingefärbt. Die Zylinderzellbildung ist weniger ausgedehnt als in Fall 59, aber ziemlich viel stärker als in Fall 84. Die unregelmäßige Zellwucherung ist ausgedehnter als in beiden andern Fällen, die Zellen sind hier aber im ganzen kleiner, ebenso die Kerne.

Im Stroma findet sich perivaskulär sehr ausgedehnte Infiltration mit Lymphozyten, diese sind stellenweise zu runden Follikeln angeordnet.

65. Fr. Wi.... Geringe diffuse Vergrößerung der ganzen Schilddrüse mit starken vaskulären Symptomen. Makroskopisches Verhalten wie in den übrigen Fällen dieser Gruppe. Alle Schnitte zeigen dasselbe Bild, regelmäßige Läppchenzeichnung, die Läppchen nicht vergrößert. Das Stroma nirgends vermehrt. Eine subkapsuläre Zone different sich verhaltender Bläschen ist nicht vorhanden. Alle Läppchen sind gleichmäßig zusammengesetzt aus dichten kleinen und mittelgroßen Bläschen. Die letztern vielfach von unregelmäßiger Form. Nirgends ist in der ganzen Zirkumferenz regelmäßig einschichtiges Epithel vorhanden. In seltenen mittelgroßen Bläschen ist ein teilweise einschichtiger, aber etwas unregelmäßiger Belag von großen Zylinderzellen vorhanden, sonst überall unregelmäßiges mehrschichtiges Epithel. Hier und da sieht man Übergänge vom zylindrischen ins unregelmäßige mehrschichtige Epithel. Weit aus die Mehrzahl der Zellen des mehrschichtigen unregelmäßigen Epithels sind groß polyedrisch oder rundlich, meist mit gekörntem, mäßig eosin gefärbtem Protoplasma und mittelgroßen, mäßig chromatinreichen Kernen; hier und da größere, weniger chromatinhaltige Kerne, hier und da kleine runde, stark gefärbte Kerne. Selten kleine Zellen mit kleinen runden dunklen Kernen. Überall finden sich in dem Bläscheninhalt desquamiierte Zellen, die sich gleich verhalten wie die wandständigen. In einer geringen Zahl von Bläschen jeden Läppchens zentraler scholliger, öfters gekörnter eosin gefärbter Inhalt. Derselben liegen stets eine Anzahl desquamierter Zellen an.

Ansammlungen von Lymphozyten oder Lymphfollikel haben wir keine gefunden.

66. Fr. v. Ro... Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Die ganze Drüse kommt zur Untersuchung, da die Patientin am Morgen nach ihrer Ankunft an Herzschwäche exitus macht. Die Drüse überall ganz gleichmäßig vergrößert, von lappiger Oberfläche und fester Konsistenz. Die Schnittfläche überall ganz gleichmäßig gelappt, von graubräunlicher Farbe. Von der Schnittfläche wenig dünnflüssiges Sekret abzustreifen.

Alle Schnitte zeigen dasselbe Bild, das demjenigen von Fall 4 ganz ähnlich ist, nur grenzt sich eine subkapuläre Zone nicht so scharf ab wie dort. Im ganzen finden sich mehr große Bläschen als dort, und demgemäß findet sich im ganzen mehr einschichtiges Zylinderepithel als dort. Dasselbe ist jedoch vielfach in der ganzen Zirkumferenz vom Rande abgehoben, noch häufiger sind Teile des Epithelbelags, also einige schöne Zylinderzellen, in normalem Zusammenhang von der Wand abgehoben im Inhalt schwimmend. Diese Abhebung von Epithel in normalem Zusammenhang und ohne Formveränderung haben wir nur in den post mortem untersuchten Drüsen gefunden und müssen wir sie als postmortale Desquamation auffassen, die wohl zu unterscheiden ist von der vitalen. Auch mehrschichtiges Epithel ist mit der Basalschicht in ganzen Stücken von der Wand abgehoben, ein Vorkommnis, das wir bei der vitalen Desquamation nicht gesehen haben. Trotz dieser postmortalen Desquamation läßt sich ganz gut erkennen, daß die Drüse ganz den übrigen dieser Gruppe entspricht. Die Zellen und der Bläscheninhalt verhalten sich ganz wie in Fall 4 und 53. Einzelne Lämpchen in den peripherischen Partien bieten dasselbe Bild dar wie die in Fall 2 beschriebenen atrophischen Lämpchen. Im Stroma und intralobulär finden sich ziemlich zahlreiche rundliche Ansammlungen von Lymphozyten in der Größe von Lymphfollikeln.

67. Frau Schev.... Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Makroskopisches Verhalten wie Fall 4, etwas mehr aber dünnes Sekret abzustreifen.

Regelmäßige Lämpchenzeichnung in allen Schnitten. Unter der Kapsel findet sich eine schmale Zone von meist mittelgroßen und auch kleinen Bläschen, die ein regelmäßig einschichtiges großes kubisches bis zylindrisches Epithel besitzen. Das Epithel zeigt beginnende Papillenbildung. Häufig in diesen Bläschen zentraler eosingefärbter gekörneter Inhalt, am Rande starke Vakuolisierung. Im Innern sind die Bläschen von sehr verschiedener Größe, es findet sich nirgends regelmäßig einschichtiger Epithelbelag, sondern fast überall und die ganze Peripherie einnehmend mehrschichtiges unregelmäßiges Epithel und zahlreiche, im Lumen schwimmende desquamierte Zellen. Die Zellen sind nur selten zylindrisch, öfters niedrigzylindrisch bis kubisch, ganz selten ist mehrschichtiges niedriges Zylinder- oder kubisches Epithel. Meist sind die Zellen unregelmäßig polyedrisch oder rundlich, mittelgroß bis klein. Im Lumen hier nur selten etwas färbbarer Inhalt, teilweise ausgefüllt von desquamierten Zellen. Diese sind, wie die Zellen des mehrschichtigen Belags mittelgroß bis klein, wir finden alle Übergänge von mittelgroßen polyedrischen Zellen mit mittelgroßem bläschenförmigem Kern bis zu kleinen runden Zellen mit kleinem rundem chromatinreichem Kern, wie Lymphozyten. Ziemlich häufig auch unregelmäßig pyknotische Kerne, auch gequollene Zellen mit Chromatinbröckeln.

Im Stroma geringe Ansammlungen von Lymphozyten perivaskulär, ziemlich zahlreiche runde regelmäßig gebaute Lymphozytenherde in der Größe von Lymphfollikeln.

An einigen ganz wenigen Stellen in einigen benachbarten Bläschen sehr große, ganz hellrot gefärbte Zellen mit sehr großen Kernen. Siehe Fall 32 und 79.

68. Frau Schw... Geringe diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea. Die Schnittfläche von etwas dunklerer Farbe, ziemlich viel dünnflüssiges Sekret abzustreifen.

Alle Schnitte zeigen regelmäßige Lämpchenzeichnung. Die Lämpchen sind verschieden groß. Einige Lämpchen verkleinert. Unter der Kapsel eine ganz schmale, ziemlich regelmäßige Zone, die teilweise aus unregelmäßigen Bläschen besteht. Hier überall gut erhaltenes einschichtiges Epithel, das vielfach kubisch bis niedrigzylindrisch und öfters auch hochzylindrisch ist. Jedoch sind keine Bläschen, bei denen in der ganzen Zirkumferenz hohes Zylinderepithel vorhanden ist. In einigen größern Bläschen ist das Epithel papillenartig gefältelt, an den Papillen hohes Zylinderepithel. Das Protoplasma meist stark eosingefärbt, ziemlich homogen. Die Kerne überall eher klein, unter mittelgroß bis doppelt so groß als Lymphozytenkerne, basal gelegen, ziemlich chromatinreich. In der Mehrzahl der Bläschen ist eosingefärbter Inhalt vorhanden, entweder mehr zentral mit starker Randvakuolisierung oder mehr einseitig wandständig, stärker färbbar, es findet sich dann der farblose Inhalt stets gegen die Zylinderzellen zu. In dieser Randzone sind die Gefäße stark gefüllt.

Nach innen von dieser Randzone sind die Läppchen etwas verschieden gebaut. In den verkleinerten Läppchen sind nur kleine bis mittelgroße Bläschen vorhanden, meist von rundlicher oder ovaler Form, selten etwas unregelmäßig. Das Epithel ist hier überall unregelmäßig mehrschichtig, die Zellen von mittlerer Größe, meistens polyedrisch mit dunkler bis heller eosingefärbtem Zelleib, die Kerne zentral von der Größe wie die Kerne in der Randzone, und von diesen alle Übergänge zu den kleinen runden Zellen mit rundem, dunkel gefärbtem Kern in der Größe von Lymphozyten. Diese kleinen Zellen überwiegen in Zahl die großen. Hingegen sind sehr selten Zeichen von Zellzerfall zu finden. In diesen Bläschen ist das Lumen fast ausnahmslos von desquamierten Zellen ausgefüllt. Färbbarer Bläscheninhalt nur ganz selten in Schollen vorhanden. In einigen Läppchen ist die Bläschenzeichnung keine ganz deutliche mehr. In den großen Läppchen, die in der Mehrzahl sind, findet sich eine ziemliche Anzahl größerer und großer Bläschen, diese haben im ganzen regelmäßige Form. Sie entsprechen in Größe und Form den größern Bläschen der Gruppe III c, jedoch ist hier nirgends ganz regelmäßiges einschichtiges Epithel vorhanden. Eigentlich selten ist ein kleiner Teil der Peripherie mit einschichtigem Zylinderepithel besetzt, das sich verhält wie dasjenige in der subkapsulären Zone. Der größte Teil des Epithels besteht aus einer zwei- bis mehrschichtigen Lage von unregelmäßigen, relativ kleinen Zellen, die denen in den verkleinerten Läppchen entsprechen. Auch hier finden sich Übergänge und ziemlich zahlreiche kleine runde Zellen mit Kernen wie Lymphozytenkerne. Diese Bläschen sind alle mit nicht sehr intensiv eosingefärbtem Inhalt angefüllt und entsprechen auch hierin den größern Bläschen der Gruppe III c. Hingegen zeigt der Bläscheninhalt hier weniger starke Randvakuolisierung. An den Stellen mehrschichtigen unregelmäßigen Zellbelags sind meist abgelöste Zellen im Bläscheninhalt schwimmend. Um diese Zellen ist starke Verflüssigung des Bläscheninhalts vorhanden. Das Protoplasma der Zellen meist gut erhalten, stets dunkler eosingefärbt als der umgebende Bläscheninhalt. Die Kerne hier meist klein oder sehr klein, aber rund, gut erhalten chromatinreich. Seltener ist auch ein solches Bläschen mit desquamierten Zellen angefüllt, es ist dann aber stets zwischen den Zellen ein Fasernetz, zum Teil eosingefärbt, vorhanden, als Rest des noch konzentrierteren Bläscheninhalts. Die kleineren Bläschen dieser Läppchen verhalten sich wie die Bläschen in den verkleinerten Läppchen. Zwischen den größern Läppchen, da, wo ziemlich große Bläschen vorhanden sind, ist das Stroma stellenweise hyalin degeneriert. Es ist dies mit ein Beweis, daß hier schon vorher eine Kolloidstruma vorhanden war, daß also der Fall in dieser Beziehung vielen der Gruppe III c nahesteht. In den Randpartien und an den Stellen stärkerer Desquamation um die verkleinerten Läppchen sind rundliche Herde von Lymphozyten und auch schöne ausgebildete Follikel mit Keimzentren vorhanden.

Der Fall kann der Gruppe III c nicht zugerechnet werden, weil wir nirgends (stets ausgenommen die subkapsuläre Zone) Bläschen mit regelmäßigem Epithelbelag haben, ist aber von den Fällen der Gruppe III b auch etwas verschieden, weil wir eigentlich wenig vergrößertes Epithel haben, auch in der Randzone relativ wenig. Der Fall nähert sich in dieser Beziehung mehr der Gruppe II.

69. Frau Weli. . . . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse, Größe der Seitenlappen 7 bis  $8\frac{1}{2}$  auf  $3\frac{1}{3}$  bis 5 auf 2 bis 3 cm. Lappige Oberfläche, sehr derbe Konsistenz. Starke vaskuläre Symptome. Ganz selten ganz kleine bis 3 mm im Durchmesser messende Knötchen, bestehend aus etwas größern Bläschen mit ziemlich stark eosinfärbbarem Inhalt, aber mit sehr starker Randvakuolisierung. Das Epithel teilweise großkubisch oder niedrigzylindrisch, teilweise unregelmäßig, polyedrisch oder rundlich, zum Teil desquamiert. Im übrigen zeigen die Schnitte ganz gleichmäßige Bilder, die im ganzen denen von Fall 59 entsprechen. Jedoch sind hier noch weniger größere Bläschen vorhanden, und sind die Bläschen viel weniger unregelmäßig als dort. Dementsprechend sind die Zellen weniger hochzylindrisch, und ist ziemlich gut eosingefärbter Inhalt in diesen größern Bläschen vorhanden, der aber starke Randvakuolisierung zeigt. In einer subkapsulären schmalen Schicht etwas komprimierter Läppchen verhalten sich die Bläschen ganz wie in Fall 59. Im Innern sind auch die mittelgroßen Bläschen weniger unregelmäßig

geformt als dort, d. h. es sind weniger papillenartige Vorwölbungen ins Lumen vorhanden. Das Epithel ist hier, wie in Fall 4, sozusagen nirgends ganz regelmäßig einschichtig. Hingegen sind die Zylinderzellen des regelmäßigen Epithelbelags nicht so hoch und so zahlreich wie dort, und finden sich vielfach Bläschen, in denen der größte Teil der Zirkumferenz mit großem kubischem oder niedrigzylindrischem einschichtigem Epithel besetzt ist und nur kleine Stellen der Peripherie mehrschichtiges unregelmäßiges Epithel zeigen. Auch mehrschichtiges großes kubisches und niedrigzylindrisches Epithel ist vorhanden. Dementsprechend finden sich weniger ins Lumen desquamiierte Zellen. Auch in den kleinen Bläschen ist dies der Fall. Die kleineren runden Zellen mit Kernen in der Größe von Lymphozytenkernen, sind hier seltener als dort. Es findet sich im Lumen der Bläschen hier ziemlich oft eine zentrale, etwas hämatoxylingefärbte Kugel oder hier und da auch in diesen Bläschen eosingefärbter Inhalt mit sehr starker Randvakuolisation. Im Stroma ganz ausnahmsweise einige Lymphozyten, nirgends größere Herde oder Lymphfollikel.

Sowohl die regelmäßige Zellvergrößerung und -wucherung als auch die unregelmäßige sind hier nicht so weit vorgeschritten wie in Fall 4, da die Krankheit aber in diesem Falle länger dauerte, als dort, so müßte hier ein geringerer Grad vorliegen. Ein Unterschied gegenüber dort ist aber in dem offenbar vor der Erkrankung stark eingedickten Bläscheninhalt gegeben, wofür einesteils die ziemlich zahlreichen Kolloidkugeln andererseits die kleinen Kolloidperlen resp. -knötchen sprechen.

70. Fr. Weis. . . . Etwas unter mittelgroße diffuse Hyperplasie beider Schilddrüsenlappen. Von fester, aber teilweise etwas elastischer Konsistenz. Von der Schnittfläche ziemlich viel, aber dünnflüssiges Sekret abzustreifen.

Läppchenzeichnung überall vorhanden. Läppchen stellenweise verkleinert. Das Stroma um diese letztern etwas verbreitert, sozusagen kein Bläschen hat ein ganz regelmäßiges einschichtiges Epithel. In den verkleinerten Läppchen finden sich fast nur kleine Bläschen, ohne färbbaren Inhalt mit ganz unregelmäßig mehrschichtigem Epithelbelag. Die Zellen fast alle klein, wenig größer als Lymphozyten und meist von solchen schwer zu unterscheiden. Die Kerne aber vielfach bläschenförmig oder dunkel gefärbt chromatinreich, wie Lymphozytenherde. Die Lumina der Bläschen fast überall ganz von desquamiierten Zellen angefüllt. Diese von derselben Form wie die wandständigen. In den übrigen Läppchen ist stets eine ziemliche Anzahl größerer und großer Bläschen vorhanden. Öfters von unregelmäßiger Form, hier und da mit papillenartigen Vorsprüngen des Epithels in das Lumen. Das Epithel fast überall mehrschichtig, nur selten stellenweise einschichtig kubisch bis niedrigzylindrisch, meist, namentlich auch an den Papillen, mehrschichtig unregelmäßig, oder auch mehr-, d. h. zwei- bis dreischichtiges Zylinderepithel. Hier die Kerne etwas übermittelgroß rund, bläschenförmig mit ziemlich viel Chromatin. Sonst die Kerne von mittlerer Größe, bläschenförmig, ziemlich chromatinreich bis kleiner, wie Lymphozytenkerne. Viele der größeren Bläschen zeigen auch papillenartige Bildungen, die sich auf Reste von Zwischenwänden zurückführen lassen. Diese Bläschen zeigen fast überall schwach bis etwas stärker eosingefärbten Inhalt. Überall finden sich an den Stellen, wo mehrschichtiges Epithel vorhanden ist, auch im Lumen schwimmende Zellen. Der Inhalt zeigt sehr starke Randvakuolisation, und um die desquamiierten gut erhaltenen Zellen finden sich große Vakuolen.

Die mittelgroßen und kleinen Bläschen, welche ungefähr zusammen in gleicher Anzahl wie die größeren vorhanden sind, verhalten sich genau so wie die, die die verkleinerten Läppchen zusammensetzen. Nur sind die Zellen noch etwas größer, die Kerne aber auch zum größten Teil klein, dunkelgefärbt. Die bindegewebige Kapsel ist ziemlich dick, unter derselben finden sich keine Bläschen, die sich von denen im Innern differenzieren. Es sind keine unregelmäßigen Bläschen mit durchweg hohem Zylinderepithel und farblosem Inhalt vorhanden.

Meist unter der Kapsel findet sich eine mäßige Anzahl rundlicher Lymphozytenherde und einige schöne Lymphfollikel mit Keimzentren.

Diese Drüse ist etwas schwer zu klassifizieren, weil wir einerseits große Bläschen mit färbarem Inhalt, wie in der Gruppe III c haben, jedoch ist nur ganz ausnahmsweise regelmäßiger Epithelbelag vorhanden. Im ganzen ist eine sehr starke Tendenz zur Mehrschichtigkeit und Desquamation des Epithels vorhanden, die weit überwiegt, so daß der Fall wohl eher der Gruppe III b zuzuzählen ist.

71. Hr. Jo. . . . Mittelgroße diffuse Hyperplasie der ganzen Schilddrüse mit starken vaskulären Symptomen. Drüse druckempfindlich. Oberfläche lappig, Konsistenz fest, klinisch oberflächlich elastisch, Schnittfläche transparent, regelmäßig gelappt, von graurötlicher Farbe, von der Schnittfläche reichlich ziemlich dünnes Sekret abzustreifen.

Die Schnitte zeigen alle dasselbe Bild, regelmäßige Lappchenzeichnung. Einige Lappchen ziemlich stark vergrößert, die übrigen von normaler Größe. Das Stroma normal. In der Peripherie unter der Kapsel eine Zone, in der sich die Bläschen anders verhalten, als im Innern. Sie sind zum Teil von unregelmäßiger Form mit papillenartigen Vorwölbungen des Epithels ins Lumen, mit fast ausnahmslos regelmäßig einschichtigem Epithelbelag von niedern bis hohen Zylinderepithelzellen mit basalem, meist rundem, ziemlich chromatinreichem Kern, das Protoplasma dunkel eosingefärbt. Im Bläschenlumen fast überall farbloser Inhalt; in einigen eosingefärbt, mit starker Randvakuolisierung.

Im Innern sind in der Mehrzahl der Lappchen eine größere oder kleinere Zahl größerer bis großer Bläschen vorhanden. Aber sozusagen nirgends ist auch nur teilweise ein einschichtiger Epithelbelag vorhanden. Überall ist er zwei- bis mehrschichtig. Die Zellen etwas unregelmäßig, nicht groß, mit Kernen, die von der doppelten Größe von Lymphozytenkernen bis zu deren Größe variieren. Die größeren sind bläschenförmig, die kleineren stark chromatinhaltig. Vielfach finden sich im Bläscheninhalt schwimmende desquamierte Zellen, von Rosettenbeschaffenheit, wie die wandständigen, meistens gegen die Peripherie im Bläscheninhalt zu Gruppen sich findend, seltener mehr zentral, um die desquamierten Zellen, deren Protoplasma helle eosingefärbt ist, findet sich stets eine große Vakuole im Bläscheninhalt. Dieser ist hell- bis helle eosingefärbt und zeigt am Rande sehr starke Vakuolisierung. Daneben finden sich in allen Lappchen mittelgroße und kleinere Bläschen, meist mit farblosem Inhalt. Hier die Zellen im ganzen klein, das Protoplasma ziemlich hell, die Kerne meist klein, rund chromatinreich, seltener etwas größer, bläschenförmig. Zahlreiche ins Lumen desquamierte Zellen, dasselbe oft ganz ausfüllend, die Zellen von derselben Beschaffenheit wie die wandständigen. Wenige etwas unregelmäßige Lymphozytenherde im Stroma, keine gut ausgebildeten Lymphfollikel.

Die vorliegende Drüse zeigt eine Besonderheit darin, daß viele große und sehr große Lappchen und Bläschen vorhanden sind, wie wir es viel häufiger in Gruppe III c finden. Es war also hier eine Struma colloides diffusa vorhanden. Hingegen haben wir hier in diesen Bläschen nirgends regelmäßiges Epithel, sondern wir haben hier sehr ausgedehnte Mehrschichtigkeit und Desquamation, wie wir sie sonst meist nur in größeren unregelmäßigen Bläschen mit farblosem Inhalt und in mittelgroßen und kleinen Bläschen finden. Die Zellen sind hier im ganzen nicht groß, dagegen findet sich eine regelmäßige Randzone mit Bläschen, wie wir sie in Gruppe I sehen. Hier muß also die Ursache der Mehrschichtigkeit und Desquamation der Zellen eine besonders starke gewesen sein, da sie auch die großen Bläschen mit färbbarem Inhalt in so starkem Maße betroffen hat.

72. Prl. Iho. . . Geringe diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse, von seichtlappiger Oberfläche, ziemlich derber Konsistenz, ziemlich starken vaskulären Symptomen.

Ganz regelmäßige Lappchenzeichnung. Die Lappchen sind zum größeren Teil eher klein. Das Stroma ist hier etwas vermehrt. Der feinere Bau verhält sich wie in den übrigen Fällen dieser Gruppe. Eine subkapsuläre Zone von unregelmäßigen Bläschen mit einschichtigem hohem Zylinderepithel, dunkel eosingefärbtem Protoplasma, großen runden basalen, ziemlich chromatinreichen Kernen.

Im Innern sozusagen nirgends ganz regelmäßiger einschichtiger Zellbelag, sondern meist mehrschichtig, die Zellen ziemlich groß, stellenweise sehr groß, das Protoplasma meist blaß mit großen runden, aber ziemlich chromatinreichen Kernen. Eine Anzahl der größern Bläschen enthält schwach färbbaren Inhalt mit starker Randvakuolisierung. Im übrigen starke Wucherung des Epithels, zahlreiche ins Lumen desquamierte Zellen, an mehreren Stellen finden sich Läppchen und Läppchengruppen, die von etwas verbreiterten Septen umgeben sind, in denen nur kleine Bläschen sich finden mit kleinen Zellen mit kleinem chromatinreichem Kern, das Lumen unregelmäßig ausfüllend. Stellenweise die Bläschenstruktur nicht mehr deutlich.

Im Stroma und intralobulär unregelmäßig verteilt, zum Teil auch in der subkapsulären Zone schöne runde Lymphfollikel mit Keimzentren.

72. Frau Tar. . . . . Mittelgroße diffuse Hyperplasie der Schilddrüse, rechts etwas größer als links. Vaskuläre Symptome deutlich, rechts stärker als links. Rechter Lappen zeigt grobkörnige Oberfläche, derbe Konsistenz, ist druckempfindlich. Überall regelmäßige Läppchenzeichnung. Läppchen nur wenig vergrößert. Stroma nicht vermehrt.

Subkapsulär eine schmale, nicht ganz kontinuierliche Zone, vom übrigen Gewebe deutlich abgegrenzt, mit etwas komprimierten Läppchen. Hier die Bläschen von mittlerer Größe, aber unregelmäßiger Form mit Papillen. Mit wenig oder keinem färbbaren Bläscheninhalt und hohem regelmäßigem einschichtigem Zylinderepithel.

Im übrigen bestehen alle Läppchen aus Bläschen verschiedener Größe, namentlich kleine und mittelgroße, aber hier und da auch größere Bläschen. Die Bläschen von sehr verschiedener, nicht stets regelmäßiger Form.

Fast alle Bläschen ohne färbbaren Inhalt, nur hier und da in kleinen Gruppen Bläschen mit färbbarem Inhalt, dieser entweder wenig kompakt diffus, leicht eosin gefärbt oder seltener etwas kompakter, überall gleichmäßig mit kleinen Vakuolen durchsetzt. Das Epithel ist hier überall unregelmäßig mehrschichtig, die Zellen aber ziemlich gleichmäßig, mittelgroß oder klein, polyedrisch oder rundlich, ihr Protoplasma ziemlich stark färbbar, diffus fein gekörnt mit kleinem rundem stark gefärbtem Kern. Eine Menge dieser Zellen liegt desquamiert im Lumen. Auch in den Bläschen mit färbbarem Inhalt zahlreiche desquamierte Zellen in diesen liegend.

Nur vereinzelte Bläschen in denen, aber meist nicht an der ganzen Zirkumferenz, regelmäßiges einschichtiges niedrigzylindrisches Epithel vorhanden ist.

Im Stroma und intralobulär einige wenige rundliche Lymphozytenherde und typische Follikel mit Keimzentren.

74. Frä. Moj. . . . . Geringe aber diffuse Hypertrophie beider Schilddrüsenlappen. Geringe vaskuläre Symptome. Oberfläche kleinlappig. Konsistenz ziemlich derb. Schnittfläche regelmäßig, granbräunlich, transparent, ziemlich viel sehr dünnflüssiges Sekret abzustreifen.

Regelmäßige Läppchenzeichnung. Läppchen ein wenig vergrößert. Das Stroma nicht vermehrt.

Unter der dünnen Kapsel eine schmale, vom übrigen Gewebe etwas abgegrenzte Zone, mit etwas komprimierten Läppchen. Hier die Bläschen von etwas unregelmäßiger Form mit Papillen. Das Epithel regelmäßig einschichtig niedrigzylindrisch. Der Bläscheninhalt ziemlich kompakt, gut eosinfärbbar, aber mit starker Randvakuolisierung.

Im übrigen sind die Läppchen alle ziemlich gleichmäßig zusammengesetzt aus kleinen und mittelgroßen und hier und da auch größern Bläschen.

In den mittelgroßen und größern Bläschen ist in der Mehrzahl nicht kompakter, diffus wenig eosinfärbbarer Inhalt vorhanden. In den kleinen Bläschen sozusagen nirgends färbbarer Inhalt vorhanden.

Nur in einzelnen großen Bläschen mit färbbarem Inhalt ist ein regelmäßiges einschichtiges niedrigzylindrisches Epithel vorhanden. Diese Bläschen haben meist unregelmäßige Form mit Papillen. In allen übrigen Bläschen ist das Epithel unregelmäßig mehrschichtig und finden sich

zahlreiche ins Lumen desquamiierte Zellen. Die Zellen fast alle eher klein mit eosinrotem gekörnertem Protoplasma und kleinen runden, selten bläschenförmigen, meist dunklen Kernen.

Im Stroma und intrafollikulär eine ziemliche große Zahl von rundlichen Lymphozytenherden und auch typische Lymphfollikel mit schönen Keimzentren.

### Gruppe III. Untergruppe B.

Die Strumen dieser Gruppe schließen sich mehr denjenigen der Gruppe II an. Ihre Dimensionen erreichen lange nicht das Volumen der Strumen der Untergruppe A. Die Größe der Seitenlappen liegt bei allen Fällen zwischen 7 und 8 cm Länge auf 4 bis 7 cm Breite auf 3 bis 4 cm Dicke. Zwischen beiden Seitenlappen besteht in der Größe fast ausnahmslos, wie in den Gruppen I und IIIA nur eine ganz unbedeutende Differenz, und darin ist ein wesentlicher Unterschied zu den Strumen der Gruppe II gegeben. Die Oberfläche ist lappig, aber meist etwas undeutlich und verschieden am selben Präparat teilweise feiner, teilweise gröber gelappt, hier und da sehr groblappig.

Die Konsistenz des Gewebes ist im ganzen eine feste, welche an diejenige der Strumen der Gruppe I erinnert. Jedoch ist sie nicht ganz gleichmäßig an den verschiedenen Teilen der Drüse.

Auf der Schnittfläche ist stets eine sehr regelmäßige und gleichmäßige Läppcheneinteilung vorhanden. Die Läppchen sind nicht vergrößert. In vielen dieser Strumen finden sich Stellen mit deutlich verkleinerten Läppchen, wo schon makroskopisch eine Verbreiterung des Bindegewebes sichtbar ist.

Die Farbe der frischen Schnittfläche hält sich zwischen der der Gruppe I u. II.

Bei starker Desquamation findet man immer etwas dunklere Farbe, ins Gelbbraunliche gehend. Bei starker Zylinderzellhypertrophie mehr grauweißliche Farbe, wie bei Tumor malignus. Es sei aber auch hier wieder ausdrücklich zu bemerken, daß gegenüber der normalen Drüse die Farbe bei beiden B a s e d o w Veränderungen viel heller ist. Nur bei stärkerem Kolloidgehalt ist die Farbe auch eine dunklere. Doch ist des ferneren hervorzuheben, daß es sich hier um die Farbe des Präparates handelt, während intra vitam resp. intra operationem vor dem Abbinden der Gefäße die Farbe der B a s e d o w drüse eine viel dunklere, aber blaurote bis blaue ist.

Die Transparenz des Gewebes ist vermindert, stellenweise finden sich etwas trübe Stellen.

Von der Schnittfläche ist mehr oder weniger dünnflüssiges Sekret abzustreifen, auch bei mikroskopisch zahlreichern kolloidhaltigen Bläschen ist das Sekret nicht dickflüssig.

Mikroskopisch ist die Läppcheneinteilung eine sehr regelmäßige und im allgemeinen die Abgrenzung der Läppchen eine scharfe. Die Septa sind nur um die verkleinerten Läppchen verbreitert, hier findet sich hier und da kernreicherer Bindegewebe. Die intralobulären Septen sind nicht stets, aber doch

mehr als bei den Fällen der Gruppe IIIA erhalten, sind aber sehr schmal. Sie enthalten stets Kapillaren, daneben sind aber Bindegewebsfasern sichtbar; jedenfalls mehr als bei den Strumen der Gruppe I.

Bei diesen Strumen ist eine scharf gegen das übrige Gewebe abgegrenzte subkapsuläre Zone nicht so häufig zu unterscheiden. Sie ist da deutlich, wo sich mehr Desquamation findet, und ist deshalb auch meist nicht vollständig.

**Bläschen und Epithel.** In weitaus der überwiegenden Zahl sind hier mittelgroße, selten große Bläschen vorhanden. Daneben aber auch überall zahlreiche kleinere Bläschen. Die erstern sind fast alle in der Form unregelmäßig mit zahlreichen Papillen. Das Epithel ist hier hochzylindrisch, die Zellen groß, die Kerne groß bläschenförmig. Jedoch ist das Epithel selten ganz schön einschichtig und regelmäßig wandständig. Stellenweise sind die Zellen desquamiert von etwas unregelmäßig zylindrischer Form mit dunklerem gekörntem Protoplasma und kleinem chromatinreichem rundem Kern, seltener mehrschichtig. Auch hier, jedoch seltener als in der Gruppe IIIA, findet man zwischen den Zylinderzellen breitere, unregelmäßig geformte wandständige Zellen, welche mehrschichtig übereinander liegen resp. unregelmäßig ins Innere wuchern.

In den kleinen Bläschen finden sich dieselben Zellen, auch Zylinderzellen und daneben große unregelmäßige Zellen. Diese Zellen sind stark gewuchert und vielfach ins Innere desquamiert, das Lumen meist ganz ausfüllend. Die Zellen im Innern haben verschieden große Kerne, die wandständigen meist größere.

Der eosin gefärbte Bläscheninhalt ist im ganzen ein sehr geringer. In den kleineren Bläschen findet sich nicht selten ein zentraler scholliger dunkel gefärbter Inhalt, da wo das Epithel noch regelmäßig ist, sonst findet sich in den kleinen Bläschen farbloser Inhalt. Sehr selten ist färbbarer Inhalt in den Bläschen mit unregelmäßig gewuchertem und desquamiertem Epithel. Ebenso wenig in den mittelgroßen bis großen unregelmäßigen Bläschen mit teilweise wenigstens regelmäßigem hohem Zylinderepithel und Papillen. Ausnahmsweise finden sich Stellen der Läppchen, in denen die große Mehrzahl der Bläschen regelmäßiges, niedrig zylindrisches Epithel enthält und deren Lumen mit mäßig eosinrot gefärbtem Inhalt gefüllt ist. Bläschen, wie sie der normalen Thyreoidea entsprechen, jedoch zeigt der Bläscheninhalt am Rande sehr starke Vakuolisierung.

In dieser Gruppe sind die mikroskopischen Bilder nicht so gleichmäßig wie in den vorhergehenden, und auch in ein und derselben Drüse sind etwas verschiedene Partien vorhanden. Einmal haben wir Drüsen, die ganz denjenigen der Gruppe IIIa analog sind, nur daß die Drüse kleiner ist. Allerdings sind die Zellen dieser Drüsen durchschnittlich etwas weniger klein als in Gruppe IIIa. Die Fälle, wo durchschnittlich ebensogroße Zellen wie in Gruppe IIIa gefunden wurden, sind klinisch besonders schwer. In diesen Drüsen ist also überall auch mehrschichtiges Zylinderepithel vorhanden, d. h. deutliche Übergänge von regelmäßigem einschich-

tigem Zylinderepithel in mehrschichtiges und schließlich in mehrschichtig unregelmäßiges Epithel.

Dann fanden wir hier Präparate mit hier und da auch etwas großen Bläschen, mit ziemlich viel etwas kompakterem Inhalt und Andeutungen von früherem Vorhandensein einer diffusen Kolloidstruma. Diese wären eventuell auch der Gruppe III c zuzuzählen, jedoch sind diese Befunde sehr selten, und ist auch in diesen Bläschen meist, wenigstens an einem Teil der Peripherie unregelmäßig mehrschichtiges Epithel vorhanden. Endlich finden sich Präparate, die von denen der Gruppe II nur schwer zu unterscheiden sind. Wir finden aber hier doch stellenweise auch im Innern, nicht nur subkapsulär, unregelmäßige Bläschen mit Papillenbildung oder stellenweise mehrschichtig zylindrisches Epithel.

Im ganzen ist also das Bild ein mannigfaltiges, und finden wir hier eine Menge Übergangsbilder.

Herde von Lymphozyten fanden wir in den Präparaten dieser Gruppe mit Ausnahme eines einzigen überall, in der großen Mehrzahl sogar sehr reichlich, fast überall zu schönen runden Follikeln angeordnet und in der Mehrzahl der Präparate auch solche Follikel mit schönen Keimzentren.

Der Jodgehalt der Drüsen dieser Gruppe verhält sich wie derjenige der Drüsen der Gruppe III a. Es sind auch hier einige Präparate stärker jodhaltig gefunden worden, sogar zum Teil mit bedeutendem Jodgehalt, der angesichts der Größe der Drüse die Norm bedeutend übertrifft. Dies sind Fälle, die auch histologisch der Gruppe III c zugezählt werden könnten, wo wir solchen Jodgehalt gewöhnlich finden.

75. Frau Do.. Mittelgroße diffuse Hypertrophie. Ein Seitenlappen 7 auf 4 auf 3 cm.

Keine vaskulären Symptome. Ziemlich grobgelappte Oberfläche. Sekundärläppchenzeichnung verstrichen. Konsistenz sehr derb elastisch.

Schnittfläche graubräunlich, fleckweise etwas hellere Partien. Transparenz gut. Von der Schnittfläche wenig aber klebriges Sekret abzustreifen. Stellenweise deutliche Läppchenzeichnung. An andern Stellen Abgrenzung der Läppchen weniger scharf, wie bei diffuser Kolloidstruma. Läppchen im ganzen groß. Stroma stellenweise vermehrt, hier an einigen Stellen Infiltration mit gelapptkörnigen Leukozyten. Diese dringen von hier aus ins Läppchengewebe ein.

Die Läppchen bestehen durchwegs aus kleinen und mittelgroßen Bläschen, die meist ganz dicht beieinander liegen, von runder und ovaler Form. Die Mehrzahl dieser Bläschen ist prall mit färbbarem Inhalt gefüllt. Dieser zeigt an der Peripherie ziemlich starke Vakuolisierung mit Ausnahme der Bläschen mit abgeplattetem Epithel. Das Epithel dieser Bläschen stellenweise abgeplattet, meist aber regelmäßig einschichtig niedrig- bis hochzylindrisch. In einzelnen Läppchengruppen die Bläschen unregelmäßig, das Epithel unregelmäßig mehrschichtig aber zylindrisch, vielfach desquamierte Zellen im Lumen. Hier wenig oder kein färbbarer Bläscheninhalt.

Im Stroma und Läppchengewebe eine große Zahl von rundlichen Lymphozytenherden und schöne Lymphfollikel mit Keimzentren.

76. Frä. Ma... Mittelgroße diffuse Hypertrophie. Ein Seitenlappen 45 g.

Oberfläche lappig. Konsistenz derb elastisch. Schnittfläche graubräunlich. Transparenz ziemlich gut, wenig nicht klebriges Sekret abzustreifen. Regelmäßige Läppchenzeichnung. Läppchen nicht vergrößert. Stroma nicht vermehrt. Bläschen überall mittelgroß oder klein.

Nur in einer ganz kleinen Anzahl von Bläschen färbbarer Bläscheninhalt, derselbe zeigt eine starke Randvakuolisierung. In diesen Bläschen regelmäßig einschichtiges hohes Zylinderepithel. In den übrigen Bläschen unregelmäßiger Epithelbelag. Epithel stellenweise oder in der ganzen Zirkumferenz mehrschichtig. In einer kleinen Zahl dieser Bläschen ist das Epithel hochzylindrisch, auch mehrschichtig zylindrisch. In der Mehrzahl der Bläschen die Zellen von verschiedener Form, in der Randschicht höher als zentraler, im Lumen zahlreiche desquamierte Zellen, diese von verschiedener Form, in der Mehrzahl groß mit großen bläschenförmigen chromatinreichen Kernen; in geringer Zahl kleinere Zellen mit runden kleinen chromatinreichen Kernen.

An einigen Stellen in kleinen Läppchen die Abgrenzung der Bläschen nicht deutlich, die Zellen sehr dicht beieinander von etwas unregelmäßiger Form mit kleinen stark färbbaren Kernen (Atrophie).

Im Stroma und Bläschengewebe zahlreiche rundliche Lymphozytenherde und schöne Lymphfollikel mit Keimzentren.

77. Fr. Ri. . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea von ziemlich groblappiger Oberfläche. Die Konsistenz ist sehr derb, aber doch elastisch. Starke vaskuläre Symptome. Schnittfläche transparent. Farbe graurötlich nicht ganz gleichmäßig, stellenweise mehr graugelblich. Von der Schnittfläche ist viel, meist dünnflüssiges Sekret abzustreifen. Alle Schnitte zeigen dieselbe regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen sind zum Teil vergrößert. Das Stroma ist nicht vermehrt. Die Läppchen zeigen ein gleichmäßiges Bild. In fast allen Läppchen findet sich 1. eine größere oder kleinere Zahl großer Bläschen, die rundlich oval oder länglich sind, der Wandbelag hier und da papillenartig ins Lumen ausgebuchtet, die mit eosinfärbbarem Inhalt gefüllt sind, jedoch ist die Färbung eine verschiedene und der Inhalt teilweise kompakter, teilweise dünner. Der erstere zeigt überall sehr starke Randvakuolisierung. Das Epithel dieser Bläschen ist hier und da kubisch, fast immer niedrigzylindrisch. Das Protoplasma der Zellen ist diffus blaueosinrot gefärbt, meist locker gekörnt. Die Kerne zentral oder etwas mehr basal gelegen, ziemlich groß, rund bläschenförmig. Der Zellbelag ist aber sozusagen nirgends in der ganzen Zirkumferenz des Bläschenschnittes vollständig regelmäßig einschichtig, sondern ein Teil ist mehrschichtig, allerdings gewöhnlich nur eine zwei- bis dreifache Lage von Zellen übereinander. An diesen Stellen finden sich auch stets, aber nicht viele im Bläscheninhalt schwimmende Zellen von unregelmäßiger Form mit mäßig großen bläschenförmigen Kernen oder auch mit ganz kleinen runden Kernen in der Größe und im Aussehen wie Lymphozytenkerne.

Zweitens finden sich in allen Läppchen und zwar hier weitaus in der Mehrzahl, mittelgroße, zum Teil unregelmäßig geformte Bläschen mit verzweigtem Lumen resp. papillenartiger Vorbuchtung des Wandbelags ins Bläschenlumen, mit höherem bis hohem Zylinderepithel. Nur in der Peripherie, d. h. unter der Kapsel haben diese Bläschen einen ganz regelmäßigen einschichtigen Wandbelag von Zylinderzellen. Diese Zellen sind hoch, mit Eosin ziemlich stark gefärbt, mit basalem meist rundem, mittelgroßem bläschenförmigem Kern. Meist farbloser Inhalt oder im Zentrum eine eosingefärbte ziemlich kompakte Scholle, die ganz unregelmäßig gezahnt ist, oft gehen Fäden resp. ein Fasernetz bis zum Epithelbelag. Hier finden sich vielfach Bilder von Bläschenneubildung, wie man sie neben den schlauchförmigen Bläschen bei beginnender Strumabildung durch Sprossung beobachtet (M i c h a n d), jedoch nirgends Zeichen von Bläschenneubildung durch Teilung. In diesem Bereich sind die Gefäße intralobulär stark gefüllt.

Im Innern haben diese Bläschen in weitaus der Mehrzahl, wenigstens in einem Teil der Peripherie mehrschichtigen Zellbelag. Derselbe besteht vielfach aus einer zwei- bis dreischichtigen Lage von Zylinderzellen, oder die innern Schichten bestehen aus mehr rundlichen Zellen. Häufiger sind an den Stellen, wo das Epithel mehrschichtig ist, unregelmäßig geformte Zellen schon in der Basalschicht, die Kerne meist mittelgroß, bläschenförmig rund, selten sind Zellen mit kleinem

rundem, chromatinreichem Kern. Diese Bläschen enthalten meist farblosen Inhalt, seltener schwach eosinfärbaren, dünnflüssigen. Fast überall, am meisten an den Stellen, wo Mehrschichtigkeit des Epithels vorhanden ist, sind desquamierte Zellen, meist im Bläschenlumen frei schwimmend, seltener zu größeren Gruppen, fast nirgends das ganze Bläschenlumen ausfüllend. Diese desquamierten Zellen von verschiedener Form, meist mit bläschenförmigen, mittelgroßen Kernen, selten Zellen mit kleinem rundem chromatinreichem Kern.

Endlich drittens finden sich aber viel weniger zahlreich, als in den Gruppen I und III a und III b, kleine Bläschen von runder oder ovaler Form. Nur selten bestehen Läppchen vorwiegend aus kleinen Bläschen. Der Epithelbelag besteht aus in allen Dimensionen großen Zellen mit blauesinrotem Protoplasma und mittelgroßem bläschenförmigem Kern. Hier ist im Bläschenlumen hier und da noch ein schwach eosingefärbtes Fasernetz, auch mit zentralem schwach eosingefärbtem Knollen vorhanden. Meist farbloser Inhalt. Viele der kleinen Bläschen haben auch mehrschichtiges Epithel von unregelmäßiger Form, das aber selten das Lumen ganz ausfüllt. Auch hier finden sich kleine Zellen mit kleinem dunklem Kern zwischen den andern.

Im Stroma und noch zahlreicher intralobulär finden sich rundliche Herde, die aus Lymphozyten bestehen, öfters mit schönem Keimzentren.

Der Unterschied dieser Struma zu denen der Gruppe III a und b ist neben dem steten Befund von regelmäßiger Zylinderzellbildung neben unregelmäßig mehrschichtigem Epithel der, daß sich hier, allerdings nur seltene Stellen finden, die der hyperplastischen gewöhnlichen Kolloidstruma gleich sind. Das heißt, es finden sich große und sehr große Bläschen mit ganz regelmäßig gleichmäßigem kubischem oder selten auch abgeplattetem Epithel und falschen Papillen. Das wichtige hier ist gerade dieser Befund, der ohne weiteres in demselben Präparat erkennen läßt, daß die Zellen, die für *B a s e d o w* charakteristisch sind, in ihren Dimensionen viel größer sind, als diese und daß auch die Kerne im Durchschnitt viel größer und bläschenförmig, weniger chromatinhaltig sind. In den Bläschen, die keine Veränderung zeigen, sind alle Zellen und Kerne gleich groß, während wir in den Partien mit unregelmäßigem Epithel den schon in Gruppe III a und b beschriebenen Wechsel der Kerngröße haben.

78. Hr. Bi.. Geringe diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Ein Seitenlappen 6 auf 4 auf 2 cm. Gewicht 24 g. Ausgesprochene vaskuläre Symptome. Oberfläche lappig. Konsistenz ziemlich derb. Schnittfläche im ganzen graurötlich, einige Partien zeigen hellere graubräunliche Farbe. Überall feine Läppchenzeichnung, ein Teil der Läppchen etwas vergrößert. Nicht alle Schnitte zeigen das gleiche Bild. Einige Partien zeigen ganz das in Gruppe III a und b beschriebene Bild, durchwegs mittelgroße und größere, ganz unregelmäßige Bläschen mit zahlreichen papillenartigen Vorsprüngen ins Lumen, das Epithel und Bläscheninhalt wie dort. In der Hauptsache ist einschichtiges hochzylindrisches, selten mehrschichtiges Epithel, nur hier und da im Bläscheninhalt desquamierte Zellen.

Einige andere Partien resp. Läppchengruppen zeigen dasselbe Bild, nur daß hier fast überall mehrschichtiges Epithel und viel zahlreichere ins Lumen desquamierte Zellen vorhanden sind. Zellen und Bläscheninhalt wie in den entsprechenden Partien der Gruppe III a und b.

Drittens finden sich Läppchengruppen, die genau das Bild zeigen, wie es fast alle Läppchen von Fall 77 aufweisen, mit den meist zentralen größeren Bläschen mit stark färbbarem Inhalt und den darum gelegenen mittelgroßen und kleinen Bläschen. Epithelien verhalten sich wie dort. Endlich zeigen wenige Partien resp. Schnitte, das Bild, wie wir es bei den Fällen der Gruppe IV finden.

Das Stroma ist nirgend vermehrt.

Nur in den letztgenannten Partien finden sich inter- und intralobulär eine Anzahl runder Lymphozytenherde und einige schöne Lymphfollikel mit Keimzentren.

79. Fr. Cha.... Etwas über mittelgroße diffuse Hyperplasie der Thyreoidea, die sich makroskopisch und mikroskopisch genau wie diejenige von Fall 9 verhält. Nur ist im ganzen

hervorzuheben, daß der Prozeß weiter vorgeschritten ist. Auch ist anzunehmen, daß es sich hier schon vor dem B a s e d o w um eine weiter vorgeschrittene diffuse Kolloidstruma gehandelt hat.

Die großen Bläschen sind zum Teil sehr groß und sehr unregelmäßig.

Überall ist aber eine stärkere Wucherung des Epithels zu konstatieren, sowohl da, wo regelmäßige Zellwucherung, als da, wo unregelmäßige Zellwucherung sich findet. Hier sind auch viel zahlreichere ins Lumen desquamiierte Zellen und finden sich mehr kleinere runde Zellen mit Kernen vom Aussehen und der Größe von Lymphozytenherden. Auch relativ häufig unregelmäßige, zackige, verkrumpte Kerne. Hier ist sehr schön nachzuweisen, daß auch an den falschen Papillen (Reste von Zwischenwänden zwischen zwei Bläschen) mehrschichtiges Epithel auftritt und zwar zunächst an der Basis der Papille und erst bei weiterer Wucherung auch am freien Ende.

Im Stroma finden sich wenige kleine rundliche Herde von Lymphozyten, keine Follikel mit Keimzentren.

Der Bläscheninhalt zeigt ausgedehntere Verflüssigung als im Fall 77.

80. Hr. Eh. .... Sehr große diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea mit starken vaskulären Symptomen. Die zur Untersuchung vorliegende Drüsenhälfte mißt 11 auf 4 bis 7 auf 3 bis 4 cm. Hat ziemlich groblappige Oberfläche, klinisch oberflächlich elastische, tiefer derbe Konsistenz. Das Präparat zeigt ziemlich derbe Konsistenz. Schnittfläche graurötlich, ziemlich transparent reichlich, ziemlich dünnflüssiges Sekret abzustreifen. Regelmäßige Läppchenzeichnung, die Läppchen in der Mehrzahl etwas vergrößert, zum Teil sehr groß.

Wir finden hier noch mehr größere und große Bläschen, als in Fall 30. Alle mit wenig bis intensiv eosin gefärbtem Inhalt angefüllt, mit starker Wandvakuolisierung. Die Bläschen sind unregelmäßig, es finden sich zahlreiche papillenartige Vorsprünge ins Lumen. Ziemlich häufig finden wir auch Papillen, die als Reste von Septen zu erkennen sind. Hier und da finden sich auch neben den großen Bläschen eine Gruppe kleiner, wie wir dies bei diffusen Kolloidstrumen häufig finden.

Das Epithel verhält sich wie im Fall 30, jedoch ist es an den Stellen mit regelmäßigem Epithel nicht so hoch und da, wo es unregelmäßig mehrschichtig ist, nicht so groß und so üppig wuchernd.

Verkleinerte Läppchen haben wir hier keine gefunden. Das Stroma ist hier stellenweise hyalin degeneriert. Lymphozytenansammlungen in Form von Lymphfollikeln in mäßiger Zahl, hier und da mit Keimzentren.

81. Fr. Fra. .... Mittelgroße diffuse Hyperplasie der ganzen Schilddrüse mit starken vaskulären Symptomen. Der Bau der Struma ist wie der von Fall 77, jedoch ist in der Quantität der verschiedenen dort beschriebenen histologischen Elemente ein wesentlicher Unterschied. Die Läppchen in der Mehrzahl gegenüber der Norm vergrößert. Der Bau der Läppchen ist ein fast überall gleichmäßiger. Wie in den Fällen 30 und 71 sind hier viel mehr größere und große Bläschen vorhanden als mittelgroße, aber nicht viele kleine, wie dies in den Fällen 30 und 71 der Fall ist. Das Epithel verhält sich gleich wie dort. Auch hier ist eine sehr starke sowohl regelmäßige als unregelmäßige Zellvergrößerung und Zellwucherung vorhanden. Sehr selten sind Bläschen mit ganz regelmäßig einschichtigem Zellbelag. In den nicht sehr zahlreichen kleineren Bläschen überall mehrschichtiges Epithel und die Lumina mit desquamiierten Zellen erfüllt. Im Gegensatz zu Fall 77 und in Übereinstimmung mit Fall 77 und 71 sind sozusagen alle größeren und großen Bläschen von unregelmäßiger Form mit zahlreichen papillenartigen Vorbuchtungen des Epithels ins Bläschenlumen. Einige sind sicher als Reste von geplatzten Zwischenwänden von zwei benachbarten Bläschen zu erkennen, die Mehrzahl sind jedoch wie in Gruppe I an zahlreichen Papillen ist mehrschichtiges Epithel vorhanden.

Der Bläscheninhalt überall sehr blaß eosin gefärbt, zeigt am Rande starke Vakuolisierung. In den kleinen Bläschen überall ganz farblos Inhalt.

Im Stroma ganz wenige rundliche Herde von Lymphozyten im muskulären Bindegewebe, in der Nachbarschaft der Schilddrüse einige Lymphfollikel.

82. Fr. Gü. .... Große diffuse Hypertrophie aller Teile der Thyreoidea.

Die Drüse dieses Falles entspricht ganz derjenigen von Fall 79. Die mikroskopischen Veränderungen noch etwas weiter vorgeschritten. Die regelmäßige Zellvergrößerung und Wucherung überwiegt im ganzen die unregelmäßige. Die über mittelgroßen Bläschen, die färbaren Inhalt zeigen, sind hier ziemlich zahlreich, nähern sich ganz denjenigen von Gruppe I c mit beginnender Fältelung resp. Papillenbildung. In den mittelgroßen unregelmäßigen Bläschen sind, abgesehen von der subkapsulären Zone, sehr häufig, wenigstens an einem Teil der Peripherie hohe Zylinderzellen vorhanden, namentlich an den Papillen. Auch in den kleinen Bläschen sind vielfach in der ganzen Peripherie oder teilweise hohe Zylinderzellen vorhanden. Die Zellen verhalten sich sonst, wie in den beschriebenen Fällen. Hier und da in den mittelgroßen Bläschen finden sich zwischen den übrigen Zellen solche mit Riesenkernen, wie wir sie in Fall 3 beschrieben haben.

An einer Stelle unter der Kapsel findet sich in den Schnitten das Stroma etwas vermehrt und kernreich. Hier findet sich perivaskulär und auf das Lappchengewebe übergreifend Infiltration mit gelapptkernigen und kleinen einkernigen Leukozyten. Die Lappchen sind hier etwas klein, ihre Struktur ist aber eine gute und entspricht in punkto Epithel den übrigen Lappchen. Nur sind hier keine großen Bläschen und mehr kleine als dort, welche letztere in weitaus der Mehrzahl unregelmäßig mehrschichtigen Zellbelag zeigen, die Lamina mit desquamierten Zellen angefüllt. Hingegen sind auch hier, was wir speziell hervorheben möchten, wenige ganz kleine Zellen mit Kernen wie Lymphozytenkerne, die eventuell als Lymphozyten, aus den benachbarten perivaskulären Infiltrationsherden, eingewandert, aufgefaßt werden könnten. Sie sind hier viel spärlicher als in den Fällen der Gruppen III a und b. Sowohl interstitiell als intralobulär finden sich in der ganzen Drüse verteilt ziemlich zahlreiche follikelähnliche Herde, die nur aus Lymphozyten bestehen.

Zu erwähnen ist betreffs der vorhandenen umschriebenen perivaskulären Infiltration und der Bindegewebswucherung, daß die Patientin auswärts Jodinjektionen in die Struma bekommen hatte.

83. Hr. He. . . Große diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidae; beide Seitenlappen 11 auf 6 auf 3 bis 4 cm. Von ziemlich groblappiger Oberfläche, derber Konsistenz, oberflächlich elastischer, sehr starke vaskuläre Symptome. Schnittfläche regelmäßig von graubräunlicher Farbe. Regelmäßige Lappchenzeichnung. Die Lappchen etwas vergrößert, einige Lappchen und Lappchengruppen verkleinert. Stroma hier etwas vermehrt, sonst nicht. Der Bau der Struma entspricht im ganzen demjenigen von Fall 9, jedoch ist ein wesentlicher Unterschied im Epithel vorhanden, indem hier sowohl die regelmäßige Zellvergrößerung und Zellwucherung, als auch die unregelmäßige viel stärker sind, sie übertrifft noch diejenige von Fall 82.

Die größern und großen Bläschen sind hier ziemlich zahlreich, sie enthalten überall wenig bis ziemlich intensiv färbaren Inhalt, der aber am Rande starke Vakuolisierung zeigt. Sie sind jedoch nirgends von regelmäßiger Form, sondern zeigen überall papillenartige Vorsprünge des Epithels ins Bläschenlumen. Nur ganz selten ist der Epithelbelag kubisch und dann nur an einem Teil der Zirkumferenz; meist ist hohes Zylinderepithel vorhanden und ganz besonders häufig findet sich hier ein zwei- bis mehrschichtiger Belag von hohen Zylinderzellen. Seltener sind die innern Schichten von unregelmäßigen polyedrischen Zellen gebildet, nur an diesen Stellen, aber im ganzen selten, finden sich nicht zahlreiche ins Lumen desquamierte Zellen. Seltener finden sich Papillen, die als Reste von Zwischenwänden aufzufassen sind. Hier und da finden sich solche, die seitlich schöne ziemlich hohe Zylinderzellen in einschichtig regelmäßiger Lage zeigen und am freien Ende eine mehrschichtige Lage unregelmäßiger Zellen; hier haben wir also beide Arten der Zellwucherung an ein und derselben Papille. Die Zellen sind in diesen Bläschen überall gut erhalten mit ziemlich intensiv gefärbtem teilweise fein gekörnten Protoplasma, die Kerne mittelgroß bis etwas kleiner, ziemlich chromatinhaltig.

Die mittelgroßen Bläschen, die in den übrigen Strumen dieser Gruppe meist in der großen Mehrzahl sind, treten hier an Zahl zurück, die kleinen sind wieder häufiger als dort. In diesen

ist jedoch sozusagen nirgends regelmäßig einschichtiger Epithelbelag vorhanden, oder dann nur an einem Teil der Peripherie, hier sind die Zellen ebenfalls hochzylindrisch. Im übrigen ist überall auch subkapsulär, unregelmäßig mehrschichtiger Epithelbelag vorhanden. Die Zellen aber im ganzen groß, meist sind auch die Lumina von desquamierten Zellen ausgefüllt. Hier ist ganz selten schwach eosin gefärbter Inhalt vorhanden, hier und da ein farbloses Fasernetz, meist farbloser Inhalt. Im ganzen wenige ganz kleine runde Zellen mit kleinem Kern, wie ein Lymphozytenkern, ebenso wenige Übergänge von den großen in die kleinen Zellen.

In den verkleinerten Läppchen und Läppchengruppen ist die Bläschenstruktur eine undeutliche, sie sind, wie die gleichen Läppchen in den Fällen der Gruppe III a als atrophische aufzufassen.

Der Fall bildet also einen Mischfall von Gruppe I c und III a.

Unter der Kapsel und auch stellenweise im Innern sind follikelähnliche Ansammlungen von Lymphozyten vorhanden, einige schön rundlich mit schönen Keimzentren.

84. Fr. Kle. . . . . Große diffuse Hyperplasie der Schilddrüse mit wenigen ganz kleinen bis  $\frac{1}{2}$  cm im Durchmesser messenden Knötchen. Die Struma zeigt makroskopisch und mikroskopisch das Bild von Fall 77. Nur, daß die Drüse erheblich größer ist.

Es finden sich etwas mehr von den größeren Bläschen, als dort, wir finden hier Läppchen, die in der Mehrzahl aus größeren Bläschen bestehen mit helleosin gefärbtem, wenig kompaktem Inhalt und neben denen wir keine ganz unregelmäßig geformten Bläschen mit farblosem Inhalt oder Bläschen mit desquamierten Zellen gefüllt finden. Dann gibt es aber hier Läppchen und Läppchengruppen, die in weitaus der Mehrzahl aus diesen mittelgroßen und auch kleinen Bläschen bestehen, die bei Lupenvergrößerung als Herde sichtbar sind. Im ganzen sind mehr Bläschen mit unregelmäßiger Zellwucherung vorhanden, jedoch vielfach ist ein Teil des Zellbelags einschichtig und enthält schöne hochzylindrische Zellen. Die Zellen und Kerne verhalten sich wie dort, es finden sich mehr von den kleinen runden Zellen mit Kernen wie Lymphozytenkerne und zahlreiche Übergänge von den größeren in diese kleinen Zellen.

Noch etwas zahlreicher als dort finden sich runde Lymphozytenherde, oft sehr groß mit schönen Keimzentren inter- und intralobulär.

85. Frau Kur. . . . . Mittelgroße diffuse Hyperplasie der ganzen Schilddrüse. Makroskopisch wie Fall 77, nur ist die Schnittfläche mehr graubraun heller; mikroskopisches Verhalten auch wie Fall 77. Es finden sich viel weniger größere Bläschen mit regelmäßig einschichtigem niedrigzylindrischem Zellbelag und eosin gefärbtem stark vaskulisiertem Inhalt. Dagegen finden sich auch größere ganz unregelmäßige Bläschen mit fast regelmäßig einschichtigem hohen Zylinderepithel und starker Fältelung des Epithelbelags in Form von Papillen. Die mittelgroßen Bläschen sind auch hier in der Mehrzahl und verhalten sich genau wie im Fall 77. Subkapsulär sind diese sowie die eben genannten größeren unregelmäßigen Bläschen mit ganz regelmäßig einschichtigem Zylinderzellbelag. Im Innern ist fast überall ein kleinerer oder größerer Teil des Epithelbelags mehrschichtig, die Zellen hier wie dort unregelmäßig, zum Teil sehr groß mit sehr großen Kernen und alle Übergänge bis zu den ganz kleinen Rundzellen, die aber nicht sehr zahlreich sind. Der Bläscheninhalt verhält sich, wie dort. Die kleinen Bläschen sind etwas weniger zahlreich, als in Fall 77, sie verhalten sich wie dort.

Im Stroma wenige runde Ansammlungen von Lymphozyten.

86. Fr. La. . . . . Etwas über mittelgroße diffuse Hyperplasie der Thyreoidea. Die Drüse verhält sich makro- und mikroskopisch genau wie diejenige von Fall 77. Es finden sich die Läppchen zum größten Teil vergrößert. In fast allen finden sich die drei Arten von Bläschen wie im Fall 9, ebenso die Epithelzellen. Etwas seltener sind die größeren Bläschen mit kubischem Epithel. Etwas häufiger die kleinen Bläschen, namentlich diejenigen mit mehrschichtigem Epithel und das Lumen ausfüllenden desquamierten Zellen. Häufiger finden sich ganze Läppchen mit diesen Bläschen angefüllt, welche bei Lupenvergrößerung als Herde zwischen den übrigen erscheinen.

Hier finden sich auch einige Degenerativformen von Kernen. Der Bläscheninhalt im ganzen wie dort.

An einigen Stellen sind in der Nachbarschaft der großen Bläschen in den Gefäßen kolloid-ähnliche Massen.

Stellenweise ist das Stroma hyalin entartet. Im Stroma und intralobulär, namentlich unter der Kapsel einige rundliche Lymphozytenherde ähnlich Lymphfollikeln. Von einigen dieser Herde finden sich strangartige Fortsätze zwischen den Bläschen, als ob eine Invasion von Lymphozyten stattfände.

87. Frau Lit. . . . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie beider Schilddrüsenlappen. Größe der Lappen 7 bis  $7\frac{1}{2}$  auf  $5\frac{1}{2}$  bis  $6\frac{1}{2}$  cm klinisch. Seichtlappige Oberfläche, ziemlich derbe Konsistenz, Drüse nicht druckempfindlich. Starke vaskuläre Symptome. Die Patientin stirbt 5 Tage nach der einseitigen Exzision an einer Embolie der Arteria fossae Sylvii. Es steht uns nur das post mortem gewonnene Präparat zur Verfügung. Beide Lappen waren klinisch ganz gleich.

Die Schnitte zeigen ganz regelmäßige Läppchenzeichnung. Einige Läppchen zum Teil subkapsulär, sind verkleinert und von etwas breitem Bindegewebsseptum umgeben. Das Bläschen gewebe zeigt das Bild beginnender Atrophie. Die erhaltenen Läppchen zeigen alle so ziemlich dasselbe Bild, das den Fällen 83 und 63 am nächsten kommt. Das Bild ist jedoch hier dadurch getrübt, daß postmortale Desquamation vorhanden ist, indem in allen Bläschen das einschichtige sehr hohe Zylinderepithel in Gruppen von der Wand abgehoben ist und im Bläscheninhalt schwimmt. In den kleinern Bläschen, in denen unregelmäßig mehrschichtiges Epithel vorhanden ist und die Lumina ganz mit desquamierten Zellen gefüllt sind, kommt die postmortale Desquamation nicht so zum Ausdruck. Intralobulär sind einige ganz wenige kleine runde Lymphozytenherde vorhanden.

88. Hr. Mak. . . . . Geringe diffuse Vergrößerung der ganzen Schilddrüse mit vaskulären mäßigen Symptomen; druckempfindlich. Der rechte exzidierte Drüsenlappen liegt zur Untersuchung vor, er wiegt  $35\frac{1}{2}$  g. Schnittfläche etwas blaß graubräunlich bis graurötlich. Ziemlich viel, ziemlich dünnflüssiges Sekret abzustreifen. Überall normale Läppchenzeichnung, Läppchen meist von normaler Größe oder wenig vergrößert. Das Stroma nirgends vermehrt. Im Oberhorn sind einige Läppchen von normaler Größe, die hier hauptsächlich aus kleinen bis mittelgroßen Bläschen bestehen, von rundlicher oder ovaler Form, die durchwegs regelmäßig einschichtigen Zellbelag von meist kubischen Zellen, selten etwas höhern, häufiger etwas abgeplatteten Zellen mit mittelgroßen, ziemlich chromatinreichen Kernen. Der Bläscheninhalt füllt das Lumen aus, ist eosingefärbt, zeigt ziemlich starke Randvakuolisierung. Im übrigen finden sich in der Mehrzahl der Läppchen mittelgroße und auch größere Bläschen von etwas unregelmäßiger Form, vielfach mit kleinen büschelförmigen Papillen, wie in Gruppe I d und c, hier und da auch Papillen, die deutlich als Reste von Zwischenwänden zu erkennen sind. Das Epithel ist hier überall höher, zylindrisch bis hochzylindrisch, dagegen sind keine keulenförmigen Zellen vorhanden. Die hochzylindrischen Zellen verhalten sich wie in Gruppe I, sonst ist das Protoplasma gegen das Lumen hin aufgehellert, die Kerne basal. Der Bläscheninhalt ist hier hell eosingefärbt, oft nur ein Teil eosingefärbt. Die kleinen Bläschen in diesen Läppchen haben nur selten einschichtigen Belag von hohen Zellen, häufiger unregelmäßig mehrschichtigen Zellbelag.

In einer ziemlichen Anzahl von Läppchen, die meist gruppenweise angeordnet sind, haben die Mehrzahl der Bläschen unregelmäßig mehrschichtigen Zellbelag; sie verhalten sich ganz wie in Gruppe III a und b, relativ häufig ist auch mehrschichtig zylindrischer Zellbelag vorhanden. Hier ist sozusagen überall farbloser Inhalt vorhanden. Vielfach namentlich in den kleinen Bläschen ist das Lumen von desquamierten Zellen angefüllt.

Im Stroma und im Läppchengewebe vorzüglich, aber nicht ausschließlich im Bereich der unregelmäßigen Zellwucherung, finden sich reichlich, zum Teil große Lymphfollikel, oft in Gruppen mit schönen Keimzentren.

89. Frau Vos. . . . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea mit ziemlich starken vaskulären Symptomen. Makroskopisch und mikroskopisch wie Fall 77. Diese Drüse ist jedoch etwas weniger groß, es finden sich weniger vergrößerte Läppchen. Nur hier und da finden sich größere Bläschen. Etwa in einer Hälfte der Bläschen findet sich regelmäßig einschichtiger Wandbelag, in einer Hälfte mehrschichtiges Epithel. Im übrigen genau dasselbe Verhalten wie in Fall 77. Im Stroma und Läppchengewebe ziemlich viele rundliche Lymphozytenherde und auch größere Lymphfollikel mit Keimzentren.

An vereinzelt Stellen finden sich ziemlich scharf abgegrenzte Herde von großen Zellen mit stark homogen hellrot eosin gefärbtem Protoplasma und sehr großen ovalen bläschenförmigen und auch unregelmäßigen sehr chromatinreichen Kernen. Zellgruppen, wie wir sie in Fall 79 fanden.

90. Frau Pa. . . . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea mit starken vaskulären Symptomen. Von lappiger Oberfläche und fester Konsistenz. Klinisch ist oberflächlich elastische Konsistenz vorhanden. Schnittfläche gleichmäßig gelappt. Die Durchmesser der Lappen 1 bis 3 mm. Die Läppchen meist von länglicher Form, durch ganz schmale Bindegewebssepten voneinander abgesprengt.

Die Läppchen sind ziemlich gleichmäßig zusammengesetzt aus dicht beieinanderliegenden Bläschen, die vielfach etwas länglich und unregelmäßig sind, mit papillenartigen Vorbuchtungen der Wand ins Lumen. Die Bläschen erreichen höchstens einen Durchmesser von  $\frac{1}{4}$  mm. Eine große Zahl der Bläschen in jedem Schnitt und in jedem Läppchen ist von einem regelmäßigen einschichtigen hohen Zylinderepithel ausgekleidet. Die Zylinderzellen mit einem rundlichen basalen Kern von einem Durchmesser  $1\frac{1}{2}$  bis 2 mal so groß als ein Lymphozytenkern, chromatinreich. Das Protoplasma ziemlich stark eosinrot, feingekörnt. Im Lumen findet sich zum Teil stark eosin gefärbter Inhalt mit sehr zahlreichen Vakuolen und starken Retraktionserscheinungen am Rande, zum Teil findet man in den Lumina eine feinkörnige lockere, schwach eosinrote Substanz und man findet alle Übergänge von einen in den andern Inhalt. Vielfach ist an einem Teil der Peripherie der Epithelbelag mehrschichtig, zylindrisch. Hier finden sich keine desquamierten Zellen. In jedem Schnitte sind eine ziemliche Anzahl, aber allerdings meist die Minderzahl der Bläschen eines Läppchens ausgekleidet mit unregelmäßigem, mehrschichtigem Epithel von rundlicher oder polyedrischer Form mit eosinrotem feinkörnigem Protoplasma und zwei Arten von Kernen. Entweder sind sie größer, als die Kerne der Zylinderzellen, drei- bis viermal so groß, als Lymphozytenkerne, bläschenförmig rundlich oder oval, oft unregelmäßig konturiert, meist zentral gelegen, wenig chromatinreich, helleosin gefärbt oder farblos, oder die Kerne sind kleiner, als diejenigen der Zylinderzellen, sie haben die Größe von Lymphozytenkernen, sind rund und sehr chromatinreich. Jedoch haben wir auch Übergänge der größeren Zellen und Kerne in die kleinern. Die kleinen sind jedoch im ganzen nicht zahlreich.

91. Frau Pa. . . . . Das Präparat ist von derselben Patientin, wie Fall 90. Sie war nach der halbseitigen Exzision bedeutend gebessert, sozusagen geheilt und kam zurück mit einem ziemlich starken Rezidiv. Das Präparat ist das resezierte Unterhorn der andern Drüsenhälfte. Makroskopische Verhältnisse denen des ersten Präparates sehr ähnlich. Die Drüsenhälfte hatte wieder zugenommen und ungefähr die Größe der exzidierten erreicht. Das Präparat zeigt regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen sind stellenweise verkleinert. Das Stroma ist hier deutlich vermehrt, die Primärläppchen vielfach in der ganzen Zirkumferenz vom Bindegewebe umgeben. Die Bläschen häufig durch bindegewebige Septen getrennt. In diesen Läppchen ist die Bläschenstruktur stellenweise nicht gut erkenntlich. Die Bläschen klein, überall mit unregelmäßigem mehrschichtigem Epithel, von unregelmäßiger oder rundlicher Form. Hier wiegen die kleinen runden Zellen mit runden chromatinreichen Kernen von der Größe der Lymphozytenkerne bei weitem vor. Daneben finden sich unregelmäßige Zellen mit etwas größerem, weniger stark gefärbtem Kern und alle Übergänge der einen in die andern, häufig auch sind die Zellkon-

turen undeutlich, häufig nur Kernbröckel vorhanden. Es sind dies die Lappchen, die wir in Fall 2 als atrophierende beschrieben haben. Neben diesen Lappchen finden sich anstoßend an die verbreiterten Stromabalken unregelmäßige Ansammlungen von kleinen Rundzellen mit rundem, dunkelgefärbtem Kern, der sozusagen die ganze Zelle ausfüllt, in der Größe von Lymphozytenkernen. Hier und da sind jedoch auch hier unregelmäßige Kerne und unregelmäßige Zellen vorhanden. Daneben finden sich aber auch rundliche Herde von Lymphozyten, in der Größe von Lymphfollikeln in mäßiger Zahl.

In allen übrigen Lappchen ist ziemlich regelmäßige Bläschenstruktur vorhanden, hier ist das Bindegewebe nicht vermehrt, sondern wie gewöhnlich und wie im ersten Präparat sehr schmal. Die Bläschen alle von mittlerer Größe bis klein, sehr dicht gelegen, hier und da mit papillenartigen Vorwölbungen des Epithels ins Lumen. Nur eine kleine Zahl von Bläschen zeigt einen regelmäßig einschichtigen Belag von hohen Zylinderzellen vom gleichen Aussehen und Bau wie die des ersten Präparates. Im Lumen hier und da eosin gefärbter Inhalt mit starker Randvakuolisierung, hier und da zentral eine eosin gefärbte Scholle, sonst farbloser Inhalt. Weitaus die Mehrzahl der Bläschen in allen Lappchen zeigt einen unregelmäßigen mehrschichtigen Zellbelag. Im ganzen selten die Basalschicht der Zellen zylindrisch, meist diese und die zentralen Schichten von unregelmäßigen großen oft polyedrischen Zellen, mit ziemlich großen bläschenförmigen rundlichen, wenig chromatinhaltigen Kernen gebildet und Übergänge von diesen Zellen bis zu kleinen runden und kleinem rundem Kern. Die Lumina vielfach mit gleichen Zellen angefüllt. Das Protoplasma der größeren Zellen sehr feingekörnt, hell eosin gefärbt.

92. Frau Re.... Geringe bis mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse mit starken vaskulären Symptomen. Oberflächlich elastische, tiefer feste Konsistenz. Oberfläche seichtlappig. Schnittfläche regelmäßig gelappt, transparent von hell graurötlicher Farbe, stellenweise blasser. Von der Schnittfläche ziemlich reichlich dünnflüssiges Sekret abzustreifen.

Die Schnitte zeigen alle dasselbe Bild. Die Lappchen sind nicht vergrößert. Keine verkleinerten Lappchen. Das mikroskopische Bild steht demjenigen von Fall 30 am nächsten, nur daß die Drüse viel kleiner ist. Dementsprechend sind die Lappchen kleiner. Dann finden sich nicht so große und überhaupt weniger zahlreiche über mittelgroße Bläschen als dort. Sie verhalten sich aber ganz gleich, wie dort die großen. In dieser Drüse sind die Gefäße prall gefüllt (Unterbindung der großen Venen intra operationem) und hier ist, wie in Fall 13 und 31 sehr schön zu sehen, wie im Zentrum jeder papillenartigen Vorwölbung prall gefüllte Gefäße sich finden. Das Epithel liegt dem Gefäß ganz eng an. Hier enthalten die Gefäße nirgends eosin gefärbten kolloidähnlichen Inhalt. Mit van Gieson färbung sind in den Papillen nur ausnahmsweise Bindegewebsfasern sichtbar. Die kleineren und kleinen Bläschen verhalten sich wie in Fall 30. Die Zellen und Kerne verhalten sich ganz gleich wie dort, nur ist etwas weniger hohes Zylinderepithel durchschnittlich.

Einige wenige follikelähnliche Lymphozytenansammlungen im Stroma, kein Follikel mit Keimzentren.

93. Fr. Som... Große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse mit mäßig starken vaskulären Symptomen, sehr derbe Konsistenz, oberflächlich nur wenig elastisch.

Die Drüse dieses Falles ist mikroskopisch der von Fall 83 am ähnlichsten. In den zahlreichen größeren und großen Bläschen ganz dasselbe Bild wie dort. In den mittelgroßen und kleinen dagegen ist ein wesentlicher Unterschied insofern vorhanden, als hier vorzugsweise kleinere und kleine runde Zellen mit kleinen runden stark gefärbten Kernen, in der Größe von Lymphozytenkernen, vorhanden sind und daß die im Bläscheninhalt schwimmenden desquamierten Zellen meist solche kleinen sind. Im Wandbelag sind aber überall auch noch wenigstens einige größere Zellen vorhanden und man sieht zahlreiche Übergänge von diesen in die kleinen Zellen.

Nur an wenigen Stellen im Stroma geringe, unregelmäßige Anhäufungen von Lymphozyten. Keine Lymphfollikelbildungen.

94. Fr. Tro. . . . . Mittelgroße diffuse Hyperplasie der ganzen Schilddrüse. Starke vasculäre Symptome. Oberfläche seichtlappig. Konsistenz derb, oberflächlich elastisch. Schnittfläche graubräunlich, stellenweise etwas rötlicher. Von der Schnittfläche ziemlich reichlich flüssiges Sekret abzustreifen.

Regelmäßige Läppchenzeichnung. Weitaus die Mehrzahl der Läppchen vergrößert, einige wenige Läppchen verkleinert. Mikroskopisch sind die Läppchen zusammengesetzt, wie die von Fall 9, jedoch ähnelt das Bild viel mehr den Fällen der Gruppe III b. Es sind weniger von den größeren bei Fall 9 unter I beschriebenen Bläschen und das Epithel dieser Bläschen ist durchschnittlich viel höher, meist bis hochzylindrisch. Der Inhalt ist hier überall gut eosin gefärbt, füllt die Bläschen aus, zeigt aber am Rande sehr starke Verdünnung resp. Vakuolisierung. Demgegenüber sind die großen und mittelgroßen unregelmäßigen Bläschen noch zahlreicher, als in Fall 9 und beherrschen das Bild. Mit Ausnahme einer schmalen subkapsulären Schicht, haben fast alle Bläschen unregelmäßig mehrschichtiges Epithel und finden sich mehr ins Lumen desquamiierte Zellen.

Die Zellen haben im großen Ganzen ein helleres Protoplasma, als in Fall 9, die Kerne sind durchschnittlich etwas kleiner, öfters etwas unregelmäßig. Auch hier sind die ganz kleinen Zellen mit Kernen wie Lymphozytenkerne eher selten.

Stroma um die verkleinerten Läppchen etwas vermehrt. Im Stroma ziemlich viele kleine follikelähnliche Lymphozytenherde, einige wenige größere mit schönen Keimzentren.

95. Fr. Schm. . . . . Große diffuse Hyperplasie der ganzen Thyreoidea. Mit starken vasculären Symptomen. Makroskopisch wie Fall 77, mikroskopisch regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen zum Teil stark vergrößert. Die Mehrzahl der Läppchen zeigt den gleichen Bau. Sie sind ziemlich regelmäßig zusammengesetzt aus kleinen und mittelgroßen und einigen etwas größeren Bläschen. Große Bläschen finden sich aber keine. Durchmesser höchstens  $\frac{1}{4}$  mm. Wie in Fall 9 lassen sich drei Arten von Bläschen unterscheiden, die sozusagen in allen Läppchen zu finden sind. 1. etwas größere meist rundlich oval oder längliche Bläschen mit großem Lumen, die meist im Zentrum der Läppchen liegen. Sie haben alle ein schönes einschichtiges regelmäßiges Epithel, das sich aus großen entweder kubischen, meist aber niedrigzylindrischen Zellen zusammensetzt. Ihr Protoplasma meist homogen blaß eosinrot gefärbt, bei den zylindrischen Zellen ist das Protoplasma gegen das Lumen zu aufgehellt, hier und da farblos. Die Kerne überall ziemlich groß, doppelt so groß als Lymphozytenkerne, rundlich schön bläschenförmig, wenig chromatinhaltig. In diesen Bläschen sind Papillen selten. Die wenigen, die da sind, sind ziemlich lang und schmal im Schnitt, am freien Ende mit großen Zellen besetzt, hier ragen sie büschelförmig ins Lumen vor. Kleine papillenartige Vorsprünge, beginnende Einbuchtung des Epithelbelags ins Lumen sind nicht vorhanden. Es sind die vorhandenen Papillen zweifelsohne aufzufassen als Zellwucherungen an vorhandenen Resten von Zwischenwänden, also falschen Papillen. Alle großen Bläschen sind mit schwach bis mittel eosinfärbbarem Inhalt angefüllt, der am Rande entweder ganz farblos ist oder starke Vakuolisierung zeigt.

Zweitens finden wir, und zwar weitaus in der Mehrzahl, mittelgroße Bläschen von vielfach unregelmäßiger Form. Öfters sind ganze Läppchen oder Läppchengruppen nur aus solchen Bläschen zusammengesetzt, namentlich gegen die Peripherie zu. Diese Bläschen zeigen vielfach kleinere seichte bis größere Vorwölbungen des Epithels gegen das Lumen zu, also im Schnitt schöne Papillenbildungen, die ganz wie in der Gruppe I zusammengesetzt sind. In diesen Bläschen ist das Epithel überall zylindrisch bis hochzylindrisch. Letzteres namentlich in den peripherisch gelegenen Läppchen und zwar ist es in weitaus der Mehrzahl regelmäßig einschichtig. Das Protoplasma ist hier gleich wie in den größeren Bläschen, jedoch in den hochzylindrischen Zellen ist dasselbe um den Kern ziemlich dunkel gefärbt, während die Peripherie meist farblos ist. Die Kerne sind überall groß, bläschenförmig, wenig chromatinhaltig, hingegen sind die Kerne der hoch-

zylindrischen Zellen etwas kleiner und stärker chromatinhaltig. In sämtlichen Läppchen finden sich aber auch einige oder mehrere solcher Bläschen mit unregelmäßig mehrschichtigem Zellbelag, öfters betrifft die Mehrschichtigkeit nur einen Teil des Follikelepithels. Gewöhnlich sind nur zwei bis drei Schichten übereinander. Die Zellen vielfach, wenigstens in der Basalreihe, noch schön zylindrisch, gegen das Lumen zu mehr unregelmäßig polyedrisch oder rundlich. Die Kerne sind hier auch in den basalen Zylinderzellen mehr zentral gelegen und größer und weniger chromatinhaltig. Das Protoplasma mehr diffus helleosin färbbar. Auffällig ist, daß wir hier sozusagen nirgends im Bläscheninhalt schwimmende desquamiierte Zellen finden und auch fast nirgends Zellen mit kleinem rundem chromatinreichem Kern. Diese mittelgroßen Bläschen enthalten in den Läppchen unter der Kapsel farblosen Inhalt in den Läppchen, im Innern mehr gefärbten, aber meist nur blaueosinroten seltener stark gefärbten mit starker Randvakuolisierung.

Drittens finden sich in jedem Läppchen, am wenigsten in den Läppchen unter der Kapsel und überhaupt in relativ geringer Zahl kleine Bläschen, die entweder in allen Dimensionen vergrößertes Epithel zeigen, in regelmäßig einschichtiger Lage oder aber häufiger mehrschichtiges unregelmäßiges Epithel, wobei häufig das ganze Lumen mit Zellen ausgefüllt ist. Die Zellen sind meist polyedrisch unregelmäßig aber meist ziemlich groß, die Kerne alle bläschenförmig gut erhalten, wenig chromatinhaltig. Das Protoplasma ziemlich gleichmäßig helleosin gefärbt. Die Zellen überall gut abgesprengt. Nur ausnahmsweise finden sich zwischen den großen Zellen etwas kleinere mit rundem stark chromatinhaltigen Kern, von der Größe von Lymphozytenkernen. Übergangsformen der großen in die kleinen Zellen wenige. Die kleinen Bläschen, deren Lumen nicht mit desquamiierten Epithelzellen ausgefüllt ist, enthalten farblosen Inhalt.

Viertens finden sich an ganz umschriebenen Stellen einige wenige mittelgroße Bläschen, deren Epithelzellen sich von den bisher beschriebenen wesentlich unterscheiden. Sie sind sehr groß in allen Dimensionen, aber etwas unregelmäßig, häufig gegen das Lumen zu konvex vorspringend, meist in einschichtiger Lage, an umschriebenen Stellen des Bläschenepithelbelags sind sie mehrschichtig. Hier die Zellen von derselben Form, ebenso groß. Der Hauptunterschied zwischen diesen und den übrigen Zellen ist im Protoplasma und den Kernen gelegen. Das erstere ist sehr hellrot, stark gleichmäßig gefärbt und zeigt eine sehr feine Körnung. Die Kerne sind Rieskerne, meist rund, oft von etwas unregelmäßiger Form, bläschenförmig mit dunkel gefärbtem Kerngerüst und schönen Kernkörperchen. Die Kerne sind meist zentral, aber oft gegen das Lumen zu gelegen, namentlich in den Zellen mit konvexer Ausbuchtung gegen das Lumen sind die Rieskerne in dieser gelegen. Die Zellen des mehrschichtigen Belags verhalten sich ganz gleich, ebenso die wenigen desquamiierten Zellen. Einige der letzteren haben hochrotgefärbtes Protoplasma mit glänzender Körnelung und enthalten keine Kerne. Der Inhalt dieser wenigen Bläschen ist farblos. Diese Bläschengruppe grenzt sich scharf von den umgebenden meist kleinen Bläschen ab, durch die Färbung des Protoplasmas, das in diesen kleinen Bläschen viel mehr rotgefärbt und gekörnt ist.

Fünftens. Zwischen den vergrößerten Läppchen und namentlich subkapsulär sind einige stark komprimierte Läppchen vorhanden, um welche das Stroma etwas vermehrt ist. Im Stromaperivaskulär starke Infiltration mit gelapptkernigen und rundkernigen Leukozyten. Die letzteren vielfach zu rundlichen Herden von der Größe von Lymphfollikeln vereinigt. In diesen komprimierten Läppchen nur kleine Bläschen, ziemlich dicht, in der Mehrzahl mit mehrschichtigem unregelmäßigem Epithel mit kleineren runden Kernen, zumeist aber bläschenförmig, seltener ganz kleine chromatinreiche Kerne, in der Größe von Lymphozytenkernen. Keine unregelmäßigen Kerne oder Kernbröckel. In den Bläschen mit einschichtigem Zellbelag, auch hier größere Zellen mit großen Kernen und eosin gefärbtem Inhalt, mit sehr starker Randvakuolisierung. Die Zellgrenzen überall guterhalten, ebenso die Bläschenstruktur. Es handelt sich also hier nicht etwa um Atrophie. Auch im übrigen Gewebe zahlreiche rundliche Herde von Lymphozyten, in der Größe von Lymphfollikeln.

96. Fr. Vi. Etwas über mittelgroße diffuse Hypertrophie der Schilddrüse mit ziemlich starken vaskulären Symptomen. Beide Schilddrüsenlappen 7 bis 9, auf 3 bis 4, auf 2 bis 3 cm messend. Die rechte Drüse, wie sehr oft etwas breiter und kürzer, die linke Drüse etwas länger und schmaler. Die Oberfläche seichtlappig, die Konsistenz klinisch ziemlich weich elastisch, auch das Präparat nicht so derb wie die meisten Drüsen dieser Gruppe. Die Schnittfläche ist regelmäßig gelaftet, mäßig transparent, ziemlich reichlich dünnflüssiges Sekret abzustreifen.

Mit der Lupe zeigt sich regelmäßige Läppchenzeichnung, eine ziemliche Anzahl von Läppchen ist verkleinert. Der histologische Bau der Struma ist im ganzen dem von Fall 77 analog. Wir finden hier dieselben drei Arten von Bläschen. In einer subkapsulären Zone allein sind die Bläschen mit regelmäßig einschichtigem Epithelbesatz von hohen Zylinderzellen mit stark eosin gefärbtem Protoplasma, meist basalem runden bläschenförmigen Kern, mäßig chromatinreich, vielfach das Epithel papillenartig ins Lumen vorgewölbt. Gewöhnlich ist der Bläscheninhalt farblos, seltener schwach eosin gefärbt, noch seltener schollig. Hier und da kommen auch hier Stellen vor, wo mehrschichtiges Epithel ist und sich im Lumen einige desquamierte Zellen finden.

Im Innern von dieser Zone finden wir nur in wenigen größeren und großen Bläschen, die unregelmäßig über die Läppchen verteilt sind, ab und zu, aber selten einen ganz regelmäßigen einschichtigen Belag von kubischen bis zylindrischen, im ganzen nicht sehr großen Zellen mit ziemlich kleinem runden bläschenförmigen Kern. In diesen Bläschen ist in der Mehrzahl ziemlich stark eosin gefärbter Inhalt vorhanden, der am Rande meist starke Vakuolisierung zeigt.

In allen übrigen Bläschen ist ein mehr oder weniger regelmäßiges mehrschichtiges Epithel vorhanden. In den größeren und kleinen Bläschen sind die Zellen meist ziemlich klein, ebenso die Kerne klein, rund, nur selten größere Zellen. In den mittelgroßen, meist unregelmäßigen Bläschen sind zum Teil, namentlich wandständig, vielfach an Papillen größere, niedrig- bis hochzylindrische Zellen vorhanden, mit ziemlich intensiv gefärbtem Protoplasma und mittelgroßen runden bläschenförmigen Kernen. Von diesen sind alle Übergänge zu den runden Zellen mit Kernen wie Lymphozytenkerne.

Überall sind im Lumen zahlreiche desquamierte Zellen, am zahlreichsten sind sie in den kleinen Bläschen. In diesen sowie in den mittelgroßen Bläschen ist nirgends gefärbter Bläscheninhalt vorhanden. Ziemlich vielfach ist in den verkleinerten Läppchen die Bläschenstruktur keine deutliche oder wenigstens stellenweise keine deutliche mehr, die Zellen liegen ungeordnet und sind zum größeren Teil ganz klein, mit kleinen, vielfach unregelmäßigen chromatinreichen Kernen. In der Peripherie, hauptsächlich unter der Kapsel, finden sich einige kleine runde Herde, die aus Lymphozyten bestehen. Der Fall ist den übrigen dieser Gruppe gleich, nur ist es auffällig, daß so viele atrophische kleine Zellen vorhanden sind.

Anamnestisch ist sehr bemerkenswert, daß die Patientin einige Monate vor der Operation schwere Diphtherie gehabt hat und daß seither, allerdings durch Ruhekur, ihre Krankheit sich sehr deutlich gebessert hat.

97. Frau Bro. . . . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Klinisch ist die linke Drüsenhälfte deutlich kleiner als die rechte. Überall starke vaskuläre Symptome. Exzision der rechten Drüse. Makroskopisch verhält sich die Drüse wie in Fall 77. Alle Schnitte zeigen regelmäßige Läppcheneinteilung. Die Läppchen sind verschieden groß, zum Teil vergrößert, zum größeren Teil verkleinert. Zwischen den verkleinerten Läppchen sind die Stromabalken etwas verbreitert.

Die Bläschen verhalten sich mehr wie in Fall 95, es sind wenige größere und keine großen Bläschen vorhanden. Auch das Epithel der verschiedenen Arten von Bläschen verhält sich im großen ganzen wie in Fall 95. Dasjenige der größeren Bläschen, das meist regelmäßig einschichtig ist, ist kubisch, meist niedrigzylindrisch, ganz wie in Fall 95.

In den mittelgroßen unregelmäßigen Bläschen hingegen finden wir hier fast nirgends regelmäßig einschichtiges Zylinderepithel, sondern meist mehrschichtig-unregelmäßiges, es finden sich neben den großen zylindrischen, den runden und polyedrischen auch viele kleine runde Zellen,

zahlreiche desquamierete Zellen schwimmen im Bläscheninhalt, hier findet man alle Übergänge von den großen zu den kleinen Zellen. Hier und da finden sich große Zellen mit bläschenförmigen Riesenkernen. Die kleinen Bläschen verhalten sich wie dort, nur sind auch hier mehr kleine Zellen. Auch in diesem Falle finden sich, aber selten, große Zellen, deren Protoplasma auffallend stark homogen eosinrot gefärbt ist, mit großem runden, bläschenförmigen Kern.

In einigen wenigen verkleinerten Läppchen ist die Bläschenzeichnung nicht mehr deutlich vorhanden, die Zellen sind ganz unregelmäßig angeordnet, die Form der Kerne meist klein, stark gefärbt, selten sind nur Kernbröckel zu sehen.

Der Bläscheninhalt verhält sich wie in Fall 95.

Im Stroma und im Läppchengewebe findet sich eine mäßige Anzahl von runden Herden von Lymphozyten, zum Teil ausgebildete Lymphfollikel mit Keimzentren.

98. Frau Kr. . . Mittelgroße, ganz diffuse Hyperplasie der ganzen Schilddrüse, von lappiger Oberfläche, ziemlich derber Konsistenz, druckempfindlich, ziemlich starke vaskuläre Symptome. Schnittfläche graubräunlich, ziemlich blaß, mäßig transparent, ziemlich viel ganz flüssiges Sekret abzustreifen.

Überall ziemlich regelmäßige Läppchenzeichnung. Läppchen meist vergrößert, sonst von normaler Größe. Einige wenige Läppchen verkleinert, von etwas verbreiterten Stromabalken umgeben. Das Bläschengewebe zeigt hier Zeichen von Atrophie.

Im übrigen zeigen alle Schnitte dasselbe Bild, das sich dem der bisher beschriebenen der Gruppe III c anschließt. Die Drüse nähert sich mehr der Gruppe I, indem eine größere Anzahl der größeren Bläschen regelmäßig einschichtiges hohes Zylinderepithel zeigt. Die Bläschen verhalten sich sonst wie in den übrigen Fällen dieser Gruppe. Nur sind hier auch die größeren Bläschen von unregelmäßiger Form, sich viel mehr denen der Gruppe I nähernd, zahlreiche papillenartige Vorwölbungen des Epithels ins Bläschenlumen, welches dadurch ganz unregelmäßige Form zeigt. Wenige Papillen, die sich auf Reste von Zwischenwänden zurückführen lassen. Die mittelgroßen Bläschen zeigen in der Mehrzahl, wenigstens an einem Teil der Peripherie, mehrschichtiges Epithel. Nur eine schmale Lage der mittelgroßen Bläschen unter der Kapsel zeigt, wie in Gruppe III a und b durchweg, regelmäßig einschichtiges hohes Zylinderepithel mit Papillenbildung. Das mehrschichtige Epithel ist vielfach zylindrisch, in doppelter bis dreifacher Lage schöner hoher Zellen, oder die inneren Schichten bestehen aus mehr unregelmäßigem Epithel. Die Zellen aber auch groß, hier und da sehr groß, mit großen, bläschenförmigen, nicht sehr chromatinhaltigen Kernen. In einer relativ geringen Anzahl von Bläschen, abgesehen von denen in den atrophischen Läppchen, findet sich ganz unregelmäßiges, mehrschichtiges Epithel und Übergänge der großen Zellen in ganz kleine Rundzellen, wie Lymphozyten. Es ist dies fast nur in kleinen Bläschen der Fall. In dem größten Teil der größeren und einem kleineren Teil der mittelgroßen Bläschen ist der Bläscheninhalt ganz leicht eosin gefärbt, sonst farblos. Im gefärbten Inhalt zeigen sich vielfach Vakuolen, oft ein ganzes bienenwabentartiges Fasernetz, nur in den Bläschen mit niedrigzylindrischem Epithel noch dunkler gefärbter Inhalt, aber mit starker Randvakuolisierung. Im ganzen sind wenig im Bläscheninhalt schwimmende Zellen, gemäß der etwas zurücktretenden unregelmäßigen Epithelwucherung.

Lymphozytenanhäufungen sind sehr spärlich, keine schöne Lymphfollikel. In den verbreiterten Septen um die atrophischen Läppchen geringe perivaskuläre Ansammlung von Lymphozyten. Die Drüse steht denjenigen von Gruppe I b sehr nahe.

99. Frau Kr. . . Dieses Präparat stammt von derselben Patientin wie 98. Sie starb am 3. Tage post operationem (Exzision der rechten Drüsenhälfte), an lobulärer Pneumonie, Pat. mußte während der Operation wegen Ungebärdigkeit narkotisiert werden.

Makroskopisch zeigt der bei der Sektion gewonnene linke Lappen gegenüber dem rechten keinen Unterschied, er ist ganz gleich groß und ganz gleich schwer.

Mikroskopisch zeigen alle Schnitte genau dasselbe Bild wie diejenigen des ersten Präparates, was die Größe, die Anzahl, die Form der Bläschen, was die Art, die Größe, die Ausdehnung des

verschiedenen Epithels anbelangt. Nur ist hier das regelmäßig einschichtige Zylinderepithel, das also überwiegt, in Gruppen, oft in ganzen Reihen, oft in der ganzen Zirkumferenz, von der Wand abgehoben, meist unversehrt im Bläscheninhalt schwimmend; auch das mehrschichtige zylindrische unregelmäßige Epithel ist in Gruppen von der Wand abgehoben.

Während nun im ersten Präparat fast nur in kleinen Bläschen und relativ selten sich kleine lymphozytenähnliche Zellen finden und Übergänge zwischen den großen und den kleinen Zellen, sind sie hier zahlreicher und findet sich auch in den mittelgroßen und größeren Bläschen unregelmäßiges Epithel und Übergänge von diesem in kleine lymphozytenartige Zellen, die hier ziemlich viel häufiger sind als dort. Der Bläscheninhalt ist hier im ganzen noch weniger gefärbt als dort.

Lymphozytenansammlungen finden sich nicht zahlreicher als dort. Subkapsulär findet sich in den Läppchen eine geringe Infiltration mit gelapptkernigen Leukozyten, die öfters auch im Bläschenlumen zu finden sind, hier findet sich die postmortale Desquamation sehr ausgedehnt.

100 Frl. Lou. . . . . Sehr große, ganz diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Starke vaskuläre Symptome. Sehr schwerer Fall. Pat. kommt durch starke Angina mit sehr hoher Temperatur infolge Herzkollaps zum Exitus, bevor sie operiert ist.

Es liegt die ganze Drüse zur Untersuchung vor. Es werden Stücke von beiden Lappen eingelegt. Die Struma hat lappige Oberfläche, ist von sehr derber Konsistenz, speckigem Aussehen, hat graugelbliche Farbe. Der Durchschnitt zeigt ganz regelmäßige Läppchenzeichnung, graubräunliche Farbe, gute Transparenz. Von der Schnittfläche viel dünne, nicht klebrige Flüssigkeit abzustreifen. Die Schnitte der verschiedenen Teile der Struma zeigen alle genau dasselbe Bild. Die Mehrzahl der Läppchen ist vergrößert, eine kleine Zahl von ungefähr normaler Größe. Das Stroma ist nirgends vermehrt. In keinem der Schnitte konnten wir Lymphozytenherde nachweisen. In den vergrößerten Läppchen ist die Mehrzahl der Bläschen stark vergrößert, rundlich oder oval. Stellenweise sind papillenartige Vorsprünge, die deutlich als Reste von durchbrochenen Septen zu erkennen sind. Nur in ganz wenigen dieser Bläschen ist das Epithel in ganz regelmäßig einschichtiger Lage vorhanden. Die Zellen dieses Epithels sind sozusagen überall hochzylindrisch, hier und da finden sich büschelförmige Papillen aus dichten, sehr hohen, etwas keulenförmigen Zylinderzellen. Das Protoplasma im ganzen ziemlich gut gefärbt, fein gekörnt, gegen das Lumen zu aufgehellt. Die Kerne ganz basal, rundlich oder oval, meist etwas unter mittlerer Größe, fast alle gleich groß, ziemlich chromatinhaltig. Dieses Epithel ist stellenweise von der Wand abgelöst, die Zellen noch reihenförmig geordnet (postmortale Desquamation). Neben diesem regelmäßig einschichtigen Zylinderepithel findet sich meist nur an einem Teil der Peripherie unregelmäßig mehrschichtiges Epithel, die Zellen zylindrisch, aber in unregelmäßiger Anordnung aufeinandergeschichtet. Außer diesem mehrschichtigen Zylinderepithel findet sich mehrschichtiges Epithel von unregelmäßig polyedrischen Zellen. Diese Zellen zum Teil ins Lumen desquamiert, vielfach im Bläscheninhalt schwimmend und um jede Zelle herum eine Zone weniger gefärbten oder ganz aufgehellten Bläscheninhalts. Alle diese großen Bläschen sind von stark eosingefärbtem Inhalt ausgefüllt, der am Rande ziemlich starke Vakuolisierung zeigt. Die Zellen des unregelmäßigen Epithels sind von mittlerer Größe, die Kerne ebenfalls alle ziemlich groß, rundlich, ziemlich chromatinreich. Neben diesen großen Bläschen finden sich in jedem Läppchen kleine Gruppen von kleinen Bläschen, in denen das Epithel überall mehrschichtig von unregelmäßig polyedrischer Form ist und die Lumina meist von desquamierten, den randständigen analogen Zellen ausgefüllt ist. Die Kerne dieser Zellen sind in ihrer Größe sehr verschieden, zum Teil mittelgroß, chromatinreich, zum Teil klein, sehr chromatinreich, in der Größe von Lymphozytenkernen, zum Teil große bläschenförmige, teilweise etwas unregelmäßig geformte Kerne mit feinem Chromatingerüst. Es finden sich Übergänge von der einen Kernform in die andere.

Neben diesen beschriebenen, weitaus in der Mehrzahl vorhandenen Läppchen findet sich eine kleine Zahl von Läppchen, in denen nur vereinzelte größere und große Bläschen sich finden, und sonst die Mehrzahl der Bläschen klein ist. Das Epithel verhält sich hier überall wie in den

kleinen Bläschen der beschriebenen Läppchen, ebenso die Kerne; färbbarer Bläscheninhalt ist hier nur wenig oder meist farblos vorhanden.

Lymphozytenherde oder Lymphfollikel haben wir in keinem Schnitt gefunden.

101. Fr. Ro. . . . . Mittelgroße, ganz diffuse Hypertrophie aller Teile der Schilddrüse mit deutlichen vaskulären Symptomen. Lappige Oberfläche, derbe Konsistenz. Schnittfläche transparent, ziemlich viel nur wenig klebriges Sekret abzustreifen.

Überall regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen etwas vergrößert. Das Stroma nicht vermehrt. Die Läppchen bestehen aus Bläschen verschiedener Größe. Neben Gruppen ganz kleiner Bläschen sind solche aus großen Bläschen bestehend, wie bei der diffusen Kolloidstruma, daneben aber auch zahlreiche mittelgroße Bläschen. Die großen Bläschen, zum Teil unregelmäßig, zeigen vielfach Zeichen von Verschmelzung zweier Bläschen, nämlich Reste von Septen. Die Lumina sind hier alle mit gut eosinfärbbarem Inhalt gefüllt, der am Rande sehr starke Vakuolisierung zeigt. Das Epithel, meist einschichtig, regelmäßig niedrig- bis hochzylindrisch. Zahlreiche Fältelungen des Epithels in Form von Papillen mit meist sehr hohem, einschichtigem Zylinderepithel. Hier und da unregelmäßiges, mehrschichtiges Epithel und desquamierte Zellen im Bläscheninhalt. In den kleinen Bläschen nur zentrale Reste von kompaktem, färbbarem Inhalt, meist ist in den kleinen Bläschen kein färbbarer Inhalt. Hier zeigt das Epithel überall mehrschichtig sehr starke Zellvermehrung, die Lumina meist mit desquamierten Zellen gefüllt. Die Zellen sind hier mittelgroß oder klein.

In den mittelgroßen Bläschen ist das Epithel kubisch bis zylindrisch, aber vielfach unregelmäßig mehrschichtig. Der Bläscheninhalt nicht kompakt, diffus, wenig färbbar, vielfach desquamierte Zellen im Bläscheninhalt. Die Kerne sind überall mittelgroß, rund, bläschenförmig, wenig chromatinhaltig, selten finden sich kleinere stark gefärbte Kerne. Im Stroma ganz wenige unregelmäßige Lymphozytenansammlungen. Keine ausgesprochenen Lymphfollikel.

102 Frau Schw. . . . . Mittelgroße, diffuse Hypertrophie. Deutliche vaskuläre Symptome. Großlappige Oberfläche. Ziemlich derbe Konsistenz. Schnittfläche überall gleichmäßig graubräunlich. Von der Schnittfläche ziemlich viel dünnes, nicht klebriges Sekret abzustreifen.

Regelmäßige Läppchenzeichnung. Läppchen nicht vergrößert, vielfach die Läppchen nicht deutlich voneinander abgegrenzt. Das Stroma nicht vermehrt. Die Läppchen bestehen alle aus Bläschen verschiedener Größe, die ganz dicht beieinander liegen. Weitaus die Mehrzahl der Bläschen ist klein und mittelgroß, rundlich oder oval, 250 bis 500  $\mu$  Durchmesser. Nur wenige große Bläschen von 500 bis 1000  $\mu$ . Weitaus die Mehrzahl der mittelgroßen und alle großen Bläschen zeigen ziemlich gut mit Eosin färbbarem Inhalt. Die großen Bläschen meist von unregelmäßiger Form mit zahlreichen Papillen, welche zum Teil sicher als Reste von Zwischenwänden erkannt werden können. In der Peripherie stets eine hellere Zone da, wo im Zentrum starker färbbarer Inhalt ist, in der Peripherie zahlreiche große Vakuolen. Von den kleinen Bläschen ist nur ein Teil mit färbbarem Inhalt angefüllt, die übrigen zeigen unregelmäßig mehrschichtiges Epithel und im Lumen zahlreiche desquamierte Zellen. Die Zellen ziemlich groß, oft sehr groß, in allen Dimensionen, mit großen chromatinreichen Kernen. Selten ganze Läppchen nur von Bläschen mit unregelmäßigem, teilweise desquamiertem Epithel gebildet.

In den großen und mittelgroßen Bläschen ist das Epithel zum Teil niedrigzylindrisch, hier ist der Bläscheninhalt mäßig stark eosinfärbbar; zum Teil hochzylindrisch, regelmäßig einschichtig. Im letzteren Fall ist der Bläscheninhalt zentral stärker färbbar, in der Peripherie starke Vakuolisierung. Im Stroma und an das Stroma anschließend intralobuläre zahlreiche unregelmäßige und auch schöne rundliche Lymphozytenherde.

103. Frau D. . . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie mit mehreren kleinen Kolloidknoten. Deutliche mittelstarke vaskuläre Erscheinungen. Konsistenz fest. Oberfläche lappig. Druckempfindlich. Struma wenig beweglich. Schnittfläche transparent. Wenig flüssiges und auch etwas konsistenteres klebriges Sekret abzustreifen. Läppchenzeichnung deutlich. Läppchen zum Teil vergrößert. Stroma etwas vermehrt. Bläschen fast überall klein und mittelgroß, nur vereinzelte

etwas größere Bläschen. Fast überall noch ziemlich viel färbbarer Follikelinhalt. In vielen Läppchen die Bläschen mit kompaktem Kolloid angefüllt, hier das Epithel niedrigzylindrisch, einschichtig. Ziemlich starke Verflüssigungszone am Rande des Kolloids, ziemlich starke Randvakuolen.

In andern Läppchen der Bläscheninhalt spärlicher und weniger färbbar, hier das Epithel einschichtig, hochzylindrisch. In einzelnen Bläschen das Epithel mehrschichtig mit starker Desquamation der Zellen, mit wenig färbbarem Bläscheninhalt. Hier die Zellen groß, die Kerne sehr groß, häufig Rieskerne.

Im Stroma und auch intralobulär in ziemlicher Menge meist rundliche Lymphozytenherde und ausgebildete Lymphfollikel mit schönen Keimzentren. An wenigen Stellen im Stroma unregelmäßige Lymphozytenherde, die Lymphozyten von hier aus in die Bläschen eindringend.

104. Frl. v. H. . . . Mittelgroße, ganz diffuse Hypertrophie. Ein Seitenlappen  $7\frac{1}{2}$  auf 4 auf 2 cm. Starke vaskuläre Symptome. Konsistenz derb, wenig elastisch. Oberfläche lappig, ziemlich tiefe Furchen zwischen den Lappen.

Schnittfläche graubräunlich. Transparenz gut, an einigen Stellen (Desquamation) etwas geringer. Wenig nicht klebriges Sekret abzustreifen. Schöne regelmäßige Läppchenzeichnung. Läppchen nicht vergrößert.

Stroma nicht vermehrt, an einzelnen Stellen hyalin. Die Läppchen bestehen fast ausschließlich aus kleinen, seltener aus mittelgroßen Bläschen. Sozusagen keine größeren Bläschen. Form der Bläschen fast überall rund oder oval, nur an der Peripherie etwas abgeplattet, keine unregelmäßigen Bläschen.

Die Mehrzahl der Bläschen mit mäßig färbbarem Inhalt angefüllt, meist starke Randvakuolisierung. Die Bläschen an der Peripherie zeigen keinen färbbaren Inhalt. Das Epithel in weitaus der Mehrzahl der Bläschen regelmäßig einschichtig zylindrisch. Epithelzellen groß, d. h. nicht sehr hoch, sondern auch breit. In der Randzone sehr hohes Epithel. Die Kerne ziemlich groß, mäßig chromatinhaltig.

An vielen Stellen mehrschichtiges Epithel. Hier in einer ziemlichen Zahl von Bläschen desquamierte Zellen im Lumen. Die desquamierten Zellen zum Teil groß, regelmäßig, mit ziemlich chromatinarmen großen Kernen, daneben kleine chromatinreiche Kerne.

Im Stroma kleine, nicht zahlreiche Herde von Lymphozyten. Keine Lymphfollikel mit Keimzentren.

105. Frl. Mid. . . . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie. Ein Seitenlappen  $7\frac{1}{2}$  auf 4 auf  $2\frac{1}{2}$  cm.

Konsistenz mäßig derb, etwas elastisch. Oberfläche lappig, Lappen teilweise verstrichen. Ziemlich regelmäßige Läppchenzeichnung. Läppchen zum Teil ziemlich groß, zum Teil deutlich verkleinert. Stroma nicht vermehrt. Die Bläschen in einer größeren Zahl vergrößerter Läppchen groß, im übrigen kleine und große Bläschen, in den verkleinerten Läppchen nur kleine Bläschen. Die großen Bläschen sind mit ziemlich stark färbbarem Inhalt gefüllt, mäßig starke Vakuolisierung am Rande. In den kleinen Bläschen meist kein färbbarer Inhalt. In einigen großen Bläschen kubisches Epithel, sonst das Epithel in den großen und in einer ziemlichen Zahl der kleinen Bläschen regelmäßig einschichtig, hochzylindrisch mit kleinen runden, chromatinreichen Kernen.

In der Mehrzahl der kleinen Bläschen das Epithel zylindrisch, aber unregelmäßig, meist mehrschichtig, im Lumen zahlreiche desquamierte Zellen. Diese meist von mittlerer Größe, mit kleinem bis mittelgroßem runden, ziemlich chromatinreichen Kern. Seltener große Zellen mit großen Kernen mit verklumptem Chromatin. Im Stroma und intralobulär einige Lymphfollikel mit Keimzentren und daneben einige rundliche Lymphozytenherde.

106. Frau v. Co. . . . . Große, ganz diffuse Hypertrophie. Ein Seitenlappen  $9\frac{1}{2}$  auf 6 auf  $3\frac{1}{2}$  cm. Starke vaskuläre Symptome. Oberfläche lappig, Sekundärlappung teilweise undeutlich. Konsistenz mäßig derb. Schnittfläche rötlichbraun, stellenweise graugelblich. Transparenz gut. Ziemlich viel ziemlich dünnflüssiges Sekret abzustreifen. Schöne normale Läppchenzeichnung. Stroma vermehrt. Die Läppchen überall von ziemlich dicken, bindegewebigen Septen umgeben.

Die Läppchen von sehr wechselndem Bau. Die Bläschen von sehr verschiedener Größe in den verschiedenen Läppchen und auch in ein und demselben Läppchen. Ein Teil der Läppchen besteht aus kleinen und mittelgroßen, rundlichen und ovalen Bläschen. Diese sind in einem Teil dieser Läppchen in größerer Zahl mit stark färbbarem Inhalt gefüllt, an der Peripherie ziemlich starke Vakuolisierung. Hier ist das Epithel regelmäßig einschichtig zylindrisch. In den übrigen Läppchen mit kleinen und mittelgroßen Bläschen ist das Epithel unregelmäßig mehrschichtig, zahlreiche desquamierte Zellen im Lumen, meist kein färbbarer Bläscheninhalt. Die Zellen von mittlerer Größe, meist mit kleinen runden chromatinreichen Kernen. Ein zweiter Teil der Läppchen zeigt mittelgroße und große Bläschen, diese sind meist mit färbbarem Inhalt gefüllt. Sie zeigen zum Teil unregelmäßige Form, sind verzweigt. Öfters Bilder wie in Struma colloides diffusa; Reste von Scheidewänden geplatzter Follikel. Das Epithel aber nirgends abgeplattet, meist zylindrisch bis hochzylindrisch, namentlich an den Resten von Septen schöne Zylinderzellen. In der Peripherie des Bläscheninhalts starke Vakuolisierung. Ein dritter Teil der Läppchen besteht aus kleinen Bläschen, die meist keinen färbbaren Inhalt zeigen. Hier das Epithel nur teilweise einschichtig, regelmäßig, häufiger mehrschichtig, das Lumen mit desquamierten Zellen angefüllt. Unter der Kapsel eine schmale Zone kleiner bis mittelgroßer, sehr unregelmäßiger Bläschen mit Papillenbildung, zum Teil mit färbbarem Inhalt gefüllt, mit sehr starker Randvakuolisierung. Epithel hier hochzylindrisch. Zum Teil kein färbbarer Inhalt. In andern Bläschen Zylinderepithel mehrschichtig, im Lumen desquamierte Zellen. Im Stroma wenige rundliche Lymphocytenherde, ganz selten ein septischer Lymphfollikel mit Keimzentrum.

An einigen Stellen im Stroma und intralobulär gelapptkernige Leukozyten.

107. Frau Bo. . . . . Große diffuse Hypertrophie, starke vaskuläre Symptome. Ein Seitenlappen 8 auf  $6\frac{1}{2}$  auf  $2\frac{1}{2}$  cm. Oberfläche grobblappig, Sekundärlappen zum Teil verstrichen. Konsistenz derb, nicht elastisch.

Schnittfläche graurötlich, einige Stellen weißlich. Transparenz gut. Sehr wenig nicht klebriges Sekret abzustreifen.

Regelmäßige Läppchenzeichnung, Läppchen von normaler Größe. Stroma nicht vermehrt.

Die Bläschen in der Mehrzahl klein und mittelgroß, daneben auch größere Bläschen, diese meist von unregelmäßiger Form, ziemlich viele Papillen. In den mittelgroßen und großen Bläschen meist ziemlich stark färbbarer Inhalt, daneben auch weniger färbbarer Inhalt. Überall starke Randvakuolisierung.

Das Epithel in weitaus der Mehrzahl der Bläschen regelmäßig einschichtig zylindrisch, aber auch in der Breitendimension vergrößert. Die Kerne ziemlich groß, wenig chromatinreich. In den übrigen mittelgroßen und kleinen Bläschen das Epithel unregelmäßig mehrschichtig und ins Lumen desquamierte Zellen. Hier auch färbbarer Inhalt, der sehr starke Resorptionserscheinungen zeigt. Im ganzen wenig Desquamation. Im Stroma und intralobulär ziemlich viele rundliche Herde von Lymphocyten und schöne Lymphfollikel mit Keimzentren.

108. Fr. Wo. . . . . Etwas unter mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea, mit starken vaskulären Symptomen, feste Konsistenz. Kleinlappige Oberfläche, klinisch oberflächlich elastische Konsistenz. Schnittfläche zeigt graubräunliche bis graurötliche Farbe. Im Oberhorn ist die Farbe etwas dunkler. Das mikroskopische Bild ist genau dasjenige von Fall 90. Nur das Oberhorn verhält sich etwas different insofern, als sich hier eine größere Anzahl auch kleinerer Bläschen mit färbbarem Inhalt findet, der letztere zeigt starke Vakuolisierung. Die Läppchen des Oberhorns sind etwas klein, das Stroma hier eher etwas vermehrt, aber nicht kernreich. Im übrigen ganz gleiches Verhalten wie in Fall 90. Ansammlungen von Lymphocyten haben wir ganz ausnahmsweise und nur ganz kleine Herde gefunden.

109. Herr Bai. . . . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie. Ein Seitenlappen 50 g.

Oberfläche ziemlich grobblappig. Konsistenz derb elastisch. Schnittfläche transparent, von graubräunlicher, zum Teil rötlicher Farbe. Bild der diffusen Kolloidstruma. Von der Schnittfläche ziemlich viel wenig klebriges Sekret abzustreifen.

Regelmäßiger Läppchenbau. Läppchen in der Mehrzahl nicht vergrößert, einige deutlich vergrößerte Läppchen. Stroma nicht vermehrt. In allen vergrößerten Läppchen sind einige große Bläschen vorhanden. Diese sind mit mäßig färbbarem Inhalt gefüllt, meist nur geringe Vakuolisierung an der Peripherie. Das Epithel mäßig groß, nirgends ganz regelmäßig, stellenweise mehrschichtig, im Bläscheninhalt an diesen Stellen desquamierte Zellen.

Im übrigen ist die Mehrzahl der Bläschen klein, aber auch mittelgroße Bläschen. Die Bläschen liegen überall sehr dicht beieinander. Die mittelgroßen Bläschen verhalten sich wie die großen, haben mäßig färbbaren Inhalt, meist unregelmäßigen Epithelbelag und zahlreiche im Inhalt gelegene Zellen. Diese Zellen sind im ganzen klein. Selten finden sich mittelgroße Bläschen mit regelmäßigem einschichtigem Zellbelag, die Zellen hier hochzylindrisch. In den kleinen Bläschen ist nur ganz wenig färbbarer Inhalt vorhanden, auch hier im Lumen meist kleine desquamierte Zellen. Im Stroma keine Herde von Lymphozyten oder Lymphfollikel.

110. Herr Ki. . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie. Ein Seitenlappen  $8\frac{1}{2}$  auf  $5\frac{1}{2}$  auf  $2\frac{1}{2}$  cm. Ziemlich starke vaskuläre Symptome. Oberfläche groblappig. Die Konsistenz zäh, mäßig derb, wenig elastisch.

Schnittfläche graubräunlich. Transparenz gut. Von der Schnittfläche wenig leicht klebriges Sekret abzustreifen. Läppchenzeichnung ziemlich deutlich. Läppchen teilweise ziemlich groß, stellenweise verkleinert.

Stroma stellenweise etwas vermehrt.

Die Bläschen sind entweder klein oder ziemlich groß, die mittelgroßen Bläschen treten in den Hintergrund. Die großen Bläschen zum Teil von unregelmäßiger Form mit großen Papillen deren Ableitung von Resten von Septen keine Schwierigkeit bietet. Das Epithel sozusagen in allen Bläschen unregelmäßig. In den großen Bläschen stets ein Teil des Epithels regelmäßig einschichtig, niedrig- bis hochzylindrisch, ein Teil aber unregelmäßig mehrschichtig, an letzteren Stellen meist ins Lumen desquamierte Zellen. Diese Bläschen fast überall mit ziemlich stark färbbarem Inhalt ausgefüllt. Mäßig starke Randvakuolisierung, an den Stellen des unregelmäßigen Epithels stärkere Resorptionserscheinungen am Rande des Bläscheninhalts. Die kleinen Bläschen zeigen nur ausnahmsweise regelmäßigen Epithelbelag, fast durchweg sind die Lumina mit desquamierten Zellen ausgefüllt, färbbarer Inhalt hier im Lumen ganz selten. Die Epithelzellen von mittlerer Größe, die Kerne ebenso, nicht sehr chromatinreich. In den verkleinerten Läppchen, die ganz von Bindegewebe umgeben sind, ist hier und da die Zeichnung undeutlich, die Bläschen nicht zu erkennen, die Zellen ganz unregelmäßig angeordnet, mit unregelmäßig kleinem, kaum gefärbtem Zelleib, ganz kleinen Kernen (Atrophie).

Im Stroma ganz wenige Lymphozytenherde, keine schönen Lymphfollikel.

111. Frau Ka. . . Große diffuse Hypertrophie. Gewicht eines Seitenlappens 120 g.

Starke vaskuläre Symptome. Konsistenz derb elastisch. Oberfläche kleinlappig. Schnittfläche graurötlich. Transparenz gut. Von der Schnittfläche ziemlich reichlich wenig klebriges Sekret abzustreifen. Makroskopisch das Bild der diffusen Kolloidstruma. Regelmäßige Läppchenzeichnung erhalten. Einige Läppchen verkleinert. Das Stroma nicht vermehrt. In der Mehrzahl der Läppchen findet sich eine ziemliche Anzahl mittelgroßer und etwas größerer Bläschen, von teilweise unregelmäßiger Form, mit Papillen. Im Lumen ziemlich stark färbbarer Inhalt, am Rande mäßig starke Resorptionserscheinungen, stärker an Stelle der Papillen. Das Epithel niedrig- bis hochzylindrisch, letzteres namentlich an den Papillen. Der größere Teil dieser Bläschen zeigt aber nicht ganz regelmäßiges Epithel, sondern stellenweise mehrschichtiges Epithel und ins Lumen desquamierte Zellen.

Die übrigen Bläschen sind alle mittelgroß oder klein, meist ohne färbbaren Inhalt, mit durchweg mehrschichtigem unregelmäßigen Epithel und ins Lumen desquamierten Zellen. Die Zellen von mittlerer Größe, ziemlich stark färbbarem, gekörntem Protoplasma mit bläschenförmigen mittelgroßen Kernen.

Endlich eine ziemlich große Zahl von Läppchen, die so zu sagen nur aus kleinen Bläschen bestehen, meist ohne färbbaren Inhalt, die Lumina ganz von desquamierten Zellen angefüllt. Hier dieselben Zellen und Kerne wie in den mittelgroßen Bläschen mit Desquamation, aber daneben zahlreiche Zellen mit kleinem chromatinreichen runden Kern und kleinem Zelleib, von Lymphozyten schwer zu unterscheiden. Im Stroma keine Lymphozytenherde oder Lymphfollikel mit Keimzentren.

112. Fr. Leut. . . . Mittelgroße, ganz diffuse Hypertrophie aller Teile der Schilddrüse. Kleinpappige Oberfläche. Ziemlich derbe, wenig elastische Konsistenz. Starke vaskuläre Symptome. Gewicht der ganzen Drüse 117 g.

Schnittfläche transparent, graubräunlich, überall ganz gleichmäßig. Wenig nicht sehr konsistenter, beim Eintrocknen wenig klebriger Saft abzustreifen. Regelmäßige Läppchenzeichnung. Läppchen meist von normaler Größe, zum Teil etwas vergrößert, stellenweise verkleinerte Läppchen. Stroma nicht vermehrt. In allen Läppchen dicht beieinander gelegene Bläschen von sehr verschiedener Größe. Einige Bläschen sehr groß und von diesen alle Übergänge bis zu den kleinen Bläschen. Die Bläschen von verschiedener Form, die großen Bläschen und auch die mittelgroßen zum kleinen Teil von unregelmäßiger Form. In den größeren und großen Bläschen überall färbbarer Bläscheninhalt, derselbe ist aber nur wenig und ganz diffus mit Eosin und van Gieson färbbar. In den übrigen Bläschen kein färbbarer Inhalt. Nur in einzelnen wenigen Bläschen ist regelmäßiges einschichtiges Zylinderepithel von mittlerer Höhe und basalen kleinen Kernen vorhanden. In weitaus der Mehrzahl der Bläschen ist unregelmäßig teilweise mehrschichtiges Epithel mit zahlreichen desquamierten Zellen im Lumen. Die Zellen von mittlerer Größe etwas unregelmäßig, die Kerne klein bis mittelgroß, sehr chromatinreich. In einzelnen Läppchen sind nur kleine Bläschen vorhanden, ohne färbbaren Inhalt, das Lumen meist mit desquamierten Epithelzellen ausgefüllt.

Im Stroma wenige unregelmäßige Lymphozytenherde. In vielen Läppchen sind extra- und intrafollikulär gelapptkernige Leukozyten vorhanden.

113. Fr. Cha. . . Geringe, ganz diffuse Vergrößerung der ganzen Schilddrüse. Der rechte Seitenlappen liegt zur Untersuchung vor, er mißt  $5\frac{1}{2}$  auf  $4\frac{1}{2}$  auf  $2\frac{1}{2}$  cm und wiegt 25 g. Pappige Oberfläche, mäßig derbe Konsistenz. Schnittfläche ganz regelmäßig gelappt. Farbe graurötlich, stellenweise mehr graugelblich. Transparenz gut. Von der Schnittfläche ist wenig, nur sehr wenig klebrige Flüssigkeit abzustreifen. Beim Eintrocknen bildet dieselbe keine glänzende Schicht. Die Schnitte zeigen alle dasselbe Bild. Ganz regelmäßige Läppcheneinteilung. Die Läppchen bestehen nicht vergrößert. Das Stroma etwas vermehrt, aber nicht kernreich. Die Läppchen bestehen wie in Fall 77, aus verschiedenen Bläschen, es wiegen aber hier die kleinen Bläschen vor. Diese Bläschen zeigen aber in der Mehrzahl der Läppchen Zellbelag von mittelgroßen, mäßig hohen, aber auch breiten Zellen mit mittelgroßen bläschenförmigen, aber ziemlich chromatinreichen Kernen. Die Kerne sind hier alle gleich groß. Diese Bläschen zeigen eosingefärbten, vielfach etwas körnigen Inhalt mit starker Randvakuolisierung.

Im übrigen verhalten sich die Bläschen wie in Fall 77. Es finden sich auch hier, trotz des geringen Volums der Struma, meist zentral in den Läppchen stets einige größere und auch große Bläschen. Selten haben diese regelmäßig einschichtigen Belag von kubischen Zellen, fast überall ist ein Teil des Epithelbelags zylindrisch bis hochzylindrisch. Sehr häufig finden sich hier papillenartige, büschelförmige Wucherungen von Zylinderzellen wie in Gruppe I. Selten finden wir Reste von Zwischenwänden zweier Bläschen, an diesen falschen Papillen sind aber meist die Zellen schon ziemlich hoch. Im ganzen findet sich also in diesem Falle weniger mehrschichtiges Epithel. Dasselbe findet sich mehr in umschriebenen Läppchen und Läppchengruppen. Es ist dann hauptsächlich in den kleinen Bläschen vorhanden, deren Lumen dann meist auch von desquamierten Zellen angefüllt ist. Hier finden sich neben den kleinen Bläschen meist nur mittelgroße. Diese fast alle von unregelmäßiger Form mit zahlreichen Papillen. Das Epithel entweder ziemlich hoch-

zylindrisch oder mehrschichtig zylindrisch oder polyedrisch. Die Bläschen dieser Läppchen enthalten wenig oder keinen färbaren Inhalt.

Im Stroma an einigen Stellen unregelmäßige Lymphozytenansammlungen. Keine Lymphfollikel.

114. Frl. Ne. . . . Geringe diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Der linke Lappen liegt zur Untersuchung vor, er mißt 6 auf  $6\frac{1}{2}$  auf 2 cm, Gewicht 29 g. Die Oberfläche ist lappig. Konsistenz ziemlich fest. Die frische Schnittfläche graubräunlich bis graubläulich, Transparenz gut. Von der Schnittfläche ist reichlich dünnflüssiges Sekret abzustreifen. Dasselbe bildet beim Eintrocknen keine glänzende Schicht. Alle Schnitte zeigen dasselbe Bild, das dem der übrigen Drüsen dieser Gruppe entspricht. Es finden sich im Vergleich zur Größe der Struma ziemlich viel größere und große Bläschen, die zum Teil von einem einschichtigen hohen Zylinderepithel bekleidet sind. Es finden sich ziemlich zahlreiche Papillen von verschiedener Form, teilweise büschelförmig, teilweise länglich mit bindegewebigem Zentrum, auf Reste von Septen zurückzuführen, teilweise verästelte, kompliziertere Papillenbildungen. An den Papillen sehr hohe Zellen mit gegen das Lumen aufgehelltem Protoplasma. Die Kerne alle von gleicher Größe, mittelgroß, bläschenförmig, mäßig chromatinhaltig. Zum größeren Teil sind jedoch diese größeren Bläschen von mehrschichtigem unregelmäßigen Epithel ausgekleidet, hier finden sich zahlreiche ins Lumen desquamierte Zellen, die dieselbe Form wie die randständigen aufweisen. Fast alle größeren Bläschen enthalten färbaren Inhalt, derselbe ist zentral ziemlich stark eosin gefärbt und zeigt am Rande sehr starke Vakuolisierung. Diese ist auch bei mehrschichtigem Epithelbelag sehr stark und ebenso in der Umgebung der desquamierten Zellen, jedoch finden sich letztere nirgends im färbaren Inhalt, sondern nur am Rande desselben.

Neben diesen größeren Bläschen finden sich in jedem Läppchen kleine Bläschen, deren Epithel sich wie das der größeren verschieden verhält. Es gibt Bläschen mit einschichtig hohem und breitem Epithel, wie in Gruppe I, und solche mit mehrschichtigem unregelmäßigen, nur selten ist hier das Lumen mit desquamierten Zellen angefüllt. Im übrigen findet sich auch in den kleinen Bläschen färbbarer Inhalt mit starker Vakuolisierung. Selten bestehen Läppchen in der Mehrzahl aus diesen kleinen Bläschen. Die Zellen des mehrschichtigen Epithels sind mittelgroß, ebenso die Kerne, bläschenförmig, wenig chromatinhaltig. Die Kerne sind fast alle gleich groß, selten kleinere Kerne, ganz selten kleine runde chromatinreiche Kerne.

Im Stroma eine mäßige Zahl von Lymphozytenherden. Keine schönen Lymphfollikel.

115. Frl. We. . . . . Mittelgroße bis große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Der rechte Lappen liegt zur Untersuchung vor und mißt  $8\frac{1}{2}$  auf  $5\frac{1}{2}$  auf 3 cm. Gewicht 47 g. Ziemlich groblappige Oberfläche, Farbe graugelb. Konsistenz ziemlich derb. Die frische Schnittfläche hat graubräunliche bis graurötliche Farbe, die Transparenz ist eine sehr gute. Schnittfläche zeigt regelmäßige Läppchenzeichnung, Läppchen nur teilweise vergrößert. Auf der Schnittfläche hat ziemlich zahlreiche punktförmige bis größere Kolloidperlen sichtbar, bis zum Durchmesser von 3 mm. Von der Schnittfläche ist ziemlich viel nur wenig konsistente, wenig klebrige Flüssigkeit abzustreifen. In den Kolloidperlen ist reichlich klebrige Flüssigkeit vorhanden, die beim Eintrocknen eine dicke, glänzende, schilfernde Schicht bildet. Die Flüssigkeit von der übrigen Schnittfläche dagegen bildet beim Eintrocknen eine dünne, wenig glänzende Schicht.

Die Kolloidperlen bestehen aus einer oder mehreren sehr großen rundlichen Bläschen mit einer einfachen Schicht ganz abgeplatteten Epithels. Die Lumina gefüllt mit kompaktem, zum Teil geschichtetem, stark eosin färbbarem Inhalt.

Das histologische Bild entspricht im übrigen den beschriebenen Fällen dieser Gruppe. Die größeren Bläschen sind, abgesehen von den Kolloidperlen, sehr spärlich. Das unregelmäßig mehrschichtige Epithel überwiegt das regelmäßige. In der Mehrzahl der Bläschen mit mehrschichtigem Epithel findet sich mehrschichtiges Zylinderepithel. Die Zellen sind im ganzen von über mittlerer Größe. Die Kerne fast alle gleich groß, mittel- oder etwas über mittelgroß. Sehr wenige Zellen mit kleinen chromatinreichen Kernen.

Auffällig ist, daß im Oberhorn sich relativ viele kleinere Bläschen mit niedrigem zylindrischen Epithel von ziemlich kompaktem eosin gefärbten Inhalt finden (Ligatur), sonst ist von der früheren Ligatur nichts Auffälliges zu finden.

Lymphozytenansammlungen und Lymphfollikel haben wir hier keine gefunden.

116. Fr. Olei. . . Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Die rechte exziierte Hälfte liegt zur Untersuchung vor. Ziemlich groblappige Oberfläche, ziemlich feste Konsistenz. Schnittfläche transparent, graurötlich, stellenweise etwas weniger transparent, mehr graubräunlich. Von der Schnittfläche eine mäßige Quantität nur sehr wenig klebrigen Sekrets abzustreifen. Überall regelmäßige Läppchenzeichnung. Ein Teil der Läppchen ist vergrößert. In diesen finden sich größere und große Bläschen und daneben Gruppen von kleinen Bläschen. Diese Bläschen zeigen alle regelmäßig einschichtiges Epithel von kubischen bis hochzylindrischen Zellen. Die Kerne mittelgroß, fast alle gleich groß in den großen Bläschen, ziemlich chromatinreich, in den kleinen Bläschen weniger chromatinreich. Hie und da leistenförmige Papillen als Reste von Zwischenwänden erkennbar. In allen diesen Bläschen färbbarer Inhalt, der am Rande sehr starke Vakuolisation zeigt. Weit aus in der Minderzahl finden sich in diesen Läppchen auch mittelgroße Bläschen mit unregelmäßig mehrschichtigem Epithel, mit mehr oder weniger ins Lumen desquamierten Zellen. Die Zellen von mittlerer Größe, die Kerne verschieden groß, größere bläschenförmige mit feinem Chromatinnetz neben kleinen runden, stark chromatinhaltigen Kernen und dazwischen Übergänge beider Kernformen. Ein anderer Teil der Läppchen, die meist gruppenweise zusammenliegen, zeigen ein anderes Verhalten, sie sind verkleinert, das Stroma um dieselben relativ etwas vermehrt, im Stroma sehr viele runde Lymphozytenherde und Lymphfollikel mit Keimzentren. Diese Läppchen bestehen zum großen Teil aus kleinen Bläschen, deren Epithel nur selten einschichtig, regelmäßig groß, kubisch bis zylindrisch ist. Hier auch färbbarer Inhalt mit starker Vakuolisation. Meist ist ein zwei- bis dreischichtiger Epithelbelag von ziemlich großen kubischen oder unregelmäßigen Zellen vorhanden, mit großen bläschenförmigen Kernen mit feinem Chromatingerüst. Sehr viele dieser Zellen sind ins Lumen desquamiert, verändern aber dort ihre Gestalt nicht. In einigen dieser Bläschen ist auch färbbarer Inhalt vorhanden, der um die desquamierten Zellen herum große Vakuolen zeigt.

### Gruppe III. Unterabteilung C.

Die Strumen dieser Gruppe zeichnen sich vor den andern dadurch aus, daß hier nicht, wie in denjenigen der Untergruppen A und B, die große Mehrzahl der Drüsenbläschen unregelmäßig verteilte Zylinderzellbildung und Zylinderzellwucherung und Wucherung polymorpher Zellen nebst Desquamation beider Zellformen zeigen, sondern daß hier ganze Läppchen oder sogar Gruppen von Läppchen nur die eine Form der Zellwucherung ohne Desquamation, andere Teile nur die andere oder beide Wucherungsformen mit Desquamation zeigen. Die Strumen dieser Gruppe variieren in der Größe, wir finden große und mittelgroße Drüsen, dagegen nur ausnahmsweise untermittelgroße Drüsen. Die Größe der Seitenlappen variiert zwischen 6 auf 4 auf 3 cm und 9 auf 7 auf 4 cm. Nur ausnahmsweise ist ein wesentlicher Unterschied in der Größe beider Seitenlappen vorhanden. Die Oberfläche dieser Strumen läßt eine deutlichere Lappung erkennen, die Lappen prominenter, klinisch oft als grobkörnig bezeichnet, teilweise wie diejenige diffuser Kolloidstrumen. Die Konsistenz ist auch derb, jedoch viel mehr derb elastisch, nicht fest. Selten ist die Konsistenz keine ganz gleichmäßige. Die klinischen vaskulären Symptome sind bei diesen Strumen sehr stark.

Auf der Schnittfläche ist die größere und feine Lappung nicht sehr deutlich. In allen Fällen ist eine größere oder kleinere Anzahl vergrößerter Läppchen vorhanden. Diese erscheint meist oder wenigstens teilweise als eine grobe Körnelung; die Körner aber wenig prominierend, von rundlicher Form, 2 bis 3 mm Durchmesser oder länglich, 3 bis 4 auf 2 bis 3 mm, sie entsprechen den feinen Läppchen. Die größeren Läppchen haben einen Durchmesser von 1 bis  $1\frac{1}{2}$  cm.

Die Farbe der Schnittfläche ist graurötlich. Im ganzen dunkler als bei den Strumen der Gruppe 1. Sie ist vielfach nicht ganz gleichmäßig, es sind Stellen, die heller graurötlich sind. Diese entsprechen den Stellen, wo mehrschichtiges, vielfach desquamiertes Epithel und kein Kolloid sich findet, während die dunkleren Stellen den Partien mit Zylinderzellen und kolloidem Inhalt entsprechen.

Die Transparenz des Gewebes ist in den letztgenannten Partien besser als in den erstgenannten, jedoch ist sie auch hier im Vergleich zur normalen Drüse und den diffusen Kolloidstrumen eine mäßige.

Von der Schnittfläche läßt sich Sekret abstreifen, das etwas dickflüssiger ist als bei den Strumen der übrigen Gruppen, aber keineswegs so dick und klebrig wie bei den diffusen Kolloidstrumen. Daneben ist aber dünnflüssiger Saft vorhanden.

**Bläschen und Epithel.** In allen diesen Strumen ist eine mehr oder weniger große Zahl großer Bläschen vorhanden, hie und da sogar sehr große und nicht selten als Kolloidperlen erscheinende konfluente Bläschen. Das Epithel ist aber fast nirgends abgeplattet, selten kubisch, fast immer niedrig- bis hochzylindrisch. Hie und da ist die Wand gefältelt und bildet kleine rundliche Papillen, wie in den Präparaten der Gruppe I d. Selten findet man auch größere Papillen in den großen Bläschen, die offenbar aus Resten von Follikelwandungen durch früheres Konfluieren der Follikel entstanden sind. Das Protoplasma der Zellen ist blaß eosinrot gefärbt, locker gekörnt. Die Kerne rund, groß, bläschenförmig. Selten kommt es auch in diesen großen Bläschen vor, daß das Epithel nicht ganz regelmäßig ist. Es sind dann einige Zellen nicht scharf gegeneinander und gegen das Lumen abgegrenzt, zum Teil gegen dasselbe hin desquamiert. In diesen Bläschen ist ziemlich dunkel gefärbter kompakter Inhalt vorhanden, aber mit starker Randvakuolisierung.

Neben diesen sehr großen Bläschen finden sich nun in der Mehrzahl stark mittelgroße Bläschen, die in der Größe und Form mehr den Bläschen in den Strumen der ersten Gruppe entsprechen. Sie sind etwas unregelmäßig, verzweigt, auch sternförmig, d. h. der Wandbelag ist vielfach gefaltet und bildet papillenartige Vorwölbungen ins Bläschenlumen. Das Epithel ist zylindrisch bis hochzylindrisch, namentlich an den Papillen, dagegen fehlen die ganz langen keulenförmigen Zellen. Das Protoplasma ist leicht eosinrot, meist gleichmäßig gekörnt, die Kerne ziemlich groß, rund, bläschenförmig. Auch hier ist stellenweise das Epithel unregelmäßig in der Form, stellenweise mehrschichtig und namentlich vielfach desquamiert. Diese Bläschen sind teilweise mit eosinfärbbarem, aber flüssigem, teilweise mit

farblosem Inhalt gefüllt. Dann sind meist gruppenweise etwas kleinere, noch mehr unregelmäßig geformte Bläschen vorhanden, deren Epithel hochzylindrisch, aber vielfach unregelmäßig mehrschichtig und desquamiert ist.

Endlich sind, namentlich im Bereich der letztgenannten Bläschen, kleine Bläschen vorhanden, die fast alle keinen farblosen Inhalt haben, deren Epithel in der Längen- und Breitendimension groß ist, das aber, vielfach unregelmäßig gewuchert und desquamiert, das Bläschenlumen vollständig anfüllt. Zwischen den Bläschen sind überall Gefäße nachweislich, das Bindegewebe ist sehr spärlich.

Es finden sich also in diesen Strumen etwas unregelmäßig verteilt deutlich voneinander abgegrenzte Partien: von einerseits hauptsächlich großen und wenig kleinen Bläschen, mit meist regelmäßig gewuchertem Zylinderepithel und ziemlich viel ziemlich dunkel gefärbtem Bläscheninhalt, und andererseits mittelgroßen und meist kleinen Bläschen, mit zylindrischem, aber vielfach unregelmäßig gewuchertem Epithel, ohne dunkel gefärbten Bläscheninhalt. Diese verschieden gebauten Partien erstrecken sich oft unregelmäßig über ein oder mehrere benachbarte Läppchen, wobei dann der Unterschied sehr deutlich ist, meist sind aber diese verschieden zusammengesetzten Bläschengruppen in ein und demselben Läppchen unregelmäßig nebeneinander. Selten sind an der Peripherie des Läppchens die kleineren mit unregelmäßig gewuchertem Epithel, in der Mitte die größeren kolloidhaltigen Bläschen. Hier und da sind in einem Läppchen nur einige große kolloidhaltige Bläschen vorhanden und dazwischen überall die kleineren bis kleinen mit unregelmäßigem Epithel. Die Anordnung entspricht im ganzen derjenigen, die wir in diffusen Kolloidstrumen finden, nur daß hier eine bedeutendere Zellvergrößerung und Zellwucherung stattgefunden hat, sowohl in den großen Bläschen als auch namentlich in den kleinen, die bei oberflächlicher Betrachtung als solide Zellhaufen imponieren.

**Bläscheninhalt.** Im ganzen findet sich in dieser Gruppe wie in der Gruppe I c und d mehr färbbarer Bläscheninhalt als bei III a und III b. Es entspricht dies dem regelmäßigen Befunde von Bildern, die denjenigen bei diffusen Kolloidstrumen sehr nahe kommen. Diese Partien jedoch sind in sehr wechselnder Ausdehnung vorhanden.

Wir finden hier, wie bei den Strumen der Gruppe I c, ziemlich viel dunkel gefärbten Bläscheninhalt. Derselbe ist jedoch, wie dort, lange nicht so dunkel und kompakt wie der Bläscheninhalt bei den Kolloidstrumen. Er füllt die großen Bläschen meist aus, zeigt aber am Rande eine Aufhellungszone oder starke Randvakuolisierung, meist um so ausgesprochener, je höher der Zylinderzellbelag ist. In den mittelgroßen unregelmäßigen Bläschen ist weniger färbbarer Inhalt. Da, wo starke unregelmäßige Epithelwucherung und Desquamation sich findet, ist meist kein färbbarer Bläscheninhalt vorhanden, oder derselbe ist diffus sehr schwach färbbar. Hier findet man auch desquamierte Zellen im Bläscheninhalt schwimmen. In den kleinen Bläschen ist ein zentraler scholliger Bläscheninhalt selten, fast

immer enthalten die kleinen Bläschen keinen färbbaren Inhalt, auch wenn nicht desquamierte Zellen das Lumen ausfüllen.

**Wir haben es also hier mit einer struma colloides diffusa zu tun, die je nach dem Schnitt bzw. der Partie, die getroffen wird, gegenüber der gewöhnlichen struma colloides nicht wesentlich verschieden ist.** Betrachtet man jedoch die Bilder genauer und schneidet verschiedene Partien, so läßt sich sehen, daß wir durchweg einen **quantitativen Unterschied** haben betreffs der **Größe** und der **Zahl der Epithelien**, daß die Abflachung des Epithels sozusagen nirgends, vorhanden ist, sondern daß sozusagen überall **eine stärkere Verflüssigung des Bläscheninhalts** und eine **relative Zellvergrößerung** besteht. Dazu kommt die Zellwucherung, die regelmäßige und die unregelmäßige, die eben quantitativ über das, was man bei Strumen ohne Basedow findet, stets weit hinausgeht.

**Lymphoides Gewebe.** Im Gegensatze zu den Präparaten der Gruppen III a und III b fanden wir hier nicht in allen Präparaten Herde von Lymphozyten und in einer großen Anzahl nur spärliche unregelmäßige Herde. Dagegen finden sich auch hier eine ganze Anzahl von Drüsen mit sehr zahlreichen Lymphozytenherden, jedoch im ganzen nur wenige Fälle mit zahlreichen ausgesprochenen Lymphfollikeln. Es weist dieser Befund darauf hin, daß eine Reihe von Fällen dieser Gruppe sich mehr denjenigen der Gruppe I nähern.

Der **Jodgehalt** der Drüsen dieser Gruppe verhält sich von demjenigen der Präparate der Gruppen III a und III b durchschnittlich verschieden. Wir finden hier viel höhere absolute und auch relative Jodmengen, ungefähr wie in Gruppe I c. Nur ausnahmsweise wurde, wenigstens relativ, ein sehr niedriger Jodgehalt gefunden.

#### Gruppe IV.

117. Fr. v. C. . . . Geringe diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Lappige Oberfläche. Feste Konsistenz. Drüse druckempfindlich. Keine vaskulären Symptome. Gewicht eines Seitenslappens 30½ g.

Schnittfläche regelmäßig mit zwei kleinen Knoten von 1 cm Durchmesser. Farbe der Schnittfläche bräunlichrot, Transparenz nicht sehr gut. Mäßig viel etwas klebriges Sekret abzustreifen.

Die Schnitte zeigen alle dasselbe Bild. Die diffusen Partien zeigen regelmäßige Lappcheneinteilung. Die Lappchen teilweise etwas vergrößert. Die zwei Knoten sind ziemlich scharf vom übrigen Gewebe abgetrennt. Die Lappchen um dieselben herum etwas komprimiert. Hier im Stroma sowie in der dünnen bindegewebigen Kapsel der Knoten und in der Peripherie des Knotengewebes auffällig zahlreiche Herde von Lymphozyten, die zum größten Teil rundliche Form haben, aber auch unregelmäßige perivaskuläre Infiltration mit Lymphozyten.

Das Zentrum der Knoten besteht aus großen Bläschen von ovaler oder etwas unregelmäßiger Form, hier und da papillenartige Vorwölbungen ins Lumen, mit kubischem und niedrigem bis hohem Zylinderepithel. Da, wo das Epithel kubisch ist, ist es meist mehrschichtig. Die Bläschen sind alle mit eosin gefärbtem Inhalt ausgefüllt, der am Rande starke Vakuolen aufweist. Selten ins Lumen desquamierte Zellen. Gegen die Peripherie der Knoten zu werden die Bläschen mittelgroß oder klein und sind sehr dicht gelegen, die mittelgroßen, vielfach von unregelmäßiger Form. Hier ist das Epithel sozusagen nirgends regelmäßig einschichtig, sondern überall unregelmäßig

mehrschichtig. Zahlreiche ins Lumen desquamierter Zellen, die kleinen Bläschen meist ausfüllend. Die Zellen des Wandbelags meist ziemlich groß, in allen Dimensionen, mit rundem zentralen bläschenförmigen Kern, dazwischen aber überall kleinere und ganz kleine Zellen mit kleinem chromatinreichen Kern. Die ins Lumen desquamierten Zellen meist etwas deform. Zahlreiche Übergänge der größeren polyedrischen Zellen mit bläschenförmigen Kernen in die ganz kleinen runden, mit rundem dunklen Kern. Diese Kerne oft deform. Hier fast nirgends färbbarer Bläscheninhalt. Zwischen den Bläschen, namentlich in der Peripherie der Knoten und unter der Kapsel, viele prall gefüllte Gefäße.

Das diffuse Gewebe zeigt überall dasselbe Bild. Die Läppchen sind durchweg zusammengesetzt aus vorzüglich kleinen bis mittelgroßen, seltener größeren rundlichen oder ovalen Bläschen mit meist regelmäßig einschichtigem Epithel, das teilweise kubisch, meist niedrig-zylindrisch, selten hochzylindrisch ist. Letzteres in einigen Bläschen unter der bindegewebigen Kapsel, die auch etwas unregelmäßige Form und papillenartige Vorsprünge ins Lumen bilden. Das Protoplasma gleichmäßig schwach eosin gefärbt, nur selten gegen das Lumen heller. Die Zellgrenzen sehr scharf, namentlich gegen das Lumen zu. Die Kerne alle rund, fast immer zentral, meist unter mittlerer Größe, bläschenförmig. Ziemlich chromatinhaltig. Alle Bläschen enthalten eosinfärbbaren Inhalt, der aber am Rande stark retrahiert ist, so daß stets eine ziemlich breite farblose Zone vorhanden ist, sehr oft ist nur ein Teil des Inhalts färbbar, stets mehr gegen den niedrigen Epithelbelag zu. In jedem Läppchen findet sich aber eine ziemliche Zahl Bläschen hauptsächlich der kleinen, welche mehrschichtiges Epithel und ins Lumen desquamierter Zellen zeigen, die sich verhalten wie in der Gruppe III. Die Zellen von mittlerer Größe und etwas kleiner, von oft unregelmäßiger Form, mit helleosin gefärbtem Protoplasma, die Kerne variieren hier in der Größe ziemlich stark, meist von mittlerer und unter mittlerer Größe, in der Mehrzahl bläschenförmig, hier und da auch kleine runde chromatinreiche Kerne. Ab und zu auch etwas größere und große Kerne. Auch in den mittelgroßen Bläschen ist öfters ein Teil des Wandbelags mehrschichtig, hingegen finden sich hier fast nie ins Lumen desquamierter Zellen. Die Bläschen mit zirkulärem mehrschichtigem Wandbelag enthalten farblosen Inhalt. In einigen Läppchen findet sich Infiltration mit gelapptkernigen Leukozyten, die teilweise auch in die Bläschen eindringen.

Endlich sind auch einige etwas größere Bläschen vorhanden mit etwas niedrigerem Epithel, man findet hier hier und da verdünnte Stellen des Wandbelags zwischen zwei Bläschen und gegenüberstehende Reste von Zwischenwänden mit fehlendem Zellbelag am freien Ende (falsche Papillen).

Das Stroma ist nirgends vermehrt, unter der Kapsel im etwas komprimierten Gewebe finden sich zahlreiche rundliche Herde von Lymphozyten und schöne Lymphfollikel mit Keimzentren.

Die Gefäße sind sozusagen überall stark gefüllt, vielfach sieht man zwischen zwei Bläschen nur rote Blutkörper und die Kerne der Blutgefäßwand.

119. Fr. Gr. . . . . . Geringe bis mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea, mit starken vaskulären Symptomen. Feste Konsistenz, kleinlappige Oberfläche. Schnittfläche transparent, braunrötlich, ziemlich viel etwas klebriges Sekret abzustreifen.

Die Schnittfläche zeigt regelmäßige Läppchenzeichnung, die Läppchen zum Teil etwas vergrößert. Das mikroskopische Bild ist dasselbe wie in Fall 117, nur sind mehr größere Bläschen vorhanden mit niedrigem Epithel. Der Follikelinhalt ist im ganzen etwas stärker eosin gefärbt, jedoch nur zum Teil kompakter.

Die Zellen in den Bläschen mit mehrschichtigem Epithel und Desquamation sind etwas größer, ebenso die Kerne, überall hell, wenig chromatinhaltig, kleine dunkle Kerne sind selten.

Wie in Fall 117 findet sich in einigen Läppchen Infiltration mit gelapptkernigen Leukozyten. Herde von Lymphozyten von unregelmäßiger und runder Form, dagegen keine Follikel mit Keimzentren.

Die exzidierte Drüsenhälfte wiegt frisch 35,5 g. Nach Einlegen einiger Stückchen zur mikroskopischen Untersuchung wird die Drüse auf Jod untersucht: 1 g frische Substanz enthält 0,8 mg Jod, 1 g trockene Substanz 2,4 mg Jod. Die ganze Drüsenhälfte enthält 28,7 mg Jod.

120. Fr. Zi. . . . . Geringe bis mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea, mit deutlichen vaskulären Symptomen. Ziemlich feste Konsistenz, lappige Oberfläche. Schnittfläche gleichmäßig gelappt, mäßig transparent, ziemlich viel wenig klebriges Sekret abzustreifen.

Mikroskopisch zeigen alle Schnitte dasselbe Bild, das demjenigen von Fall 117 gleich ist, hier sind keine Knoten vorhanden.

Das Epithel ist hier im ganzen genommen etwas höher als in Fall 117, die Kerne im ganzen etwas größer und weniger chromatinhaltig. Es finden sich etwas mehr papillenförmige Einbuchtungen des Epithels. Die Bläschen, in denen unregelmäßig mehrschichtiges Epithel und desquamierte Zellen sich finden, sind etwas weniger zahlreich als dort.

Im Stroma und auch intralobulär zahlreiche unregelmäßige und rundliche Lymphozytenherde, teilweise mit Keimzentren.

Präparat 120 a. Stammt von derselben Patientin und ist durch Resektion aus der andern Hälfte gewonnen. Die Pat. war durch die erste Operation insofern gebessert, als alle Symptome an Intensität abgenommen hatten, jedoch waren die Herzsymptome wieder etwas stärker geworden.

Präparat dem ersten gleich, nur ist die Farbe der Schnittfläche etwas dunkler und das abzustreifende Sekret etwas konsistenter und klebriger.

Mikroskopisch ist eine sehr große Ähnlichkeit mit dem ersten Präparat vorhanden. Die Unterschiede sind die folgenden: Der Bläscheninhalt ist stärker eosin gefärbt und kompakter, er zeigt am Rande mehr, aber nicht große Vakuolen. Die Zellen sind im ganzen etwas niedriger, die Kerne etwas mehr chromatinhaltig. An den Papillen ist dieser Unterschied am deutlichsten. Hier finden sich mehr falsche Papillen, dort mehr kleine faltenartige Vorwölbungen, jedoch sind diese wohlverstanden auch im ersten Präparat selten. Die Zellen an den falschen Papillen sind jedoch hier viel niedriger und fehlen meist am freien Ende. Die Ausdehnung bzw. die Zahl der Bläschen mit unregelmäßig mehrschichtigem Epithel und desquamierten Zellen ist genau gleich wie im ersten Präparat. Hingegen finden sich hier etwas mehr kleine Zellen mit kleinen runden dunklen Kernen. Es ist hier schön zu sehen, daß die Zellen im Bläscheninhalt keinen aufgehellten Hof haben.

Im zweiten Präparat finden sich entschieden noch mehr Lymphozytenanhäufungen und typische Lymphfollikel mit Keimzentren. Das Stroma verhält sich ganz gleich.

121. Fr. Ko. . . . . Geringe diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea mit deutlichen vaskulären Symptomen. Kleinlappige Oberfläche. Ziemlich feste Konsistenz. Schnittfläche zeigt regelmäßige Läppcheneinteilung. Transparenz mäßig, ziemlich viel leicht klebriges Sekret abzustreifen. Die Läppchen sind etwas vergrößert. Das mikroskopische Bild entspricht ganz demjenigen von Fall 117, jedoch sind hier keine Knoten vorhanden. Ferner sind in diesem Präparat etwas mehr größere Bläschen vorhanden, mit ziemlich zahlreichen falschen Papillen und schöne Übergänge von Verdünnung der Follikelwände bis zu ganz kleinen Resten von Zwischenwänden. Hingegen sind auch hier größere Bläschen, in denen das Epithel ziemlich hochzylindrisch ist und wo dann auch die Zellen an den Resten der Zwischenwände höher bis zylindrisch sind.

Auch hier enthält weitaus die Mehrzahl der Bläschen eosin färbbaren Inhalt. Auch hier sind sozusagen in jedem Läppchen einige, in vielen Läppchen die Mehrzahl der Bläschen mit unregelmäßig mehrschichtigem Epithelbelag und im Bläscheninhalt schwimmenden Zellen, um die herum eine farblose Zone im Bläscheninhalt sich findet.

Das Epithel verhält sich genau wie in Fall 117. Vorzüglich in der Umgebung der Bläschen mit unregelmäßiger Zellwucherung finden sich im Stroma und intralobulär etwas unregelmäßige und auch schöne runde große Lymphozytenherde, zum Teil mit Keimzentren.

122. Herr Poli. . . . . Leichte diffuse Hypertrophie. Ein Seitenlappen 7 auf  $3\frac{1}{2}$  auf  $1\frac{1}{2}$  cm. Gewicht desselben 27 g.

Die Konsistenz ziemlich derb, wenig elastisch. Oberfläche ganz kleinlappig. Die Schnittfläche hell graubräunlich bis graurötlich. Transparenz gut. Von der Schnittfläche ist eine mittlere

Quantität eines deutlich, aber nicht sehr klebrigen, beim Eintrocknen einen dünnen glänzenden Belag bildenden Sekretes abstreifen.

Alle Schnitte zeigen regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen etwas vergrößert. Das Stroma nicht vermehrt. Weit aus die Mehrzahl der Läppchen besteht aus ganz dicht beieinanderliegenden rundlichen oder ovalen Bläschen, die alle ziemlich gleich groß, etwas über mittlerer Größe sind. Nur in einzelnen Läppchen sind vorwiegend kleine Bläschen vorhanden.

Die mittelgroßen Bläschen sind fast überall mit ziemlich stark färbbarem Inhalt angefüllt. Dieser zeigt mäßige Randvakuolisierung. Das Epithel ist hier fast überall regelmäßig einschichtig, groß, kubisch, selten höher, aber auch fast nirgends abgeplattet. Die Kerne sind klein, rund, ziemlich dicht beieinander liegend, ziemlich chromatinhaltig. In einigen Läppchen sind Gruppen von kleinen Bläschen fast ganz ohne färbbaren Inhalt. In der Mehrzahl dieser Bläschen ist das Lumen von Zellen angefüllt, seltener ist ein schöner regelmäßiger Zylinderzellbelag vorhanden. Die Kerne, hier etwas verschieden, verhalten sich wie in den Partien mit Desquamation in den übrigen Präparaten dieser Gruppe.

Im Stroma mehrere rundliche Lymphozytenherde, keine Lymphfollikel mit Keimzentren.

123. Fr. Re.. Geringe diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Geringe vaskuläre Symptome.

Schnittfläche regelmäßig gebaut, aber mit einigen kleinen, scharf begrenzten Knoten, mit ziemlich dicker bindegewebiger Kapsel, von Durchmessern von 4 bis 5 mm. Die Knoten sowie das diffuse Gewebe sind gleich gebaut wie die entsprechenden Partien im Präparat von Fall 117, nur sind die Veränderungen hier viel weniger stark ausgesprochen. Die Zellen sind im ganzen kleiner, weit aus die Mehrzahl ist kubisch, in allen Dimensionen etwas vergrößert gegenüber der Norm, die Kerne mittelgroß, mäßig chromatinhaltig, zum kleineren Teil klein, rund, stark chromatinhaltig.

In weit aus der Mehrzahl der Bläschen ist das Epithel unregelmäßig angeordnet, ein- bis dreischichtig, mit mehr oder weniger zahlreichen ins Lumen desquamierten Zellen.

Weit aus die Mehrzahl der Bläschen ist mit ziemlich kompaktem, dunkel gefärbtem Inhalt gefüllt, der am Rande starke Vakuolisierung zeigt.

Ein Teil der Läppchen ist deutlich verkleinert, Bläschen und Epithel verhalten sich wie in den nicht verkleinerten Läppchen. In den peripherischen Teilen dieser Läppchen sind zahlreiche unregelmäßige Herde von Lymphozyten gelegen. Hier ist, im Gegensatz zu den meisten übrigen Präparaten, ein deutliches Einwandern der Lymphozyten ins Bläschengewebe zu konstatieren. Das Bindegewebe um diese Läppchen ist etwas verbreitert und zum Teil hyalin degeneriert. Auch in der Kapsel der Knoten sowie im Knotengewebe finden sich ziemlich zahlreiche Herde von Lymphozyten.

Der Bläscheninhalt verhält sich wie in Fall 117.

124. Fr. Lam... Geringe diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Deutliche vaskuläre Symptome. Es steht die ganze Drüse zur Untersuchung zur Verfügung. Gewicht derselben 65 g. Alle Teile zeigen genau dieselben Veränderungen. Überall ganz regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Bilder entsprechen alle genau denen von Fall 122, nur daß die Zellen durchschnittlich größer, vielfach zylindrisch sind.

#### Gruppe IV.

In diese Gruppe gehört eine relativ kleine Anzahl von Fällen.

Die Schilddrüse ist hier, im Gegensatz zu denjenigen der andern Gruppen, nur wenig vergrößert. Die Dimensionen eines Seitenlappens übersteigen 7 auf  $3\frac{1}{2}$  auf 2 cm nicht, der linke Seitenlappen ist fast in allen Fällen noch etwas kleiner nach klinischem Maße. Das Gewicht der exzidierten Lappen variiert zwischen 30 bis 40 g. Die Oberfläche ist grobkörnig, d. h. sie besteht aus kleinen Lappen,

welche aber deutlich prominieren. Die Konsistenz ist eine derbe bis sehr derbe, klinisch etwas elastischer. Klinisch sind meist, aber nicht immer, deutliche vasculäre Symptome an der Drüse vorhanden.

Die Schnittfläche zeigt eine sehr regelmäßige und deutliche feine Läppcheneinteilung. Die Farbe ist ziemlich dunkel bräunlichrot bis gelbbraun. Die Transparenz des Gewebes ist eine ziemlich gute. Von der Schnittfläche ist wenig klebrige Flüssigkeit in geringer Quantität abzustreifen.

Die Läppchen sind von normaler Größe, ziemlich gut voneinander abgegrenzt. Überall finden sich auch einige vergrößerte Läppchen, nur ausnahmsweise wenige verkleinerte Läppchen, von breitem Stroma umgeben. Das Stroma ist im übrigen nicht vermehrt. Vielfach sind, namentlich im intralobulären Stroma, die Kapillaren stark gefüllt, jedoch ist daneben stets etwas Stroma vorhanden, dasselbe ist jedoch nicht sehr kernreich.

**Bläschen und Epithel.** Die Größe der Bläschen ist einer der Hauptpunkte, welcher die Strumen von denjenigen der andern Gruppen unterscheidet. Es findet sich nämlich hier überall eine große Zahl kleiner und sehr kleiner Bläschen von rundlicher und ovaler Form, mit einem Durchmesser von 100 bis 250  $\mu$ . Daneben finden sich eine ziemlich große Zahl mittelgroßer Bläschen von etwas unregelmäßiger ovaler oder rundlicher Form, endlich meist auch wenige größere Bläschen. In den letzteren, welche meist auch von rundlicher oder ovaler Form sind, findet man, aber *sehr* selten, falsche Papillen, Reste der geplatzten Zwischenwand zweier Follikel. Nur ganz vereinzelt finden wir hier etwas abgeplatteten Epithelbelag, jedoch ist derselbe nie ganz regelmäßig an der ganzen Zirkumferenz des Bläschens. Ein Teil der mittelgroßen und kleinen Bläschen, aber stets die Minderzahl, zeigt einen Epithelbelag von kubischen Zellen. Dieselben sind aber meist groß, d. h. in der Höhen- und Breitendimension vermehrt. Das Protoplasma um den Kern überall gleichmäßig gut sichtbar, gleichmäßig gut färbbar. Die Kerne sind von mittlerer Größe oder etwas kleiner, bläschenförmig, wenig oder stärker chromatinreich.

Im übrigen ist der Epithelbelag ein niedrig- bis höherzylindrischer. Die Zellen breit, das Protoplasma wenig gefärbt gegenüber dem ziemlich stark gefärbten Bläscheninhalt, meist homogen, seltener fein gekörnt. Die Kerne rund, mittel- bis ziemlich groß, mäßig chromatinreich. Selten und vorzugsweise in den subkapsulären Partien finden sich einzelne unregelmäßig geformte Bläschen, deren Epithelbelag hochzylindrisch und etwas gefältelt ist. Diese Bläschen sind meist kolloidfrei. Es ist aber besonders zu erwähnen, daß in keinem einzigen Falle diese Bläschen vollständig fehlten. Bei einigen Fällen sind diese Bläschengruppen etwas häufiger zu finden, jedoch ist dann der Epithelbelag fast nie mehr ganz regelmäßig. Und dies ist auch der Fall in den übrigen Partien, in den übrigen Bläschen. Überall in der Drüse finden wir entweder mehr *herdförmig* oder *häufiger mehr diffus* auf die Läppchen verteilt Bläschen, kleine, mittelgroße und größere, mit ganz oder teilweise unregelmäßigem Epithelbelag, und zwar in der Form, daß ein Teil der großen kubischen oder zylindrischen Zellen sich

vermehrt, eine mehrschichtige Lage bildet und hier teilweise desquamiert. Die Zellen sind gut erhalten, ziemlich groß, oft polyedrisch. Häufiger lösen sich die gewucherten Zellen in Gruppen vom Wandbelag ab, und zwar so, daß ein einschichtiger Wandbelag bestehen bleibt, dessen Zellen zwar oft etwas unregelmäßig geformt sind und gegen den Bläscheninhalt zu mehrere desquamierte Zellen unregelmäßig liegen. Viel seltener als in den Fällen der Gruppen II und III schwimmen die desquamierten Zellen frei im Bläscheninhalt. Demgemäß ist hier auch die Aufhellung des Bläscheninhalts eine mehr peripherische, umschriebene. Auffällig, im Gegensatz zu den Strumen der Gruppen II und III, ist hier, daß fast alle desquamierten und gewucherten Zellen ziemlich gleich sich verhalten und daß relativ selten, meist nur da, wo höhere Zellen vorhanden sind, sich die dort viel häufigeren kleineren desquamierten Zellen mit kleinem chromatinreichen Kern finden.

**Bläscheninhalt:** Der zweite Hauptunterschied, den diese Strumen gegenüber den andern darbieten, ist in dem Bläscheninhalt gegeben. Es findet sich nämlich hier in der Mehrzahl aller Bläschen dunkel gefärbter Bläscheninhalt. Derselbe zeigt in den Randpartien starke Vakuolisierung. Viel seltener ist auch, wo viel desquamierte Zellen sich finden, eine diffuse Aufhellung des Bläscheninhalts ohne Gerinnungserscheinungen. Nur in relativ wenigen Bläschen und ziemlich selten in Bläschengruppen oder der Mehrzahl der Bläschen eines Läppchens ist kein dunkel gefärbter Inhalt vorhanden. Solche Bläschen, welche auch etwas unregelmäßig sind, kommen subkapsulär vor, wie schon erwähnt. Im übrigen sind nur die Bläschen oder Bläschengruppen ohne dunkel gefärbten Inhalt, in denen starke unregelmäßige Zellwucherung und namentlich ausgedehnte Desquamation der gewucherten Zellen stattgefunden hat. Jedoch ist hier, im Gegensatz zu den Strumen der Gruppen II und III, zwischen den im Lumen schwimmenden Zellen noch scholliger, gefärbter Inhalt vorhanden.

Das **Stroma** bietet an und für sich keine Besonderheiten dar, es ist in den Fällen, wo Knotenbildungen sich finden, um diese etwas vermehrt, ferner finden sich in einem Falle stellenweise einige verkleinerte Läppchen, wie in den Gruppen II und III, um welche das Bindegewebe relativ vermehrt, aber nicht besonders kernreich ist.

**Lymphoides Gewebe.** Besonders zu erwähnen ist in den Präparaten dieser Gruppe, daß bei allen in jedem Schnitt und oft in jedem Schnitt sehr reichlich unregelmäßige und runde Lymphozytenherde von verschiedener Größe gefunden wurden. Hier ist auch mehrmals das Einwandern von Lymphozyten aus den Herden ins Bläschengewebe gefunden worden, allerdings sei besonders bemerkt, daß hier auch in mehreren Präparaten gelapptkernige Leukozyten zum Teil ins Bläschengewebe eingewandert gefunden werden.

Der **Jodgehalt** der Drüsen dieser Gruppe bietet nun im Gegenteil zu denen der bisher beschriebenen einen sehr auffälligen Unterschied. Wir haben bisher nur in den Gruppen I c und III c häufig, in den übrigen nur ganz ausnahmsweise sehr hohen absoluten Jodgehalt gefunden. Hier haben alle untersuchten Drüsen einen ganz abnorm hohen Jodgehalt dargeboten. Während nun aber die

Drüsen mit sehr hohem Jodgehalt, in den bisher beschriebenen Gruppen, ziemlich oder sehr große Drüsen waren, haben wir es hier mit Drüsen zu tun, die die Norm an Größe wenig oder kaum überschreiten. Es ist also hier der absolute Jodgehalt sehr stark vermehrt, der relative aber noch viel bedeutender, so daß wir sogar für 1 g frische Drüse mehr als  $1\frac{1}{2}$  mg Jod fanden, während die Norm 0,2 bis 0,3 mg ist.

Am nächsten den Präparaten dieser Gruppe steht dasjenige von Fall 11 in Gruppe I c, das dort insofern eine Ausnahme bildet, als die Drüse nur geringe Vergrößerung zeigte, allerdings haben wir dort eine recht bedeutende Zellvergrößerung und Zellwucherung.

In den Präparaten dieser Gruppe fällt es, neben der unbedeutenden Vergrößerung der Schilddrüse, auf, daß der histologische Befund, gegenüber den andern Gruppen, ein sehr geringer ist. Wir haben hier Bilder, die ganz denjenigen entsprechen, die wir bei sogenannten normalen, post mortem gewonnenen Schilddrüsen finden. Wenn auch im großen ganzen die Epithelzellen groß sind, wenn auch sichere Wucherung von Zellen in Form von umschriebener üppiger Zylinderzellwucherung und unregelmäßiger polymorpher Zellwucherung mit Desquamation in jedem Schnitt, wenigstens stellenweise, vorhanden ist, so steht sie doch in keinem Verhältnis zu derjenigen in den bisher beschriebenen Gruppen und wird in dieser Ausdehnung, wie die neueren Arbeiten von *I s e n s c h m i d* und *S a n d e r s o n* nachweisen, auch ausnahmsweise in sogenannten normalen, post mortem gewonnenen Drüsen gefunden. Sie stammen von Individuen, bei denen allerdings nicht auf *B a s e d o w*-Symptome untersucht worden war. Wir können also hierin zunächst kein Charakteristikum erkennen. Etwas Besonderes stellen die hier sehr ausgedehnten Lymphozytenhaufen und ihre vielfache Anordnung zu Lymphfollikeln dar. Hierüber siehe unten.

Der Bläscheninhalt in den Drüsen dieser Gruppe bietet histologisch auch keine durchschlagenden Besonderheiten dar. Wenn wir aber den Jodgehalt der Drüsen zugleich in Betracht ziehen, so finden wir hier ein ganz besonderes Verhalten. Wir haben oben erwähnt, daß in histologisch normalen Drüsen ein so hoher absoluter Jodgehalt nie gefunden wird, noch viel weniger ein so hoher relativer. In Kolloidstrumen konnten wir, allerdings sehr selten, annähernd gleiche Jodmengen finden. Meist bleibt aber der relative Jodgehalt, angesichts der meist bedeutenden Größe der diffusen Kolloidstrumen, doch beträchtlich hinter dem dieser *B a s e d o w*-Drüsen zurück. Was aber wichtig ist, ist der Vergleich des histologischen Verhaltens der Kolloidstrumen mit sehr hohem Jodgehalt und der *B a s e d o w*-Drüsen. In Kolloidstrumen ist der Bläscheninhalt in weitaus der Mehrzahl der Bläschen viel kompakter, füllt das Lumen ganz aus, zeigt höchstens konzentrische Retraktion, öfters Schichtung. Der Zellbelag ist in der Mehrzahl der Bläschen niedrig oder abgeplattet. Die Bläschen sind durchschnittlich größer. Wer zahlreiche Präparate solcher Strumen unter der gleichen Behandlung gesehen hat, dem fällt dieser Unterschied, wie wir ihn auch in den Gruppen I c und III c beschrieben haben, sofort in die Augen. Wir konstatieren bei den *B a s e d o w*-Drüsen, im Gegensatz zu diesen gewöhnlichen Kolloidstrumen, eine stete deut-

liche, oft sehr starke Verflüssigung des zentral noch sehr kompakten und offenbar vor der *Baselow*-Erkrankung (die Krankheit dauerte bei allen Fällen dieser Gruppe nur sehr kurze Zeit) ganz kompakten und konzentrierten Bläscheninhalts.

### Gruppe V.

125. Fr. Bl. . . Mäßige diffuse Hypertrophie der Thyreidea. Regelmäßige Läppchenzeichnung. Durchmesser der Läppchen  $\frac{1}{2}$  bis 1 mm. Die Primär- und Sekundärläppchen sind in ganzer Zirkumferenz von bindegewebigen Septen umgeben. Das Bindegewebe mäßig kernreich. Der mikroskopische Bau verhält sich dem von Fall 128 ganz gleich.

In der schmalen Randzone mit etwas komprimierten Läppchen findet sich noch seltener eosin färbbarer Bläscheninhalt als bei Fall 128, auch im Innern ist der histologische Bau ganz gleich, nur finden sich hier noch mehr atrophische Läppchen. Lymphfollikelähnliche Bildungen in ziemlicher Zahl wie bei Fall 128 angeordnet.

126. Fr. Kr. . . . Etwas über mittelgroße, ganz diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse, mit starken vaskulären Symptomen. Die linke exzidierte Drüsenhälfte liegt zur Untersuchung vor. Sie hat seichtlappige Oberfläche, sehr derbe Konsistenz. Die Schnittfläche graubräunlich, wenig transparent; von derselben ist wenig dünnflüssiger Saft abzustreifen. Die Schnittfläche zeigt überall das gleiche Bild, regelmäßige Läppcheneinteilung, ein Teil der Läppchen ist verkleinert, sie sind von breiten Bindegewebssepten umgeben, sie zeigen denselben Bau wie die verkleinerten Läppchen in Fall 128. Im übrigen ist das mikroskopische Bild ziemlich gleich demjenigen von Fall 130. Alle Läppchen setzen sich aus mittelgroßen, selten etwas größeren und namentlich kleinen Bläschen zusammen. Nur selten ist färbbarer Bläscheninhalt vorhanden, meist ist derselbe farblos. Alle größeren, die meisten mittelgroßen und einige kleine Bläschen zeigen regelmäßigen einschichtigen Epithelbelag von hohen Zylinderzellen, in den größeren Bläschen sind schöne, aber nicht verzweigte Papillen vorhanden, wo gefärbter Bläscheninhalt vorhanden ist, zeigt er sehr starke Vakuolisierung oder ist nur zentral schollig, meist hämatoxylin gefärbt. Die Zellwucherung ist aber nicht eine so üppige wie in den Fällen der Gruppen I und III. Das Protoplasma der Zellen ist meist homogen, gleichmäßig eosin gefärbt, selten gekörnt. Die Kerne basal, mittelgroß, ziemlich chromatinreich. Die Mehrzahl der kleinen Bläschen und einige mittelgroße haben unregelmäßig mehrschichtiges Epithel von kubischen, polyedrischen oder rundlichen Zellen, die gegen das Zentrum des Bläschenlumens zu locker im meist farblosen Bläscheninhalt schwimmen. Das Protoplasma ist leicht eosin gefärbt, fast überall ganz fein gekörnt. Die Kerne sind fast alle gleich groß, etwas über mittelgroß, rund, bläschenförmig, hell mit feinem Chromatinnetz und meist einem zentralen Kernkörperchen. Auffällig ist, daß hier keine kleinen Zellen mit kleinem, rundem, stark gefärbtem Kern sich finden. Nur in den verkleinerten Läppchen, in denen die Bläschenstruktur nicht überall erhalten ist, sind solche vorhanden, und zwar hier in großer Anzahl, man hat aber hier alle Übergangsstufen von den eben beschriebenen Zellen zu den ganz kleinen, als Lymphozyten imponierenden Zellen.

Namentlich im interlobulären Stroma finden sich ziemlich zahlreiche Herde von Lymphozyten und schöne, zum Teil große Lymphfollikel mit Keimzentren.

127. Fr. Le. . . . . Geringe diffuse Hypertrophie der Schilddrüse. Sehr feste Konsistenz. Seicht- und kleinlappige Oberfläche. Überall gleichmäßige Läppchenzeichnung.

Stroma teilweise vermehrt, auch intralobulär. In einigen verbreiterten Septen perivaskuläre Infiltration von gelapptkernigen Leukozyten. Die Läppchen setzen sich zusammen aus in der Mehrzahl kleinen bis mittelgroßen Bläschen, hingegen finden sich in der Mehrzahl der Läppchen auch einige etwas größere Bläschen.

Das Epithel ist überall regelmäßig einschichtig kubisch bis zylindrisch. Die Zellen sind in allen Dimensionen sehr groß, gut erhalten, gut abgegrenzt. Die Kerne überall mittelgroß, rund, bläschenförmig, gut erhalten.

In den etwas größeren Bläschen sind zahlreiche Papillen, hier sind die Zellen etwas hochzylindrisch.

In weitaus der Mehrzahl der Bläschen findet sich eosinfärbarer Inhalt mit sehr starker Randvakuolisierung, oft nur zentral solcher Inhalt vorhanden.

Im Stroma und intralobulär viele rundliche Herde von Lymphozyten und mehrere Lymphfollikel mit Keimzentren.

128. Hr. Po. . . . . Ziemlich große diffuse Hypertrophie der Thyreoidea mit ziemlich starken vaskulären Erscheinungen. Lappige Oberfläche, ziemlich derbe Konsistenz. Alle Teile der Drüse zeigen den gleichen Bau. Schöne Läppchenzeichnung überall. Die Läppchen stellenweise etwas verkleinert. Das Stroma ist vermehrt. Die Primärläppchen sind teilweise, die Sekundärläppchen alle von Stroma umgeben.

Die Läppchen sind zum größten Teil ganz gleichmäßig zusammengesetzt aus kleinen und mittelgroßen Bläschen von ziemlich gleichmäßiger regelmäßiger, rundlicher oder ovaler Form. Nur in einer ganz schmalen Zone unter der Kapsel finden sich Bläschen mit regelmäßig ganz gut erhaltenem einschichtigen Zellbelag. Hier sind auch einige wenige, etwas größere Bläschen von unregelmäßiger Form. Das Epithel ist hier zylindrisch, vielfach hochzylindrisch. Nur selten findet sich gut eosingefärbter Bläscheninhalt mit sehr starker Randvakuolisierung. Oft kein gefärbter Bläscheninhalt, aber ein unregelmäßiges Fasernetz im Lumen sichtbar.

Im übrigen ist das Epithel fast überall unregelmäßig. Die Zellen von verschiedener Form, niedrig oder hochzylindrisch, meist von unregelmäßiger Form, mit ganz feinkörnigem Protoplasma. Die Kerne in der Mehrzahl klein, rund, sehr chromatinreich, hie und da sehr groß, bläschenförmig, hell. Öfters ist das Epithel mehrschichtig, meist sind die Zellen unregelmäßig locker im Lumen gelegen, von unregelmäßiger Form, polyedrisch. Färbarer Bläscheninhalt ist hier sozusagen nirgends vorhanden.

In relativ zahlreichen Läppchen ist die Struktur nicht mehr gut erhalten. Die Grenzen der Bläschen nicht deutlich zu erkennen, die Zellen schlecht erhalten, vielfach keine Zellgrenzen sichtbar. Zahlreiche kleine runde chromatinreiche Kerne liegen unregelmäßig zwischen hellem, feinkörnigem Protoplasma. Die Kerne sind schwer von Lymphozytenkernen zu unterscheiden. Häufig finden sich unregelmäßige Kerne.

Im Stroma und intralobulär ziemlich zahlreiche schön, rundliche Herde von Lymphozyten. Diese Herde finden sich nicht in den oben beschriebenen atrophischen Läppchen. Hier ist auch keine perivaskuläre Infiltration sichtbar, so daß die kleinen Kerne keineswegs etwa als Lymphozyten aufzufassen sind und etwa ein entzündlicher Vorgang vorläge. Die rundlichen, lymphfollikelähnlichen Herde sind ziemlich gut abgegrenzt, nirgends ist ein Übergang in das Bläschengewebe der desquamierten Partien zu sehen.

129. Fr. V. . . . . Große diffuse Schilddrüsenhypertrophie. Deutliche vaskuläre Symptome. Lappige Oberfläche. Konsistenz etwas wechselnd, teilweise derb. Von der Schnittfläche teilweise etwas dickflüssigeres, teilweise dünnes, aber im ganzen nicht viel Sekret abzustreifen.

Läppchenzeichnung normal. Läppchen zum Teil etwas vergrößert. Das Stroma ist stellenweise etwas vermehrt. Sehr auffällig ist, daß die Läppchen fast alle aus kleinen, höchstens mittelgroßen Bläschen bestehen. Im übrigen, mit Ausnahme der Größe, verhalten sich die Bläschen in den verschiedenen Läppchen oder Läppchengruppen verschieden. Am seltensten finden wir leicht unregelmäßige Bläschen mit hohem Zylinderepithel. Diese enthalten wenig eosinfärbaren Inhalt oder solchen mit sehr starker Randvakuolisierung. Häufiger finden sich Läppchen und Läppchengruppen mit kleinen bis mittelgroßen Bläschen, mit gut eosinfärbarem Inhalt gefüllt, wie in normalen Drüsen. Nur sind die Zellen überall groß, kubisch oder niedrigzylindrisch, regelmäßig einschichtig, mit großen bläschenförmigen Kernen, und finden sich relativ häufig leistenförmige Vorsprünge ins Lumen, mit denselben Epithelzellen besetzt.

Weitaus am häufigsten sind die kleinen Bläschen in Läppchen und Läppchengruppen mit unregelmäßigem Zellbelag, zahlreiche desquamierte Epithelzellen unregelmäßig im Lumen, kein oder nur wenig eosingefärbter Inhalt im Lumen. Die Zellen von unregelmäßiger Form, die Kerne von verschiedener Größe.

Im Stroma und auch teilweise intralobulär zahlreiche Lymphozytenansammlungen, zum

großen Teil schön rundlich. In den Gefäßen in der Nachbarschaft dieser Lymphfollikel ist die Intima verdickt.

130. Frau Tr. . . . . Große diffuse Hypertrophie der Schilddrüse, ein Seitenlappen 10 auf  $6\frac{1}{2}$  auf 4 cm messend. Oberfläche lappig, Konsistenz oberflächlich elastisch, in der Tiefe ziemlich derb. Starke vaskuläre Symptome.

Überall regelmäßige Läppchenzeichnung, die Läppchen zum Teil vergrößert. Die Abgrenzung der Läppchen ist eine vollständigere als normal, die Septa leicht verbreitert.

Die Läppchen sind auffallend gleichmäßig und regelmäßig zusammengesetzt aus fast ausschließlich kleinen Bläschen von rundlicher und etwas länglicher Form.

Relativ selten sind die Läppchen, in denen die Mehrzahl der kleinen Bläschen mit färbbarem Inhalt gefüllt sind, der aber starke Randvakuolisierung zeigt. Die Zellen sind hier nicht ganz gleichmäßig, wir finden Zylinderzellen und auch große kubische Zellen. Häufig finden sich auch hier ins Bläschenlumen desquamierte Zellen.

Viel zahlreicher sind die Läppchen, in denen keine oder nur wenige Bläschen eosinfärbbaren Inhalt enthalten. Die Zellen sind hier entweder hochzylindrisch, regelmäßig oder viel häufiger von unregelmäßiger Form, mehrschichtig, in großer Zahl im Bläschenlumen desquamiert. Im Stroma und intralobulär zahlreiche runde Herde von Lymphozyten, zum Teil mit schönen Keimzentren.

131. Fr. v. Wi. . . . . Große diffuse Hypertrophie der Schilddrüse, beiderseits starke vaskuläre Symptome. Oberfläche grobkörnig, Konsistenz derb.

Regelmäßige Läppchenzeichnung. Läppchen eher klein. Das Stroma stellenweise deutlich vermehrt.

Alle Läppchen bestehen gleichmäßig aus meist kleinen, selten mittelgroßen Bläschen. Nur in einigen Läppchen sind die Bläschen in der Mehrzahl mit färbbarem Inhalt gefüllt, in der Mehrzahl der Läppchen ist die Mehrzahl der Bläschen ohne färbbaren Inhalt oder finden sich nur im Zentrum des Lumens Reste von färbbarem Inhalt. Nirgends findet sich dunkel färbbarer Inhalt.

Das Epithel der Bläschen, in denen der Inhalt diffus, aber wenig eosinfärbbar ist, ist überall einschichtig, regelmäßig niedrig bis kubisch. In den Bläschen ohne färbbaren Inhalt ist das Epithel kubisch bis zylindrisch, aber meist unregelmäßig mehrschichtig. Die Zellen von mittlerer Größe, nirgends sehr hohes Zylinderepithel, vielfach ins Lumen desquamierte Zellen; diese von mittlerer Größe, mit ziemlich großem, rundem, bläschenförmigem Kern. In einzelnen stark verkleinerten Läppchen ist die Bläschenzeichnung undeutlich. Die Zellen zeigen Zeichen beginnender Atrophie.

Im Stroma und stellenweise im intralobulären Gewebe rundliche Lymphozytenherde, aber ohne schöne Keimzentren.

132. Fr. Ma. . . . . Ziemlich große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse, von groblappiger Oberfläche, ziemlich fester Konsistenz.

Schnittfläche zeigt regelmäßige Läppchenzeichnung, fast alle Läppchen vergrößert. Transparenz gut.

Das Stroma nicht vermehrt. Die Läppchen bestehen alle aus kleinen und mittelgroßen Bläschen. Ihre Form ist in der großen Mehrzahl rundlich oder oval. Jedoch finden sich so zu sagen in jedem Läppchen eine größere oder kleinere Anzahl von Bläschen von unregelmäßiger Form, mit verästelttem, oft sternförmigem Lumen mit Papillen.

Nur in ganz wenigen der runden oder ovalen Bläschen ist das Epithel niedrig, etwas abgeplattet. In allen übrigen solchen Bläschen ist ziemlich großes kubisches bis niedrigzylindrisches Epithel vorhanden. Die Zellen gut abgegrenzt, regelmäßig. Die Kerne rund, bläschenförmig, dicht beieinander, gut erhalten. Diese Bläschen sind fast alle mit eosinfärbbarem Inhalt gefüllt, hier und da ist der Inhalt leicht bläulich gefärbt, in den Bläschen mit abgeplattetem und ausschließlich kubischem Epithel ist keine oder nur geringe Randvakuolisierung des Inhalts vorhanden. In den Bläschen mit Zylinderepithel ist sie dagegen stark.

Die Komplexe von kleinen und größeren unregelmäßigen Bläschen zeigen ein einschichtiges, ziemlich regelmäßiges hohes Zylinderepithel mit großen, bläschenförmigen Kernen. Diese Bläschen enthalten in weitaus der Mehrzahl keinen färbbaren Inhalt.

Ganz selten findet sich unregelmäßiger Epithelbelag und ins Lumen desquamierter Zellen. An einigen Stellen findet sich in der Nachbarschaft der Septen eine geringe Infiltration mit mehrkernigen Leukozyten. Ganz wenige und kleine rundliche Herde von Lymphozyten.

In den Lymphspalten findet sich stellenweise eosin gefärbte Masse, ähnlich dem Bläscheninhalt.

133. Fr. Kal. . . . . Große diffuse Vergrößerung der ganzen Schilddrüse, mit starken vaskulären Symptomen. Die exzidierte rechte Strumahälfte, die zur Untersuchung vorliegt, mißt  $8\frac{1}{2}$  auf  $4-4\frac{1}{2}$  auf  $3-4$  cm. Sie wiegt 60 g. Sie hat ziemlich großlappige Oberfläche, mit einigen tiefen Furchen. Die Konsistenz ist derb. Die frische Schnittfläche hat graubräunliche Farbe. Es ist eine mäßige Menge nicht klebrigen Sekretes abzustreifen. Die Schnittfläche zeigt überall regelmäßige Läppchenzeichnung. Vielfach sind makroskopisch breite Septa mit weiten Gefäßen sichtbar.

Alle Schnitte zeigen regelmäßigen Läppchenbau. Die Läppchen sind zum größten Teil verkleinert, fast überall ganz von Stroma umgeben. Das Stroma nicht kernreich. Nur ganz wenige Läppchen zeigen undeutliche Bläschenstruktur und denselben Bau wie die atrophischen Läppchen von Fall 128. Die andern Läppchen sind zusammengesetzt aus fast ausschließlich kleinen Bläschen, in jedem Läppchen jedoch auch einige wenige mittelgroße bis größere, meist etwas unregelmäßige Bläschen. Ein Teil dieser Bläschen enthält eosin gefärbten Inhalt mit starker Randvakuolisierung. Diese Bläschen enthalten zum Teil, aber nirgends regelmäßig, an der ganzen Peripherie einschichtiges Zylinderepithel, hohe Zellen mit feingekörntem Protoplasma und basalen ovalen chromatinreichen mittelgroßen Kernen. Sonst ist überall, namentlich sozusagen in allen kleinen Bläschen, unregelmäßig mehrschichtiges Epithel von meist polyedrischer Form vorhanden, und zwar von verschiedener Größe, und alle Übergänge von mittelgroßen Zellen mit mittelgroßem bläschenförmigen hellen Kern bis zu kleinen, mit kleinem, rundem, stark gefärbtem Kern. Im Lumen zahlreiche desquamierter Zellen von gleicher Beschaffenheit. Im ganzen sind die größeren Zellen aber doch überwiegend über die kleineren.

Nirgends im Stroma oder intralobulär haben wir Lymphozyteninfiltration oder Bildung von Lymphfollikeln gefunden.

134. Frau Ku. . . . . Geringe diffuse Hypertrophie. Ein Seitenlappen  $6$  auf  $3\frac{1}{2}$  auf  $1\frac{1}{2}$  cm. Vaskuläre Symptome vorhanden. Kleinlappige Oberfläche. Konsistenz derb, wenig elastisch.

Schnittfläche stellenweise graugelb, stellenweise bräunlichrot. Transparenz ziemlich gut. Von der Schnittfläche sehr wenig etwas klebriges Sekret abzustreifen. Deutlicher Läppchenbau. Einige Läppchen und Läppchengruppen durch ziemlich breite bindegewebige Septa getrennt. Bindegewebe nicht besonders zellreich. Diese Läppchen zum Teil verkleinert.

Die Läppchen bestehen fast ausschließlich aus kleinen Bläschen, nur hier und da mittelgroße und etwas größere Bläschen. Die Mehrzahl der Bläschen zeigt färbbaren Inhalt mit nicht starker Randvakuolisierung. Das Epithel dieser Bläschen regelmäßig einschichtig, nur hier und da abgeplattet, meist kubisch, niedrig- bis hochzylindrisch, keine Papillen, keine sehr großen Epithelzellen. In einer Anzahl von Läppchen ist das Epithel der Bläschen nur teilweise einschichtig, zum Teil mehrschichtig, unregelmäßig, mit in das Lumen desquamierter Zellen. Diese Zellen meist zylindrisch bis hochzylindrisch, in diesen Bläschen kein färbbarer Inhalt.

In den verkleinerten, mit Bindegewebe allseitig umgebenen Läppchen die Bläschenzeichnung oft undeutlich, die Zellen von unregelmäßiger Form, atrophisch.

Nur spärliche kleine Herde von Lymphozyten im Stroma, keine schönen Lymphfollikel.

### Gruppe V.

In diese Gruppe haben wir einige wenige Fälle zusammengefaßt, die zwar histologisch nicht ganz gleich sind, aber doch Besonderheiten darbieten, die ihnen eigentümlich sind. Sie gehören klinisch auch zusammen, und ist deshalb eine gesonderte Besprechung angezeigt. Es sind Fälle von sehr langer Dauer

der Krankheit. Dies ist ja bekanntermaßen eine Seltenheit, falls die Krankheit sehr stark ausgesprochen und nicht Schwankungen unterworfen ist. Wir haben in den übrigen Gruppen einige Drüsen von Patienten beschrieben, bei denen die Krankheit lange gedauert hat, entweder in nicht sehr hohem Grade oder ganz langsam, stetig zunehmend. Hier bot die histologisch-chemische Untersuchung keine Besonderheiten dar, d. h. die Veränderungen wurden proportional dem Grade der Krankheit gefunden. Ist die Krankheit rasch zunehmend oder hochgradig geworden und bietet keine wesentlichen Schwankungen dar, so führt sie bald zum Tode und geht nur ausnahmsweise in relative Heilung über. In der folgenden Gruppe VI haben wir diese letzteren Fälle mit ihren histologischen Eigentümlichkeiten zusammengestellt. Hier in der Gruppe V befinden sich diejenigen Fälle, die man eigentlich als Rezidive aufzufassen hat, d. h. bei denen kürzere oder namentlich auch längere Perioden vorangegangen sind, während denen eine bedeutende Besserung oder Heilung vorhanden war. Die Fälle lassen sich also nur in dieser Richtung vergleichen. Die Rezidive sind natürlich verschieden stark und deshalb schon die charakteristischen histologischen Veränderungen in verschiedenem Grade vorhanden. Die von diesen verschiedenen besonderen Veränderungen wären also aufzufassen als charakteristisch für die protrahierte Dauer bzw. vielmehr für die vorübergehende Besserung oder Heilung. Die Größe der Thyreoidea ist in den Fällen dieser Gruppe ungleich, wir haben aber in der Mehrzahl sehr große Drüsen, die zu den großen der überhaupt bei Basedow gefundenen zählen, in der Minderzahl geringe Hypertrophien gefunden. Alles sind ganz diffus vergrößerte Thyreoideen. Die Oberfläche lappig. Je nach der Stärke des Rezidivs die Vaskularisation verschieden. Im großen ganzen ist die Größe der Venen bei diesen Strumen besonders aufgefallen. Die Konsistenz des Gewebes meist derb, die Elastizität geringer als bei den übrigen Basedow-Drüsen. Die Farbe der Schnittfläche sowie die Quantität und physikalische Beschaffenheit des abzustreifenden Sekrets wechselt etwas, gemäß dem verschiedenen Grade der Rezidive der Krankheit. Überall ist eine ziemlich regelmäßige Läppchenzeichnung auf den Schnitten zu konstatieren. Das Stroma ist in der Mehrzahl der Fälle, jedoch auch nicht in allen, relativ oder absolut vermehrt. Wir finden sowohl die Primär- als auch die Sekundärläppchen vielfach, in einigen Fällen überall von bindegewebigen Septen umgeben. In diesen Septen finden wir hier und da perivaskuläre Infiltration mit gelapptkernigen Leukozyten. Hier ist das Bindegewebe etwas kernreicher, was sonst nicht der Fall ist. Vielfach finden wir nur einzelne Läppchen oder häufiger Läppchengruppen, die stark verkleinert sind, von breiteren Septen umgeben, wo das Bindegewebe gar keine Leukozyteninfiltration zeigt. Es sind dies Läppchen vom gleichen Bau, wie wir sie in den beschriebenen Gruppen hier und da, aber selten, gefunden haben. Das intralobuläre Bindegewebe ist hier gar nicht vermehrt. Aber die Bläschenzeichnung in diesen Läppchen ist eine undeutliche, nur wenige Bläschen zeigen noch eine deutliche Abgrenzung und ein Lumen, nur hier ist noch ein ziemlich regelmäßiger

Zellbelag vorhanden, die Zellen aber von verschiedener Form, die Kerne klein, chromatinreich, von verschiedener Form. Im übrigen ist keine regelmäßige Anordnung der Zellen mehr zu erkennen, sie sind von unregelmäßiger Form, oft polyedrisch. Die Kerne meist klein, rund, strukturlos. Öfters sind die noch erhaltenen Bläschen mehr gegen die Peripherie des Läppchens zu gelegen. Im übrigen sind die Läppchen und Lappen ziemlich gleichmäßig und regelmäßig zusammengesetzt. Wir finden hier dieselben Veränderungen, wie wir sie in den vorhergehenden Gruppen beschrieben haben, mit dem wesentlichen Unterschiede, daß die Veränderung keine so gleichmäßige ist wie dort, sondern sich Läppchen oder Läppchengruppen von verschiedenem Bau finden. Im ferneren ist es auffällig, daß wir im Gegensatze zu den Fällen der beschriebenen Gruppen hier häufig Bläschengruppen oder ganze Läppchen finden, an denen wir sozusagen keine charakteristischen Veränderungen konstatieren konnten, also niedrig kubische oder abgeplattete Zellen mit runden, bläschenförmigen Kernen, stark eosingefärbtem, kompaktem Bläscheninhalt, mit geringer Randvakuolisierung.

Auffällig ist in dieser Gruppe, daß wir auch bei den großen Drüsen weitaus vorwiegend kleine Bläschen haben. Es steht also hier die Vermehrung der Bläschen ganz entschieden im Vordergrund, währenddem die bloße Zellwucherung und Zellvergrößerung etwas in den Hintergrund tritt. Wenn auch nicht in allen Fällen, so finden wir doch hier die Lymphozytenherde und ausgesprochenen Lymphfollikel mit Keimzentren zahlreich und groß. Da diese bei den Fällen der nachstehenden Gruppe noch zahlreicher gefunden wurden, so können wir sie wohl in Beziehung bringen mit der vorübergehenden Besserung bzw. Heilung, die bei diesen Fällen stattgehabt hatte. Ebenso sind wohl die Vermehrung des Bindegewebes und wohl auch die Atrophie aufzufassen, und sehen wir hierin den Ausdruck und den Beweis dafür, daß alles, was das Drüsenparenchym reduziert, der Krankheit entgegenwirkt. Der Umstand, daß wir auch hier wie in der nächsten Gruppe Partien finden, in denen gegenüber der Norm sozusagen keine Veränderungen histologisch nachweisbar sind, sprechen für unsere Annahme, daß eine Restitutio ad integrum möglich ist, die aus den Fällen der nächsten Gruppe nahegelegt wird. Immerhin haben wir solche Partien nur bei protrahierten, nicht starken Fällen gefunden, wogegen bei starken Rezidiven alle Partien die gleichen starken Veränderungen darboten, mit Ausnahme der atrophischen Läppchen.

Der Jodgehalt der Drüsen dieser Gruppe ist etwas, aber nicht in sehr weiten Grenzen schwankend. Es wurden nur wenige Drüsen chemisch untersucht, da die Drüsen auf verschiedenen Schnitten verschiedene Bilder darboten, und deshalb das Material für die histologische Untersuchung ausgenutzt werden mußte. Wir fanden einen sehr geringen und auch einen bedeutend höheren Jodgehalt, derselbe schließt sich eben, je nachdem die Drüse mehr der einen oder andern der beschriebenen Gruppen nahesteht, dem Befund bei diesen an. Jedoch ist der Jodgehalt im ganzen eher ein mäßiger. Auf den relativen Jodgehalt ist hier jedenfalls wenig zu geben, da wir so verschieden histologisch gebaute Partien fanden und das Bindegewebe, wenigstens teilweise, vermehrt ist.

## Gruppe VI.

135. Fr. Ces. . . Große diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea in Form der diffusen Kolloidstruma in späten Stadien, mit einigen bis 2 cm im Durchmesser messenden Knoten. Diese sind scharf gegeneinander abgegrenzt, dazwischen relativ schmale bindegewebige Septen. Die Knoten zeigen einestils das Bild der gewöhnlichen Kolloidknoten mit dicht gelegenen Bläschen, zum Teil durch ganz schmale, zum Teil durch etwas breitere, hyalin degenerierte Septen getrennt, mit kubischem oder abgeplattetem, hier und da auch niedrigzylindrischem Epithel, ausgefüllt mit kompaktem, eosin gefärbtem Inhalt. Andere Knoten bestehen aus dicht gelegenen kleinen Bläschen in Form eines gewöhnlichen Adenomknotens. Die Bläschen zeigen vielfach in der Peripherie mehrschichtiges unregelmäßiges Epithel, aus meist kleinen runden Zellen mit kleinen runden Kernen bestehend. Die Lumina vielfach ausgefüllt durch desquamierte solche Zellen. Im Zentrum dieser Knoten undeutliche Bläschenstruktur und teilweise hyaline Degeneration.

Die diffusen Strumapartien, die doch weit überwiegen, zeigen zum Teil undeutliche, zum Teil normale Läppcheneinteilung.

a) Zum Teil sind die Läppchen stark vergrößert, die bindegewebigen Septen schmal. Die Läppchen bestehen aus dicht gelegenen rundlichen und ovalen und auch länglichen, etwas unregelmäßigen Bläschen. Die letzteren jedoch weit in der Minderzahl. Hier und da zeigen diese Bläschen kleine papillenartige Vorwölbungen gegen das Lumen zu. Das Epithel ist hier überall einschichtig, meist aus ziemlich großen kubischen Zellen bestehend, seltener sind diese Zellen zylindrisch, aber auch an den Papillen nicht hochzylindrisch, auffällig ist, daß diese Bläschen meist mit eosin gefärbtem Inhalt gefüllt sind, der am Rande nur ganz geringe Vakuolisierung zeigt. Nur subkapsulär finden sich einige Bläschen mit hohem Zylinderepithel und stark vaskulisiertem Inhalt. Weit aus die Mehrzahl der Bläschen ist mittelgroß und klein, oval oder rundlich, mit meist kubischen, nicht großen Epithelzellen mit zentralem, ziemlich chromatinreichem Kern. Eine große Anzahl dieser Bläschen enthält eosin gefärbten Inhalt mit ganz geringer Randvakuolisierung. In einem Teil der kleinen Bläschen findet sich nur eine zentrale, sehr kompakte, dunkle eosin oder meist hämatoxylin gefärbte Scholle. Ein Teil der Bläschen endlich zeigt farblosen Inhalt, hier sind die Epithelzellen nicht größer als in den Bläschen mit gefärbtem Inhalt.

b) Zum Teil, und zwar viel ausgedehnter als in den Fällen der Gruppen II und III, sind die Läppchen stark verkleinert, teilweise ist keine deutliche Läppchenzeichnung vorhanden und ist auch eine Bläschenstruktur nicht mehr zu erkennen, teilweise sind die Läppchen von verbreiterten bindegewebigen Septen ganz umgeben, das Bindegewebe nicht besonders kernreich. Die Bläschen in diesen Läppchen sind teilweise noch gut abgegrenzt, ohne färbbaren Inhalt, das Epithel meist unregelmäßig, mehrschichtig, von unregelmäßiger Form, das Lumen mit Zellen angefüllt, viele der Zellen sind klein und zeigen kleine, ganz dunkel gefärbte Kerne, vielfach sind nur die Kerne zu erkennen, diese sind oft unregelmäßig, oft in Bröckel zerfallen. Man sieht Übergänge von größeren in diese kleineren Zellen. Im Stroma, und zwar besonders in der Umgebung dieser atrophischen Läppchen, finden sich ziemlich zahlreiche unregelmäßige und auch schöne runde Lymphozytenherde, auch einige schöne Lymphfollikel mit Keimzentren.

136. Fr. Eb. . . Geringe diffuse Hyperplasie der ganzen Thyreoidea, ohne vaskuläre Symptome. Makroskopisch und mikroskopisch ist die Drüse der von Fall 138 analog. Es finden sich hier vielleicht quantitativ etwas mehr etwas größere Bläschen und etwas mehr unregelmäßige Bläschen mit höherem Zylinderepithel. Daneben sind die Bläschen und Bläschengruppen mit unregelmäßig mehrschichtigem Zellbelag und desquamierten Zellen im Lumen noch seltener als dort. Die bläschenförmigen chromatinarmen Kerne überwiegen die chromatinreichen hier im ganzen.

Auch hier in jedem Schnitt viele Lymphfollikel mit Keimzentren von ziemlicher Größe, aber im ganzen nicht so zahlreich wie in Fall 138 und 139.

137. Frau Fri. . . . Geringe diffuse Hypertrophie der Thyreoidea von lappiger Oberfläche, fester Konsistenz, mit starken vaskulären Symptomen. Die Schnittfläche ist graubräunlich, nicht sehr transparent, es läßt sich wenig dünnflüssiges Sekret abstreifen.

Die Schnitte zeigen alle ungefähr dasselbe Bild. Die Läppchenzeichnung ist vorhanden. Die Läppchen sind von verschiedener Größe, vergrößerte Läppchen sind sozusagen keine vorhanden, viele sind von normaler Größe, die Mehrzahl der Läppchen ist verkleinert, zum Teil sehr stark verkleinert. Diese letzteren sind in der ganzen Zirkumferenz von verbreiterten bindegewebigen Septen umgeben, das Bindegewebe nicht besonders kernreich. In diesen verkleinerten Läppchen ist die Bläschenstruktur nur teilweise oder gar nicht mehr erhalten. Diese Läppchen zeigen ganz das Bild, wie wir es in den Gruppen II und III beschrieben und als Atrophie aufgefaßt haben. Es handelt sich um eine Ansammlung locker beieinander liegender unregelmäßiger Zellen, die nur selten mittlere Größe haben, meist kleiner sind und alle Übergänge zeigen bis zu den kleinen Zellen, die von Lymphozyten nicht zu unterscheiden sind. Öfters sind die Zellgrenzen nicht mehr zu erkennen, falls ein Zelleib da ist, ist das Protoplasma sehr hell, erscheint oft etwas gequollen. Vielfach sind die Kerne unregelmäßig, bröcklig, sehr stark gefärbt. Fast in allen Läppchen sind jedoch neben diesen unregelmäßigen Zellkonvoluten einige kleine Bläschen zu erkennen, die Zellen zeigen zirkuläre Anordnung, sind aber auch hier von unregelmäßiger Form und sehr ungleich, vielfach mehrschichtiges Epithel. Auch die Kerne sind hier sehr ungleich; neben den mittelgroßen bläschenförmigen sind ganz kleine runde und auch ganz unregelmäßige, stark gefärbte Kerne vorhanden. Jedoch finden sich hier auch häufig größere ovale bläschenförmige Kerne mit nur wenigen Chromatinkörnern. Diese Kerne sind im Vergleich zu dem kleinen Zelleib, in dem sie liegen, auffällig groß, man hat den Eindruck, als ob der Zelleib zuerst atrophiere und dann erst der Kern sich verkleinere. Diese Bläschen haben meist farblosen Inhalt, nur in den etwas größeren Läppchen sind hier und da Bläschen vorhanden, in deren Lumen eine ziemlich intensiv eosin oder auch hämatoxylin gefärbte zentrale Scholle sich findet.

Die Gefäße in diesem Präparat sind alle ziemlich stark gefüllt, auch in dem beschriebenen atrophischen Läppchen finden sich intralobulär, allerdings nur in der Umgebung der noch erhaltenen Bläschen, gefüllte Gefäße. Das intralobuläre Bindegewebe ist nur stellenweise etwas vermehrt.

Neben diesen verkleinerten Läppchen finden sich in jedem Schnitt einige etwas größere Läppchen, in denen die Bläschenstruktur erhalten ist. Hier finden sich in der Mehrzahl mittelgroße bis etwas größere Bläschen von unregelmäßiger Form, mit ziemlich zahlreichen papillenartigen Vorwölbungen. In diesen Bläschen ist regelmäßig einschichtiges, niedrig- bis hochzylindrisches Epithel vorhanden, die Kerne sind ziemlich groß, bläschenförmig, wenig chromatinhaltig. Diese Bläschen sind mit farblosem oder mit schwach eosingefärbtem Inhalt gefüllt. Daneben sind kleinere Bläschen, meist mit unregelmäßig mehrschichtigem Zellbelag, die Zellen von verschiedener Form, die Kerne meist ziemlich groß bis sehr groß, bläschenförmig, dann aber auch alle Übergänge bis zu ganz kleinen runden, stark gefärbten Kernen. Diese kleineren Bläschen haben alle farblosen Inhalt. Im Stroma nur selten perivaskulär Lymphozyten, keine größeren Lymphozytenansammlungen und keine Lymphfollikel.

138. Fr. Li. . . . Geringe bis mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea. Ohne vaskuläre Symptome. Klinisch ist die linke Drüsenhälfte etwas kleiner als die rechte. Die Drüse hat elastische Konsistenz, von der einer gewöhnlichen Kolloidstroma nicht sehr verschieden. Die Oberfläche ist lappig, die Farbe rötlich. Die Schnittfläche schön gleichmäßig transparent, von rötlicher bis braunrötlicher Farbe, ziemlich glänzend, jedoch nicht so wie gewöhnliche diffuse Kolloidstrumen.

Von der Schnittfläche ist reichlich etwas, aber nicht sehr dickflüssiges, nicht sehr klebriges Sekret abzustreifen. Überall regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen meist von normaler Größe, teilweise vergrößert, teilweise klein. Sie sind zusammengesetzt aus dicht gelegenen Bläschen von rundlicher oder ovaler Form, zunächst ganz das Bild einer normalen Drüse des Erwachsenen darbietend. Daneben einige etwas größere Bläschen, die nur ausnahmsweise insofern eine unregelmäßige Form darbieten, als hier und da sich Reste von Zwischenwänden zweier Bläschen finden, sonst ist ihre Form rundlich oder oval. Hier ist das Epithel, wenigstens teilweise, abgeplattet. Die Mehrzahl der Bläschen enthält, wie in der normalen Drüse des Erwachsenen, regelmäßig einschichtiges kubisches Epithel, die Zellen mittelgroß. Daneben findet sich in den etwas größeren

Bläschen niedrigeres und auch abgeplattetes Epithel. In einer Anzahl von Bläschen jedes Läppchens finden sich aber auch etwas höhere, niedrigzylindrische Zellen. Hie und da, aber doch in jedem Schnitte leicht aufzufinden sind einige unregelmäßige Bläschen mit höherem Zylinderepithel und papillenartigen Vorbuchtungen des Epithels gegen das Lumen, an denen die Zellen sehr hochzylindrisch sind. Ebenso sind in jedem Schnitt einige teilweise gruppenweise Bläschen vorhanden, in denen der Epithelbelag unregelmäßig mehrschichtig ist, die Zellen polyedrisch oder rundlich, das Lumen gefüllt mit desquamierten solchen Zellen. Die Kerne aller Zellen sind bläschenförmig, von mittlerer Größe, in den normalen Bläschen ziemlich chromatinreich, in den vergrößerten Zellen etwas weniger chromatinhaltig, selten etwas größere Kerne. Selten kleine Kerne, sozusagen nirgends verkleinerte Zellen. Alle Bläschen enthalten eosin gefärbten Inhalt, im ganzen aber weniger und viel weniger gleichmäßig stark eosin färbbar als in normalen Drüsen Erwachsener, in den Bläschen mit Zylinderzellen ist er hell gefärbt, in denen mit Papillenbildung farblos, ebenso in den Bläschen mit unregelmäßigem mehrschichtigem Epithel. Die Gefäße sind im Präparat stark gefüllt. Das Stroma ist nicht vermehrt. Im Stroma und intrafollikulär sind hier in jedem Schnitt und zahlreicher als in irgendeinem andern Präparat regelmäßige große runde Lymphfollikel mit schönen Keimzentren vorhanden. Oft sind 3 bis 4 solcher Follikel nebeneinander. Daneben finden sich noch zahlreiche kleinere, etwas unregelmäßige Lymphozytenansammlungen.

139. Fr. Pil. . . . Geringe diffuse Hyperplasie der ganzen Schilddrüse, nur eine Andeutung von vaskulären Symptomen. Drüse von lappiger Oberfläche, etwas derber als in Fall 138. Die Drüse ist sonst makroskopisch und mikroskopisch derjenigen von Fall 138 ganz gleich, einzig, daß ein quantitativer Unterschied der veränderten Partien insofern besteht, als wir hier größere und zahlreichere Gruppen von Bläschen finden, die unregelmäßig mehrschichtiges Epithel enthalten und in deren Lumen zahlreiche desquamierte Zellen schwimmen. Die Zellen verhalten sich wie dort. Im übrigen ist nur zu bemerken, daß die bläschenförmigen chromatinarmen Kerne hier zahlreicher sind als in Fall 138 und daß der Bläscheninhalt im großen ganzen weniger eosin färbbar ist als dort.

Ebenso auffällig wie dort ist die Anzahl der Lymphfollikel und Lymphozytenherde. Hingegen sind die typischen Lymphfollikel mit Keimzentren weniger groß als dort.

140. Fr. Loe. . . . . Geringe diffuse Hypertrophie der Thyreoidea. Ohne vaskuläre Symptome. Makroskopisch und mikroskopisch ist die Drüse der von Fall 138 analog.

Vielleicht finden sich hier quantitativ mehr etwas größere Bläschen mit Resten von Follikelzwischenwänden. Ebenso sind vielleicht die unregelmäßigen Bläschen mit Papillenbildung, die keinen färbbaren Inhalt enthalten, etwas zahlreicher. Zu bemerken ist ferner, daß hier in einigen mittelgroßen und größeren Bläschen hämatoxylin färbbarer, sehr kompakter Inhalt vorhanden ist.

Auch hier sind in jedem Schnitt zahlreiche Ansammlungen von Lymphozyten, meist von rundlicher Form, aber nicht sehr groß, vorhanden. Größere Lymphfollikel mit Keimzentren sind entschieden nicht so zahlreich wie in Fall 138.

Bläschen mit unregelmäßig mehrschichtigem Epithel und im Lumen desquamierte Zellen sind in diesem Präparat sehr wenige.

141. Fr. Scho. . Große diffuse Hypertrophie der Thyreoidea. Der exstirpierte rechte Seitenlappen mißt 15 auf 7 auf  $4\frac{1}{2}$  cm. Gewicht 211 g. Zeigt das typische Bild der Struma hyperplastica colloidis, hie und da kleine Knoten bis 1 cm Durchmesser, in Form von großen Kolloidperlen oder kleinen Zysten. Das übrige Gewebe zeigt undeutliche Läppchenzeichnung, die Läppchen groß. Die bindegewebigen Septen schmal, vielfach unvollständig. Sämtliche Läppchen bestehen aus großen und sehr großen Bläschen, daneben nur wenige etwas kleinere Bläschen. Sämtliche Bläschen haben rundliche oder ovale Form, liegen sehr dicht beieinander. Stellenweise sind die Bläschen insofern von unregelmäßiger Form, als sich hie und da Reste von Zwischenwänden zweier Bläschen finden.

Sämtliche Bläschen haben einen regelmäßig einschichtigen Wandbelag. In allen größeren und großen Bläschen besteht derselbe aus ganz abgeplatteten Zellen, deren Kerne längsoval, dünn sind, die Breitseite gegen das Lumen zu liegend, die Kerne sind stark chromatinhaltig. In den

etwas kleineren Bläschen sind niedrigkubische Zellen vorhanden mit kleinen bläschenförmigen, wenig chromatinhaltigen Kernen. Sämtliche Bläschen sind ausgefüllt von ganz kompaktem, dunkel gefärbtem Inhalt, der in den größeren und großen Bläschen hämatoxylin gefärbt ist, hie und da Schichtungslinien zeigt und vielfache Sprünge. In den kleineren Bläschen ist der Inhalt dunkeleosin gefärbt, ebenfalls sehr kompakt, vom Epithel hie und da etwas retrahiert, nirgends Randvakuolen zeigend. Nirgends Lymphozytenherde oder Lymphfollikel.

142. Frl. Mo.. Zur Untersuchung liegt ein reseziertes Stück der rechten Strumahälfte vor. Pat. war vor Jahren wegen B a s e d o w operiert und durch Exzision der linken Schilddrüsenhälfte vollständig geheilt. Die rechte Drüsenhälfte, bzw. deren mittlere Partie war in letzter Zeit etwas angewachsen und verursachte einen Druck auf die Trachea, weshalb Pat. deren Entfernung wünschte. Von B a s e d o w - Symptomen hat sich damit keines eingestellt. Pat. hat nur hie und da leichte Herzbeschwerden. Das vorliegende Strumastück zeigt das Bild einer gewöhnlichen Kolloidstruma, etwas knollige Oberfläche, elastische Konsistenz, die Schnittfläche transparent, rötlichbraun, stark glänzend, von der Schnittfläche ist reichlich ganz dickflüssiges, stark klebriges Sekret abzustreifen. Es ist eine Reihe kleiner Knoten bis 1 cm im Durchmesser vorhanden, zum Teil in Form von Kolloidperlen. Die übrigen Knoten zeigen das Bild gewöhnlicher Kolloidknoten mit stark vergrößerten, vielfach verschmolzenen großen und sehr großen Bläschen mit ganz abgeplattetem Epithel und stark eosin bis hämatoxylin gefärbtem Inhalt, der teilweise Spalten aufweist. Im Zentrum der Knötchen ist keine regelmäßige Bläschenstruktur mehr, teilweise hämorrhagische Infiltration oder kolloide oder hyaline Degeneration. Die diffusen Partien treten stark zurück, sie zeigen teilweise etwas komprimierte Läppchen, teilweise von normaler Größe. Sie bestehen aus dichten, kleinen bis mittelgroßen, hie und da größeren Bläschen, prall mit eosingefärbtem Inhalt gefüllt, mit regelmäßig einschichtigem kubischen Zellbelag von mittlerer Größe oder etwas niedrig. Nirgends Zylinderzellen, nirgends unregelmäßig mehrschichtiges Epithel. Nirgends sind Lymphozytenherde oder Lymphfollikel zu finden.

143. Frl. Rei... Große diffuse Hypertrophie der ganzen Thyreoidea. Ein Seitenlappen 11 auf 5 auf 2½ cm. Gewicht 116 g.

Oberfläche groblappig, zwischen den Lappen tiefe Furchen. Schnittfläche transparent, graugelblich. Von der Schnittfläche ist viel deutlich klebrige, aber nicht sehr kompakte Flüssigkeit abzustreifen.

Die Läppchenzeichnung ziemlich deutlich. Die Mehrzahl der Läppchen ziemlich groß, unter der Kapsel einige verkleinerte Läppchen. Das Stroma nicht vermehrt.

Weitaus die Mehrzahl der Läppchen besteht aus mittelgroßen und größeren, dicht beieinanderliegenden Bläschen von rundlicher oder ovaler Form. Wenige kleine Bläschen, nur in den subkapsulären verkleinerten Läppchen zahlreiche kleine Bläschen. Das Epithel in den mittelgroßen und großen Bläschen ist verschieden in ein und demselben Läppchen. In vielen Bläschen ist das Epithel einschichtig regelmäßig, niedrig- bis hochzylindrisch, in andern Bläschen unregelmäßig mehrschichtig, mit einzelnen, aber nicht sehr zahlreichen ins Lumen desquamierten Zellen.

Alle diese Bläschen sind mit färbbarem Inhalt gefüllt, dieser ist kompakt, stellenweise geschichtet, mit Sprüngen. In vielen Bläschen findet sich hämatoxylin gefärbter Inhalt. An der Peripherie des stark eosingefärbten Inhalts kleine feine Vakuolisierung. In den subkapsulären kleinen Bläschen, in den verkleinerten Läppchen wenig oder kein färbbarer Inhalt. Das Epithel unregelmäßig mehrschichtig, ziemlich viele desquamierte Zellen im Lumen. Die Zellen zum Teil groß, mit chromatinreichen Kernen.

Nirgends im Stroma oder intralobulär Lymphozyten oder Lymphfollikel.

144. Fr. Gu..... Untermittelgroße diffus vergrößerte Schilddrüse mit leichten vaskulären Symptomen. Der rechte Lappen liegt zur Untersuchung vor.

Oberfläche lappig, frische Schnittfläche gelbrötlich, transparent, gleichmäßig lappig. Ziemlich viel etwas klebriges Sekret abzustreifen, das beim Eintrocknen eine ziemlich dicke, glänzende Schicht bildet.

Läppchenzeichnung deutlich. Mehrzahl der Läppchen bedeutend verkleinert.

Stroma relativ vermehrt, um die verkleinerten Läppchen verbreitert.

In den nicht verkleinerten Läppchen sind die Bläschen von mittlerer Größe, fast alle mit ziemlich kompaktem Inhalt ausgefüllt. Das Epithel entweder regelmäßig einschichtig, kubisch oder in einigen Bläschen jeden Läppchens unregelmäßig, mit desquamierten Zellen im Lumen.

In den verkleinerten Läppchen die Bläschen durchweg klein, nur selten mit färbbarem Inhalt, der starke Vakuolisierung zeigt. Das Epithel mittelgroß, aber von etwas wechselnder Form, mit mittelgroßem bläschenförmigen Kern mit zahlreichen im Lumen liegenden Zellen, die dasselbe in der Mehrzahl der Bläschen ganz ausfüllen. Zwischen diesen Zellen sowohl wandständig als auch im Lumen zahlreiche kleinere rundliche Zellen mit kleinem rundem, stark gefärbtem Kern, wie Lymphozytenkerne. In den sehr stark verkleinerten Läppchen ist die Bläschenzeichnung undeutlich, die kleineren Zellen mit den kleinen Kernen wiegen vor, namentlich im Lumen. Hier und da sind freie Kerne von unregelmäßiger Form vorhanden. Hier nirgends färbbarer Bläscheninhalt. Im Stroma und im Läppchengewebe in jedem Schnitt eine ziemlich große Anzahl runder, regelmäßig angeordneter Lymphozytenherde und schöne Lymphfollikel mit Keimzentren. Ein Einwandern von Lymphozyten aus den Herden in die Bläschen ist nirgends zu konstatieren.

145. Fr. Pic... Diffuse Vergrößerung der ganzen Schilddrüse, zur Untersuchung liegt die linke exzidierte Drüsenhälfte vor, sie mißt 7 auf 5 auf 3 cm. Gewicht 50 g. Konsistenz elastisch, bei tiefer Palpation derber. Die Oberfläche ist groblappig. Die Schnittfläche zeigt ziemlich regelmäßige Läppchenzeichnung mit mehreren bis 2 cm im Durchmesser messenden Knoten, diese stellen zum Teil große Kolloidperlen dar, mit ganz dickem Kolloid gefüllt. Von der Schnittfläche ist im übrigen ziemlich viel etwas klebriges Sekret abzustreifen, das beim Eintrocknen eine dicke, glänzende Schicht bildet. Die Läppchen sind im ganzen etwas vergrößert. Die interlobulären Stromabalken ziemlich breit, zum Teil hyalin, das intralobuläre Stroma zum Teil ebenso.

Die Läppchen bestehen ziemlich gleichmäßig aus mittelgroßen und etwas größeren Bläschen von runder oder ovaler Form. In den großen Bläschen einige Septaresten mit abgeplattetem, am Ende fehlendem Epithel. Alle Bläschen sind von färbbarem Inhalt ausgefüllt, derselbe ist kompakt in weitaus der Mehrzahl der Bläschen und mit nur ganz geringer Randvakuolisierung. Das Epithel regelmäßig einschichtig, kubisch oder niedriger. Protoplasma ziemlich dunkel eosin gefärbt, die Kerne alle rundlich, mittelgroß bis kleiner, stark chromatinhaltig.

In einer Minderzahl von Bläschen, die sich aber doch in fast allen Läppchen finden, ist das Epithel niedrigzylindrisch, der Bläscheninhalt weniger kompakt oder das Epithel etwas unregelmäßig und ins Lumen desquamierte Zellen.

Nirgends wurden Lymphozytenherde oder Lymphfollikel gefunden.

## Gruppe VI.

Die Strumen dieser Gruppe haben untereinander, namentlich mikroskopisch, sehr viel Ähnlichkeit und können deshalb auch ganz gut einer gemeinsamen Besprechung unterworfen werden. Der Hauptgrund jedoch, warum sie in eine Gruppe zusammengefaßt sind, ist hier nicht das gleiche histologische Verhalten, sondern das gleiche klinische. Es sind dies einerseits geheilte Fälle (wovon einer durch Operation geheilt), bei denen schon seit längerer Zeit gar keine Basedow-Symptome sich gezeigt hatten, die aber früher ganz ausgesprochene Krankheit hatten. Bei einigen war noch ein Exophthalmus vorhanden, bei andern eine gewisse Erregbarkeit des Herzens, endlich hier und da einige Erscheinungen von Hypothyreoidismus. Andererseits sind es Fälle, bei denen zur Zeit der Thyreoidektomie nur wenige klinische aber doch deutliche Symptome, subjektiv nur bei Anstrengung, Erscheinungen vorhanden gewesen sind. Bei diesen war im Anfang ausgesprochener Basedow mit allen Erscheinungen vorhanden, durch stete Allgemeinbehandlung war allmählich ganz bedeutende Besserung eingetreten.

Die Größe der Thyreoidea ist in diesen Fällen eine verschiedene. Wir haben Fälle mit großer Drüse, ein Lappen bis 11 auf 6 auf 4 cm, dann zwei mittelgroße Drüsen 8 auf 4 auf 3 cm und 7 auf 4 auf  $\frac{1}{2}$  cm, und dann geringe Hypertrophien 6 auf 2 bis 3 auf  $1\frac{1}{2}$  bis  $2\frac{1}{2}$ , im Gewicht von 30 bis 40 g gefunden. Die Oberfläche der Drüsen ist bei den großen Strumen eine etwas grobknollige, analog den großen diffusen Kolloidkröpfen. Eine dieser Strumen war eigentlich mehr den Knotenstrumen zuzuzählen. Die kleinen Strumen zeigen lappige Oberfläche, und zwar sind die Lappen vielfach durch tiefe Furchen getrennt. Vaskuläre Symptome sind klinisch öfters keine vorhanden, jedoch sind die Arterien und Venen in den Fällen mit kleinen Strumen doch größer als der Größe der Struma entsprechen würde. Die Konsistenz ist auch hier eine derbe, bei den großen Strumen eine derbe elastische.

Die Schnittfläche ist bei den großen Strumen nicht regelmäßig gelappt, die Läppchen meist vergrößert, in allen diesen Fällen sind kleine Knoten bzw. Kolloidperlen oder Zysten vorhanden. Das Stroma ist in einigen Fällen vermehrt, teilweise hyalin, in andern dagegen durchaus nicht vermehrt. Bei den kleinen Strumen ist eine ziemlich gleichmäßige feinlappige Zeichnung vorhanden; das Stroma meist spärlich, jedoch haben wir bei zwei dieser Fälle eine ziemlich große Anzahl von Läppchen, welche ganz von breiten Bindegewebssepten umgeben sind. Das Bindegewebe wenig kernreich und wenige Gefäße darin. Das Läppchengewebe selbst zeigt undeutliche Struktur, nur ausnahmsweise abgegrenzte Bläschen zu erkennen mit ganz kleinem leeren Lumen, im übrigen ausgefüllt von unregelmäßig gelagerten kleinen Zellen, deren Abgrenzung zwar meist eine scharfe ist, deren Protoplasma oft schwer zu erkennen ist, weil es sehr wenig gefärbt ist, deren Kerne sehr klein, chromatinreich, meist jedoch von regelmäßiger runder Form sind, Bilder, wie wir sie als atrophische Läppchen in den Gruppen II und III beschrieben haben. Im übrigen sind die Gefäße im Stroma sehr zahlreich, und auch intralobulär sind die Kapillaren in injizierten Präparaten vielfach stark gefüllt.

Die Schnittfläche hat eine graurötliche bis braunrötliche Farbe von mittlerer Intensität bei allen Fällen, die Transparenz ist eine ziemlich gute. Es läßt sich ziemlich viel mäßig klebrige Flüssigkeit von der Schnittfläche abstreifen.

Bei den größeren Strumen ist auf der Schnittfläche die Lappung keine so gleichmäßige wie bei den kleinen. Es finden sich Partien mit größerer Lappung, das Gewebe hier ganz fein gekörnt (Bläschen) und Partien mit feiner Lappung (deutliche Einteilung in Sekundärlappen, Durchmesser im Mittel 1 mm), die als grobe Körnelung erscheint. Die ersteren Partien sind ziemlich stark transparent, die letzteren mäßig.

**Bläschen und Epithel.** In den großen Strumen sind in der Mehrzahl große Bläschen mit vermehrtem kompakten Inhalt und ziemlich niedrigem bis abgeplattetem Epithel vorhanden. Daneben auch stets mehr oder weniger, Bläschen, die stärkere, aber nie sehr bedeutende Wucherung des Epithels aufweisen. Ihre Quantität ist, ganz in den Hintergrund tretend, nur in den Fällen leicht zu finden, wo doch noch Basedow-Symptome vorhanden waren.

Bei den geringen Hypertrophien ist der wesentliche Unterschied im mikroskopischen Verhalten gegenüber dem der bisher besprochenen darin gelegen, daß die *Mehrzahl* der Bläschen hier normal in Größe (klein bis mittelgroß) und in Form, im Epithelbelag und in der Füllung des Bläschenlumens ist. Nur ist ganz besonders hervorzuheben, daß die Zellen in weitaus der Mehrzahl kubisch sind, dann relativ häufig niedrigzylindrisch und sozusagen nie abgeplattet. Ferner sind die kubischen Zellen relativ groß, rund, bläschenförmig, meist nicht sehr chromatinreich, das Protoplasma relativ hell, nicht stets homogen. Neben diesen Bläschen finden sich nun *ohne Ausnahme* in jedem Schnitt, aber in geringer Zahl, nie ein ganzes Läppchen einnehmend, Bläschen von etwas unregelmäßiger Form, mit hohem zylindrischen Epithel.

Neben diesen Bläschen finden sich, auch ohne Ausnahme und in einer größeren Anzahl von Bläschen und namentlich Bläschengruppen, in denen das Epithel unregelmäßig gewuchert und namentlich desquamiert ist, die desquamierten Zellen zum Teil etwas unregelmäßig, klein mit kleinem dunklen Kern. Endlich sind auch stets wenigstens kleine Gruppen etwas größerer Bläschen vorhanden, in denen ab und zu abgeplattetes Epithel vorhanden ist.

Der *Bläscheninhalt* ist in den letztgenannten Bläschen ein diffus, aber nicht sehr stark mit Eosin färbbarer. Im übrigen sind, mit Ausnahme der mit desquamierten Zellen erfüllten und der seltenen Bläschen mit hohem Zylinder-epithel, die Bläschen mit ziemlich kompaktem, stark eosingefärbtem Inhalt angefüllt. Am Rande im ganzen nur geringe Gerinnungsercheinungen in Form meist kleiner runder Vakuolen, wie wir sie bei normalen Drüsen zu finden pflegen. Selten ist der Bläscheninhalt zentral schollig, in diesem Falle dem Hämatoxylin zugänglich, namentlich in einem Falle eines etwas älteren Individuums. Auffällig reichlich finden sich in den Drüsen der bedeutend gebesserten Fälle die herdförmigen Lymphozytenansammlungen an den Knotenstellen des Stromas und auf das Läppchengewebe übergreifend. Dieselben sind hier ganz besonders schön zu rundlichen follikelähnlichen Herden gruppiert, und namentlich sind in jedem Schnitte eine ziemliche Zahl von typischen Lymphfollikeln mit sehr schönen und großen Keimzentren vorhanden.

Anders in den Präparaten der seit längerer Zeit geheilten Fälle, die als gewöhnliche Kolloidstrumen imponieren. Hier fanden wir gar keine Lymphozytenherde und noch wenige Lymphfollikel.

Es steht dieser Befund in merkwürdiger Übereinstimmung mit dem Blutbefund. Im Kapillarblut finden wir bei bedeutend gebesserten Fällen eine sehr stark vermehrte Lymphozytose, nach längerer kompletter Heilung dagegen verschwindet die vermehrte Lymphozytenzahl vollständig.

Der *Jodgehalt* der Präparate dieser Gruppe ist, wie aus der Tabelle ersichtlich, sehr bemerkenswert. Es findet sich einmal in den großen Kolloidstrumen der ganz geheilten Fälle ein sehr bedeutender Gesamtjodgehalt. Der relative Jodgehalt dagegen ist gering. Die Quantität des eingedickten Bläscheninhalts ist eine sehr bedeutende. Die Verhältnisse sind denjenigen einer gewöhn-

lichen diffusen Kolloidstruma sozusagen analog. In den wenig hypertrophischen Drüsen der bedeutend gebesserten Fälle findet sich eine geringe Gesamtquantität von Jod und ein sehr geringer relativer Jodgehalt. Es ist dies um so bemerkenswerter, als sich hier, über die ganze Drüse verteilt, in der Mehrzahl der Bläschen viel kompakter Bläscheninhalt findet, was den wesentlichsten Unterschied zu den Präparaten der ausgesprochenen *Basedow*-Fälle mit geringem Jodgehalt darstellt.

Diese Gruppe zeigt uns in genügend klarer Weise, wie sich in der Schilddrüse histologisch die Besserung bzw. Heilung der Krankheit nachweisen läßt.

Im Vordergrund steht die Zunahme des Bläscheninhalts und seine vermehrte Konsistenz gegenüber den Präparaten ausgesprochener Krankheitsfälle, und zwar ist namentlich zu bemerken, daß wir dies einestheils in kleinen Bläschen finden, die von normalen Bläschen nicht mehr zu unterscheiden sind, andernteils in stark vergrößerten Bläschen, die denen von Kolloidstrumen analog sind. Auf den diesbezüglichen Jodgehalt ist hier ganz besonderer Wert zu legen.

Zweitens sind die Veränderungen des Epithels bei den bedeutend gebesserten Fällen viel geringer und seltener, in den geheilten Fällen sozusagen fehlend, d. h. nicht zahlreicher als in Strumen ohne *Basedow*. Ferner finden wir hier, abgesehen von den sehr zahlreichen Lymphozytenansammlungen, in einer großen Anzahl von Präparaten, oft in jedem Schnitt einige verkleinerte Läppchen, wo inter- und intralobulär das Stroma vermehrt ist und das Epithel Zeichen von Atrophie zeigt. Es geht aus diesem Befund in dieser Gruppe wohl am besten hervor, als was wir diese veränderten Läppchen aufzufassen haben. Es handelt sich zweifelsohne um einen regressiven Prozeß, der zu Verminderung der Funktion führt, jedoch an und für sich nicht als Heilungsvorgang aufzufassen ist. Siehe hierüber unten.

### Gruppe VII.

146. Hr. Fra. .... Große diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Der rechte exzidierte größere Lappen liegt zur Untersuchung vor. Er wiegt 115 g. Makroskopisch ist mit einer gewöhnlichen diffusen Kolloidstruma kein Unterschied zu sehen, nur daß das abzustreifende Sekret nicht sehr dickflüssig und klebrig ist. Regelmäßige Läppcheneinteilung nicht überall deutlich. Läppchen fast alle etwas vergrößert. Sie bestehen aus großen und sehr großen Bläschen. Daneben auch mittelgroße Bläschen, fast alle von rundlicher oder ovaler, ziemlich regelmäßiger Form. Ziemlich häufig sind aber auch Bläschen, in denen Reste von Zwischenwänden vorhanden sind. Alle Bläschen enthalten färbbaren Inhalt, der jedoch nicht sehr stark eosin färbbar ist. Er zeigt am Rande starke Vakuolisierung, jedoch sind die Vakuolen nicht sehr groß. Vielfach ist der Bläscheninhalt nicht überall gleich gefärbt, vielfach gegen das etwas höhere Epithel weniger gefärbt oder auch farblos. Das Epithel ist überall ganz regelmäßig einschichtig, von sehr verschiedenen Dimensionen. In der Mehrzahl der Bläschen und in der ganzen Peripherie ist es groß, kubisch oder niedrigzylindrisch, hie und da aber auch ziemlich hochzylindrisch. Nirgends jedoch ist das Epithel büschelförmig. Die Zellen sind immer genau zylindrisch, d. h. gleich breit an Basis und Peripherie, nie keulenförmig. Das Protoplasma ziemlich eosin gefärbt, homogen, nur selten und dann nur ganz fein gekörnt. Die Kerne sind nicht ganz basal gelegen, wenn auch in der basalen Hälfte der Zelle. Sie sind von mittlerer Größe, gleichmäßig groß, meist bläschenförmig, mit feinem Chromatinnetz. Relativ selten finden wir die Kerne der Zylinderzellen basal chromatinhaltiger. In diesen Zellen ist das Protoplasma stärker gekörnt, und hier sind am Rande des färbbaren

Bläscheninhalts sehr große Vakuolen. Papillenbildungen sind nirgends vorhanden. Eine starke Zellwucherung ist sicherlich nicht vorhanden.

In den Lymphspalten sowie in den Gefäßen sind vielfach homogene eosin färbare Massen vorhanden. Stellenweise finden wir ganz geringe Ansammlungen von Lymphozyten im Stroma.

Unregelmäßige Zellwucherung und Desquamation von Zellen haben wir in diesem Präparat nicht gefunden.

147. Frl. M. . . . Diffuse geringe Hypertrophie der Schilddrüse. Keine vaskulären Symptome. Oberfläche lappig, Farbe rotgelb, Schnittfläche transparent, glänzend rötlichgelb, ziemlich viel klebriges Sekret abzustreifen.

Überall ganz normale Läppchenzeichnung, die Läppchen von normaler Größe.

Das Stroma im ganzen von normaler Quantität, stellenweise aber deutlich vermehrt, nicht sehr kernreich. Hier ziemlich starke perivaskuläre Infiltration mit Lymphozyten, diese geht stellenweise auf das Bläschengewebe über, hier ist auch das intralobuläre Bindegewebe etwas vermehrt. Weit aus den meisten dieser Infiltrationsherde haben rundliche Form, und sehr zahlreich sind typische Lymphfollikel mit Keimzentren. Man hat den bestimmten Eindruck, daß es sich hier um Bildung von lymphoidem Gewebe und Neubildung von Lymphozyten handelt und nicht um entzündliche Infiltration. Um so mehr, als das Bindegewebe keineswegs kernreich ist und die Lymphozytenherde sich keineswegs immer perivaskulär finden. Viele Läppchen bestehen in toto aus normalen Bläschen von runder bis ovaler Form, klein mit regelmäßigem Epithelbelag, die Zellen von kubischer Form, gut abgegrenzt, runde bläschenförmige Kerne zentral gelegen. Das Lumen ausgefüllt von stark eosin gefärbtem kompakten Inhalt, mit ganz kleinen Randvakuolen. In den übrigen Läppchen sind überall auch solche normale Bläschen vorhanden, hingegen finden sich hier daneben Bläschen mit höherem bis zylindrischem Epithel, das aber nicht ganz regelmäßig ist, vielfach ist das Epithel mehrschichtig, und finden sich neben den größeren Zellen mit bläschenförmigen Kernen kleine Zellen mit kleinen runden chromatinreichen Kernen, öfters sind diese Zellen ins Lumen desquamiert und sind vielfach von Lymphozyten schwer zu unterscheiden. Um so mehr, als in der Umgebung dieser Läppchen sich in den etwas verbreiterten Septen die obengenannten Lymphozytenherde besonders groß und reichlich finden. Jedoch finden wir in den Bläschen zahlreiche und alle Übergänge von den großen in die kleinen lymphozytenartigen Zellen. In diesen Bläschen ist der Inhalt gar nicht oder nur diffus hell eosin färbbar.

148. Frl. P. . . . Knotenstruma. Die zur Untersuchung vorliegende rechte Struma besteht aus einem größeren, 6 auf 5 auf 3 cm, und mehreren kleineren Knoten, dazwischen etwas diffuses Gewebe. Knoten und diffuses Gewebe entsprechen dem Fall 151. In den Knoten findet sich aber mehr unregelmäßige Zellwucherung und Desquamation von Zellen ins Bläschenlumen. Hier finden sich viele Zellen mit kleinem rundem, stark gefärbtem Kern in der Größe von Lymphozytenkernen. Das Zentrum des großen Knotens zeigt bindegewebige Umwandlung. In den diffusen Partien ist das Gewebe zum Teil komprimiert. Das Stroma hier vermehrt, hier finden sich, namentlich unregelmäßige, meist rein perivaskuläre Lymphozytenherde. Im diffusen Gewebe finden sich auch einige größere unregelmäßige Bläschen mit Papillen und hohem Zylinderepithel, während sonst das Epithel meist kubisch ist. Der Bläscheninhalt zeigt am Rande in den Bläschen mit Zylinderepithel starke Vakuolisierung.

Die Veränderungen sind also hier entschieden stärker als in Fall 151.

149. Fr. W. . . . Die Struma besteht aus einem längsovalen Knoten von 7 auf 5 auf 3½ cm, umgeben von diffusum Gewebe. Das letztere ist stark komprimiert. Das Stroma zwischen den Läppchen stark verbreitert, aber nicht besonders kernreich. Eine ziemlich große Anzahl runder Lymphozytenherde im Stroma und Läppchengewebe. Die Läppchen bestehen aus kleinen und mittelgroßen Bläschen von runder oder ovaler Form, fast überall mit kubischem, einschichtigem regelmäßigem Epithel, die Zellen von mittlerer Größe. Das Protoplasma gekörnt, ziemlich dunkel gefärbt. Selten niedrigzylindrisches Epithel. Alle Bläschen mit kompaktem, stark gefärbtem Inhalt gefüllt, nur in den Bläschen mit Zylinderzellen etwas stärker vakuolisiert. Der Knoten ist gleichmäßig zusammengesetzt aus kleinen, ganz dicht gelegenen Bläschen. Das Epithel derselben ist

überall einschichtig, hochzylindrisch, nur ganz selten mehrschichtig und desquamiert. Der Bläscheninhalt besteht nur aus kleinen zentralen, stark gefärbten Körnchen, in der Mehrzahl der Bläschen kein färbbarer Inhalt.

Die Bilder der diffusen Partie sind denjenigen von Fall 151 gleichzustellen. Im Knoten könnte man bei oberflächlicher Betrachtung an charakteristische *Baselow*-Veränderung denken, jedoch ist hier keine Zellwucherung vorhanden, sondern nur eine Zellvergrößerung, ferner zeigt der Bläscheninhalt nicht die charakteristischen Veränderungen.

150. Fr. Hü. . . . . Große diffuse Hypertrophie der Thyreoidea in Form einer diffusen Kolloidstruma. Der rechte exzidierte Lappen liegt zur Untersuchung vor. Er bietet makroskopisch das gewöhnliche Bild der diffusen Kolloidstruma dar, jedoch ist das abzustreifende Sekret nicht sehr kompakt und klebrig.

Mikroskopisch entspricht die Struma ganz derjenigen von Fall 146. Die Bläschen sind hier teilweise noch größer, bis 1 mm Durchmesser. Es sind hier noch mehr Reste von Zwischenwänden zweier Bläschen vorhanden. Hier und da finden wir hier kleine Papillenbildungen in Form von seichten Vorwölbungen des Epithelbelags gegen das Lumen zu. Jedoch ist es sehr auffällig, daß hier keine besonders üppige Zellwucherung vorhanden ist und nirgends die Zylinderzellen büschelförmig gegen das Lumen zu wuchern. Auch ist bemerkenswert, daß die Zellen keine Verbreiterung gegen das Lumen zu aufweisen und nur selten eine Aufhellung des Protoplasmas gegen das Lumen zu vorhanden ist. Ferner sind auch in diesen Zellen die Kerne nicht ganz basal gelegen.

In diesem Präparat fanden wir einige Stellen, namentlich in kleineren Bläschen, wo das Epithel mehrschichtig ist und sich im Lumen schwimmende Zellen befinden. Die Zellen sind von etwas, aber nicht sehr unregelmäßiger Form, das Protoplasma ziemlich hell, die Kerne aber höchstens mittelgroß, selten schön bläschenförmig, wenig chromatinhaltig, sehr viele kleine, dunkel gefärbte Kerne, hier und da sind auch die Zellen klein. Im Stroma sehr selten einige kleine, nicht regelmäßige Lymphozytenansammlungen.

151. Hr. Gr. . . . Diffus hyperplastische, ziemlich große, tiefreichende Struma, ohne vasculäre Symptome. Oberfläche groblappig, die Lappen teilweise stark prominent. Die Schnittfläche bietet das Bild der gewöhnlichen diffusen Kolloidstruma in vorgeschrittenem Stadium. Von der Schnittfläche ist reichlich, aber nicht sehr dickes, nicht sehr klebriges Sekret abzustreifen.

Die Läppchenzeichnung ist eine unregelmäßige. Einzelne Läppchen und Läppchengruppen sind stark vergrößert, die dazwischen und darum liegenden Läppchen sind zum Teil stark komprimiert. Das Stroma ist besonders zwischen dem vergrößerten und komprimierten Gewebe stark vermehrt und verbreitert. Im Stroma und in den komprimierten Läppchen findet sich eine große Anzahl teils etwas unregelmäßiger, aber meist runder Lymphozytenherde. Daneben auch sehr schöne Lymphfollikel mit Keimzentren. Außerdem findet sich stellenweise perivaskulär im Stroma und auf das Gewebe der komprimierten Läppchen übergreifend unregelmäßige Infiltration mit neutrophilen Leukozyten neben Lymphozyten.

Die Bläschen in den vergrößerten Läppchen sind dicht beieinander gelegen, in der Mehrzahl klein bis mittelgroß, daneben einige größere Bläschen. Sämtliche Bläschen sind von eosin gefärbtem Inhalt angefüllt, öfters das Zentrum mehr blau hämatoxylin gefärbt. Der Inhalt der großen Bläschen fast überall hämatoxylin gefärbt, teilweise geschichtet. Im ganzen ist der Bläscheninhalt kompakt, nicht starke Randvakuolisierung, in den großen Bläschen keine. Nur in den Bläschen mit hohem Zylinderepithel findet sich starke Randvakuolisierung des eosin gefärbten Bläscheninhalts. Das Epithel ist sozusagen überall regelmäßig einschichtig, meist kubisch. Die Zellen in allen Dimensionen ziemlich groß, größer als normal. Die Kerne rund, auch ziemlich groß, bläschenförmig, zentral gelegen. In den großen Bläschen ist das Epithel fast überall gleich wie in den kleineren, nur ganz selten niedrig. Die Kerne überall ziemlich groß, bläschenförmig. In einer nicht unbedeutenden Anzahl von kleinen und mittelgroßen Bläschen ist das Epithel niedrigzylindrisch und hier und da auch hochzylindrisch, hier die Kerne mehr oval, basal gelegen. In den größeren Bläschen hier und da papillenartige Reste von Septen mit denselben Zellen wie an der Peripherie, am freien Ende der Papille meist keine Zellen.

In den komprimierten Läppchen meist nur ganz kleine Bläschen, rundlich oder oval, mit niedrigkubischem Epithel, hie und da etwas unregelmäßig, hie und da desquamierete Zellen im Lumen.

152. Frl. Torn.... Leichte diffuse Hypertrophie der Schilddrüse. Überall regelmäßige Läppchenzeichnung. Läppchen ziemlich groß. Stroma nicht vermehrt. Alle Schnitte zeigen gleiche Bilder. Bläschen überall von mittlerer Größe, nur selten kleine Bläschen. Weit aus die Mehrzahl der Bläschen ist mit ziemlich kompaktem, stark eosin und Gieson färbbarem Inhalt angefüllt, stellenweise ist dieser Inhalt mehr hämatoxylin gefärbt, nach van Gieson braun. Am Rande des kompakten eosin gefärbten Inhalts ziemlich starke Vakuolisierung. Das Epithel hier meist regelmäßig einschichtig, kubisch bis niedrigzylindrisch.

Unter diesen Bläschen finden sich aber viele mit im Inhalt schwimmenden desquamierten Epithelzellen.

Daneben finden sich nur in kleinen Gruppen, nie ein ganzes Läppchen betreffend, kleine Bläschen mit wenig oder keinem färbbarem Inhalt, meist angefüllt mit desquamierten Zellen.

Die Zellen überall klein bis mittelgroß, nur selten etwas größere Zellen.

Im Stroma ganz wenige unregelmäßige Lymphozytenherde.

153. Frl. v. Be... Ganz geringe diffuse Hypertrophie der Schilddrüse beiderseits. Ein Seitenlappen  $5\frac{1}{2}$  auf 3 auf 2 cm. Oberfläche feinlappig, Farbe rötlich, Konsistenz elastisch, nicht derb. Keine vaskulären Symptome. Die Schnittfläche zeigt eine zum Teil sehr scharfe Läppchenzeichnung, Farbe im ganzen rötlichbraun, an einigen Stellen grauweißlich. Transparenz gut. Von der Schnittfläche ist wenig klebrige Flüssigkeit abzustreifen. Das Gewicht eines Seitenlappens beträgt 14 g.

Lupevergrößerung: Läppchenzeichnung etwas undeutlich, aber keine Knotenbildung. Das Stroma ist überall ziemlich gleichmäßig vermehrt, inter- und intralobulär stellenweise kernreich, stellenweise hyalin.

Die Läppchen sind im ganzen klein. Sie bestehen aus kleinen und mittelgroßen runden oder ovalen Bläschen, die durch bindegewebige Septa getrennt sind, nur hie und da Gruppen von Bläschen, zwischen denen nur ganz schmale Septen liegen. Alle Bläschen sind mit kompaktem, stark eosin gefärbtem Inhalt gefüllt, fast überall ohne Randvakuolisierung. Die Zellen sind im ganzen klein, platt bis kubisch, bilden einen regelmäßigen einschichtigen Epithelbelag. Die Kerne ziemlich klein, rundlich. Hie und da finden sich im Bläschen oder Bläschengruppen etwas größere, jedoch sehr selten zylindrische Zellen mit etwas größerem bläschenförmigen Kern. Hier zeigt der eosin gefärbte Bläscheninhalt ziemlich starke Randvakuolisierung.

Im verbreiterten Stroma finden sich zahlreiche längliche Gruppen von Zellen, die im großen ganzen unregelmäßig angeordnet sind, hie und da aber in runden Gruppen wie Bläschen. Zwischen diesen Zellen finden sich hie und da kolloidhaltige Bläschen, zum Teil mit unregelmäßigem Zellbelag. Die Zellen klein, oft von unregelmäßiger Form, mit kleinen, oft deformen Kernen. Diese Zellen sind gleich wie die Zellen, die darum herum unregelmäßig angeordnet liegen. Auch diese Zellen sind klein, mit hellem Protoplasma und kleinem, bläschenförmigem, oft unregelmäßigem Kern. Da diese Gruppen von Zellen allseitig von zum Teil kernreichem Bindegewebe umgeben sind und man einen Übergang von kolloidhaltigen Bläschen in diese Zellgruppen mit denselben Zellen konstatieren kann, so sind diese Zellgruppen wohl als in Degeneration begriffene kleine Läppchen anzusehen.

Lymphozyteninfiltration und lymphoides Gewebe ist nirgends zu finden.

154. Frl. Schü... Mittelgroße diffuse Hypertrophie der ganzen Schilddrüse. Keine vaskulären Symptome. Die rechte Drüsenhälfte liegt zur Untersuchung vor, sie wiegt 34 g. Makroskopisch das Bild der diffusen Kolloidstruma. Sehr transparente glänzende rötliche Schnittfläche, von der viel etwas klebriges Sekret abzustreifen ist. Das makroskopische Bild entspricht demjenigen von Fall 146, nur daß gemäß der geringeren Größe der Struma weniger große Bläschen vorhanden sind. Auch hier ist auffällig, daß wir nur ausnahmsweise abgeplattetes Epithel finden. Dagegen finden wir auch nirgends hochzylindrische Zellen. Sie sind fast überall groß, kubisch

oder niedrigzylindrisch. Die Kerne so zu sagen überall gleich groß, von mittlerer Größe, bläschenförmig, wenig chromatinhaltig. Überall kompakter, stark färbbarer Bläscheninhalt mit mäßiger Randvakuolisierung. Es gilt also für diesen Fall wie für 146, daß wir keine Zellwucherung und auch nur mäßige Zellvergrößerung haben. Lymphozytenherde haben wir hier keine gefunden.

155. Fr. Lyr. . . . . Das Präparat besteht aus einem großen Knoten mit dünner Kapsel, 8 auf 4 auf 4 cm. In der Kapsel finden sich noch einige stark komprimierte Läppchen. Die Bläschen hier teilweise von unregelmäßiger Form, mit Papillen und hohem Zylinderepithel.

Die zentralen Partien des Knotens zeigen homogenes Gewebe mit nur vereinzelt kleinen Bläschen, mit zahlreichen Hämorrhagien. Die peripherischen Partien bestehen aus dichtgelegenen Bläschen, mehr größere als kleinere Bläschen. Die größeren von unregelmäßiger Form. Das Epithel überall einschichtig, kubisch bis hochzylindrisch. Nirgends mehrschichtiges Epithel. Die meisten Bläschen enthalten kompakten, stark färbbaren Inhalt, der aber am Rande in den Bläschen mit Zylinderepithel starke Vakuolisierung zeigt.

In den größeren Bläschen finden sich stellenweise Blutpigmentkörner im Bläscheninhalt, vorzugsweise an der Peripherie, hier sind die Zylinderzellen ganz mit den Pigmentkörnern angefüllt, und auch in den Kapillaren finden sich hier Pigmentkörner.

Keine Lymphozytenansammlungen.

#### Gruppe VII. Nicht echte Basedow-Fälle.

In dieser Gruppe haben wir der Vollständigkeit halber einige Präparate beschrieben, die wir nicht unter den Begriff Basedow'sche Krankheit einreihen und die entschieden nicht als gleichwertig mit den übrigen anzusehen sind. Es ist zunächst als sehr wichtiger klinischer Befund vorzuschicken, daß in keinem dieser Fälle vaskuläre Symptome an der Schilddrüse vorhanden waren. Schon dieser Befund macht die klinische Diagnose Basedow zum mindesten fraglich. Wir können hier auf das Klinische nicht weiter eingehen, teilen aber diese Fälle in drei Gruppen ein, die nicht nur klinisch, sondern auch histologisch zusammengehören. Drei Fälle, 146, 150 und 154, sind Fälle von reinem Hyperthyreoidismus in verschiedenen Graden. Die Symptome sind hier auch nicht konstant vorhanden, sondern prägen sich einestheils periodisch, z. B. während der Menses, aus oder bei Aufregung und Anstrengung und, was namentlich von Bedeutung ist, sie sind nicht progredient. Histologisch haben wir es hier mit diffusen Kolloidstrumen zu tun. Sie bilden ein Mittelding zwischen ganz gewöhnlichen Kolloidstrumen und den eigentlichen Basedow-Kolloidstrumen, wie wir sie in den Gruppen I c und III c beschrieben haben. Einmal finden wir eine doch auffallende Zellvergrößerung, in jedem Schnitt findet sich eine größere oder kleinere Anzahl von Bläschen mit Zylinderbelag und hier und da auch beginnende Papillenbildung bzw. Faltung des Wandbelags. Diese Befunde sind entschieden häufiger als in gewöhnlichen Kolloidstrumen. Viel seltener als dort oder gar nicht finden sich hier abgeplattete Zellen, seltener als in gewöhnlichen Strumen, sind Reste von Septen zweier verschmolzener Follikel.

Im Vergleich mit den Präparaten der eigentlichen Basedow-Fälle ist hervorzuheben, daß die umschriebene Zellwucherung eine bedeutend geringere ist. Wir finden nirgends so hohe und namentlich keulenförmige Zellen wie dort, das Protoplasma ist hier fast überall gleichmäßig gefärbt und gekörnt, die Aufhellung und Vakuolisierung gegen das freie Ende zu fehlt. Die Kerne sind nicht, wie dort,

überall basal gelegen, die Kerngröße ist nirgends wechselnd. Wir finden hier auch sozusagen nirgends umschriebene unregelmäßige Zellwucherung mit Desquamation der Zellen. Der Bläscheninhalt ist kompakter, die Menge des kompakten Inhalts viel größer. Wir finden auch vielfach konzentrisch geschichtetes Kolloid mit Spalten, das dem Hämatoxylin zugänglich ist.

Die zweite Gruppe von Präparaten stammt von Fällen, die gewöhnlich als Kropfherz bezeichnet werden. Es gehört auch dazu eine Anzahl von Knoten-Kropfpräparaten, die wir deshalb der Vollständigkeit halber hier einreihen. Es ist aus dem klinischen Bilde zu erwähnen, daß bei diesen Fällen meist etwas Druck der Struma auf die Trachea bestanden hat. Die Symptome von seiten des Herzens stehen im Vordergrund. Daneben bestehen Symptome von Basedow, wie Hitze, Schweiß, Aufregung, Tremor, Abmagerung in verschiedenem Grade. Ob dieselben sekundär durch Jodbehandlung hinzugekommen sind, ist nicht immer festzustellen, aber sehr wahrscheinlich. Das histologische Bild bietet nichts Charakteristisches dar. Wir finden zwar stellenweise sichere Vergrößerung und auch Wucherung des Epithels, hie und da auch unregelmäßige Wucherung des Epithels und Desquamation. Jedoch sind diese Befunde kaum häufiger als in Strumen bzw. Drüsen ohne Basedow. Wo sie vorhanden sind, ist dasselbe zu bemerken, wie für die drei zuerst in dieser Gruppe beschriebenen Präparate, nämlich daß die charakteristische Zell- und Kernveränderung, wie wir sie in den echten Basedow-Fällen fanden, fehlt. Auch der Bläscheninhalt verhält sich im ganzen wie in den Fällen 146, 150 und 154. Was die Knotenstrumen anbetrifft, so verweisen wir noch auf die Besprechung der Befunde der Gruppe VIII.

Endlich haben wir drittens in dieser Gruppe drei Präparate von Kranken, bei denen lediglich nervöse Symptome vorhanden waren, die als Basedowicid zugesandt waren, bei denen aber die objektive Untersuchung die Diagnose nicht zuließ. Wir heben hier auch besonders hervor: 1. daß die Blutveränderung fehlte, 2. keine vaskulären Erscheinungen an den Drüsen vorhanden waren, 3. nur ganz geringe Vergrößerung der Drüse vorhanden war.

Bei den Kranken, von denen die Präparate 147 und 152 stammen, sollen früher deutlichere Symptome von Basedow vorhanden gewesen sein.

Das Präparat 147 entspricht etwas denjenigen, die wir in Gruppe VI beschrieben haben, und zwar denjenigen, die von Kranken stammten, die zur Zeit der Untersuchung des Präparats bedeutend gebessert waren. Wir finden hier namentlich auch Bildung lymphoiden Gewebes unter Verbreiterung des Stromas. Hingegen ist die Zellvergrößerung und Zellwucherung viel geringer als dort, nur stellenweise vorhanden.

Im Präparat 152 sind nur wenige Herde von Lymphozyten vorhanden. Die Zellvergrößerung und Zellwucherung fehlt fast ganz. Die Befunde von desquamierten Zellen, welche hie und da das Lumen kleiner Bläschen ausfüllen, sind nicht häufiger, als sie in sogenannten normalen Drüsen auch gefunden werden. Der Unterschied zu den Basedow-Drüsen ist der, daß Zellen und Kerne sich nicht reichlich und stark vergrößern.

Das dritte Präparat 153 zeigt keine der Charaktere, die wir bisher bei *Baselow*-Strumen beschrieben haben. Die Drüse ist nicht normal, insofern eine Vermehrung und teilweise hyaline Entartung des inter- und intralobulären Stromas vorhanden ist. Das Bindegewebe ist kernreich, was wir in den *Baselow*-Strumen nicht fanden. Es findet sich hier keine Lymphozyteninfiltration und keine Bildung lymphoiden Gewebes.

Für alle drei Fälle ist besonders noch hervorzuheben, daß der Bläscheninhalt die für *Baselow* charakteristische Verflüssigung nirgends aufweist.

Was diesen Präparaten, abgesehen von den qualitativen und quantitativen histologischen Unterschieden, charakteristisch ist, ist das, daß die Veränderung keine progrediente, über die ganze Drüse sich gleichmäßig ausbreitende ist. Es ist dies histologisch an der fehlenden Proportionalität der Veränderungen nachzuweisen und daran, daß wir hier stets Partien finden, in denen die Veränderungen ganz fehlen.

### Gruppe VIII.

156. Hr. Ba. . . . . Die Struma besteht aus diffusem Gewebe und mehreren Knoten. Knoten im Durchmesser von 2 bis 3 cm. Die Struma bietet in den diffusen Partien und in den Knoten genau das Bild der Gruppe III b dar. Es finden sich nur in wenigen Lämpchen, in den Knoten gar keine Bläschen mit einschichtig regelmäßigem Epithel und zentral kompaktem färbbarem Bläscheninhalt mit starken Randvakuolen. Hier das Epithel niedrigzylindrisch. In den Randpartien des diffusen Gewebes sowie ganz peripherisch in den Knoten finden sich einige unregelmäßige größere Bläschen mit zum Teil regelmäßig einschichtigem hohen Zylinderepithel, zum Teil mehrschichtig unregelmäßigem Epithelbelag. Hier findet sich nur zentral wenig gefärbter kompakter Inhalt, peripherisch starke Vakuolisierung. Im übrigen findet sich überall in den in der Mehrzahl mittelgroßen und kleinen Bläschen des diffusen Gewebes und der Knoten unregelmäßig mehrschichtiges Epithel aus großen kubischen, polyedrischen oder rundlichen Zellen bestehend, die in der Größe wenig variieren, mit verschieden großen Kernen. In vielen Lämpchen, weniger in den Knoten, überwiegen die kleinen runden, ganz dunkel gefärbten Kerne, die von Lymphozytenkernen nicht zu unterscheiden sind. Überall aber findet sich um den Kern ein gut erhaltenes Zellprotoplasma mit scharfen Zellgrenzen, das Protoplasma hell. In diesen Bläschen nirgends kompakter, gut färbbarer Inhalt, überall schwach gefärbter dünner Inhalt oder nur ein Fasernetz. Hier und da in den Knoten finden sich in den Bläschen rote Blutkörperchen. Einige verkleinerte Lämpchen finden sich im diffusen Gewebe, die den in den Gruppen II und III beschriebenen atrophischen Lämpchen entsprechen. Das Bindegewebe um diese Lämpchen etwas vermehrt. Im Stroma sehr zahlreiche Lymphozytenansammlungen, zum größten Teil von runder Form. Zahlreiche schöne Lymphfollikel mit Keimzentren, namentlich im Stroma um die Knoten gelegen.

Also sehr starke *Baselow*-Veränderungen in den Knoten und im diffusen Gewebe.

157. Frau E. . . . . Der rechte Schilddrüsenlappen, der zur Untersuchung vorliegt, mißt  $10\frac{1}{2}$  auf  $3\frac{1}{2}$  auf 3 cm. Klinisch ist der linke Lappen bedeutend kleiner. Beiderseits starke vaskuläre Symptome. Im Unterhorn finden sich einige bis  $2\frac{1}{2}$  cm im Durchmesser messende Knoten. Subkapsulär ist hier nur wenig komprimiertes Schilddrüsenengewebe. Das Oberhorn und der Isthmus sind diffus hypertrophisch. Alle Schnitte zeigen hier das Bild der Gruppe I c. Die Bläschen sind in der Mehrzahl klein, in jedem Lämpchen findet sich jedoch auch eine Anzahl mittelgroßer und größerer Bläschen von ganz unregelmäßiger Form, mit Papillenbildung. Das Epithel verhält sich ganz wie in Gruppe I c, ebenso der Bläscheninhalt. Auch hier finden sich selten Gruppen von Bläschen mit teilweise etwas niedrigerem Epithel und falschen Papillenbildungen. Hier findet sich ziemlich stark eosin gefärbter Inhalt. Im übrigen fast überall farbloser Inhalt, nur in vereinzelt Bläschen ein oder mehrere kompakte Schollen, die intensiv eosin oder auch bläulich gefärbt sind.

158. Fr. Groe. . . . Struma vor der Erkrankung. Leichter Fall, rezidivierend. Die Struma besteht aus diffusem Gewebe und einem Knoten von 3 auf 4 cm Durchmesser.

Das diffuse Gewebe zeigt Veränderungen, wie wir sie in Gruppe I d gefunden haben. Es findet sich aber auch eine Anzahl von umschriebenen Stellen, wo das Epithel mehrschichtig ist und ins Lumen desquamierte Zellen sich finden. Im interlobulären Stroma und auch intralobulär zahlreiche kleine Lymphozytenherde von rundlicher Form, wenige unregelmäßige perivaskuläre Herde. Das Gewebe des Knotens zeigt den Bau der Strumen der Gruppe III b.

159. Fr. K. . . . Die Struma, die zur Untersuchung vorliegt, besteht wesentlich aus einem größeren Knoten von 6 auf  $3\frac{1}{2}$  auf 3 cm. Daneben nur wenig Thyreoideagewebe. Das letztere ist ziemlich stark komprimiert, die Läppchen verkleinert, bestehen aus dicht gelegenen kleinen Bläschen mit überall regelmäßig einschichtigem kubischen Epithel. Der Bläscheninhalt dünnflüssig, wenig eosin gefärbt. Stroma nicht vermehrt. Im Stroma reichliche kleine, unregelmäßige und runde Lymphozytenherde und Lymphfollikel mit Keimzentren.

Der Knoten zeigt eine dünne, bindegewebige Kapsel, in welcher sich zahlreiche unregelmäßige Lymphozytenherde finden. Die peripherischen Teile des Knotens bestehen überall gleichmäßig aus dichtgelegenen, senkrecht zur Kapsel gestellten, länglichen Bläschen, die zum Teil regelmäßig einschichtiges Zylinderepithel, vielfach sehr hoch, zeigen, hier nur zentral stark gefärbter Bläscheninhalt mit starker Randvakuolisierung. Die Bläschen hie und da von unregelmäßiger Form, mit Papillen. Daneben Bläschen mit unregelmäßig mehrschichtigem Epithel aus verschiedenen geformten: kubischen, polyedrischen und rundlichen Zellen mit zahlreichen ins Lumen desquamierten Zellen, die dasselbe häufig ganz ausfüllen. In den Stromabalken, die von der Kapsel ins Bläschen Gewebe unregelmäßig hereinragen, finden sich zahlreiche unregelmäßige und runde Lymphozytenherde. In den zentralen Partien ist das Stroma reichlicher. Die Bläschen mehr oval oder rundlich, fast alle zeigen mehrschichtiges Epithel, das das Lumen meist ganz ausfüllt. Nur in wenigen Bläschen etwas stärker gefärbter, aber nicht kompakter Bläscheninhalt. Hier vielfach kleine Blutungen. Keine Lymphozytenherde in den zentralen Partien. In den diffusiven Partien ist also nur das reichliche Vorhandensein von Lymphozytenherden auffällig. Der Knoten zeigt die typischen Veränderungen, wie wir sie in den Gruppen III a und III b gefunden haben.

160. Hr. Ma. . . . Die Struma besteht aus einem großen Knoten, um welchen herum sich wenig diffuses Gewebe findet. Dieses sowie die peripherischen Teile des Knotens zeigen genau denselben Bau, und zwar das Bild, das wir in Gruppe III a und III b beschrieben haben. Nur außerhalb der Kapsel des Knotens, in den peripherischen Partien des diffus hyperplastischen Gewebes, finden sich mittelgroße und etwas größere Bläschen mit regelmäßig einschichtigem hohen Zylinderepithel, nur zentral kompaktem, peripherisch stark vakuolisiertem Bläscheninhalt. Abgesehen von diesen Bläschen findet sich in allen Bläschen des diffusiven Anteils und des Knotens unregelmäßig mehrschichtiges Epithel mit mehr oder weniger desquamierten Zellen, die oft das Lumen ganz ausfüllen. Die Zellen wechseln etwas in Größe, selten sind sie zylindrisch, meist groß, kubisch, polyedrisch oder rundlich. Die Kerne wechseln teils in der Größe, es finden sich relativ viele ganz kleine runde Kerne, stark gefärbt wie Lymphozytenkerne. In vielen Bläschen noch färbbarer, aber ziemlich dünnflüssiger Inhalt. In der Kapsel des Knotens finden sich spärliche, etwas unregelmäßige Lymphozytenherde. Gegen das Zentrum des Knotens zahlreiche Hämorrhagien.

161. Fr. V. O. . . . Sehr ausgesprochener Fall. Struma bestand seit der Kindheit, in der Hauptsache diffus, aber überall kleine Knoten. Knoten meist in Form von Kolloidknoten, bestehend aus großen und sehr großen, zum Teil konfluierenden Bläschen mit niedrigem bis ganz abgeplattetem Epithel. Kolloid sehr dick, dunkel, oft hämatoxylin färbbar. Hie und da in diesen Knoten Hämorrhagien oder Reste von solchen.

Das diffuse Gewebe, das überwiegend ist, zeigt schöne Läppchenzeichnung. Läppchen zum Teil stark vergrößert. Hier finden sich die charakteristischen Veränderungen.

In der Mehrzahl bestehen die Läppchen aus eng liegenden großen Bläschen, die überall zylindrisches bis hochzylindrisches Epithel mit basalem bläschenförmigem, ziemlich chromatin-

reichem Kern besitzen. Bläscheninhalt ziemlich stark färbbar, zentral am Rande starke Vakuolisierung. In den kleinen Bläschen-Epithelzellen überall groß, in allen Dimensionen, oder zylindrisch. Das Lumen klein, hier nur sehr schwach gefärbter Inhalt oder ein feines Fasernetz. In einigen wenigen Läppchen mit vorzüglich kleineren oder mittelgroßen Bläschen findet sich mehrschichtiges Epithel und ins Lumen desquamierete Epithelzellen. Diese sind alle ziemlich groß. Die Kerne alle mittelgroß, mäßig chromatinhaltig.

In den Bläschen finden sich stellenweise zahlreiche rote Blutkörper und auch gelapptkernige Leukozyten. Das Stroma um die Knoten ist etwas vermehrt, nicht kernreich, sonst spärlich. Im Stroma ziemlich viele kleine unregelmäßige Lymphozytenherde und auch Lymphfollikel mit Keimzentren.

Das Bild entspricht also der Gruppe III c, die Knoten zeigen keine für B a s e d o w charakteristischen Veränderungen.

162. Frau Ro.... Schwerer Fall. Pat. hat eine Struma vor dem B a s e d o w. Wachstum mit der Krankheit. Starke vaskuläre Symptome. Struma nodosa beiderseits, rechts ein großer Knoten, links mehrere kleine Knoten. Die rechte Struma liegt zur Untersuchung vor, der Knoten mißt 7 auf 4 auf 3 cm, hat ziemlich glatte Oberfläche. Um den Knoten herum Reste von stark komprimiertem Thyreoideagewebe, das keine Besonderheiten darbietet. Der Knoten zeigt hellgraugelbliche Farbe, kompakte Konsistenz, von der Schnittfläche ist dünnflüssiger Saft abzustreifen.

Die zentralen Partien des Knotens sind degeneriert, das Gewebe homogen, mit ausgedehnten Hämorrhagien, nur vereinzelte kleine Drüsenbläschen von Stroma getrennt. Die peripherischen Partien bestehen aus dicht gedrängten Bläschen, zum Teil größer, zum Teil mittelgroß und klein. Weitans die Mehrzahl der Bläschen hat regelmäßig einschichtiges Epithel, das niedrig- bis hochzylindrisch ist, in den größeren Bläschen Papillenbildung. Nur in vereinzelten Bläschen zentral kompaktes, dunkel gefärbtes Kolloid, in der Peripherie starke Vakuolisierung, in der Mehrzahl der Bläschen dünnflüssige, ganz wenig färbbarer Inhalt. Nur in vereinzelten Bläschen findet sich mehrschichtig unregelmäßiges Epithel mit ins Lumen desquamierten Zellen. Hier alle Zellen ziemlich groß, alle Kerne mittelgroß bis groß, bläschenförmig, mäßig chromatinreich.

Hier finden wir also die Veränderungen, wie sie namentlich in der Gruppe I a und b gefunden werden, nur ist die Unregelmäßigkeit der Bläschen weniger stark. Auch einige Stellen mit Übergang zur Gruppe III sind vorhanden.

Lymphozytenansammlungen haben wir hier gar keine gefunden.

163. Frau Sta.. Mittelgroße Struma, zum großen Teil aus diffusem Gewebe bestehend, mit einem kleinen Knoten von 3 auf 3 auf 2 cm. Diffuses Gewebe und Knoten zeigen denselben Bau, der demjenigen der Gruppen III a und III b entspricht. Einige Läppchen sind komprimiert, Stroma hier etwas vermehrt, hier einzelne rundliche Lymphozytenherde. Das Präparat dieses Falles entspricht demjenigen von Fall 173 vollständig; nur sind hier die Veränderungen etwas weniger stark, indem mehr färbbarer Bläscheninhalt vorhanden ist und die Zellwucherung nicht so üppig ist. Es finden sich hier stellenweise Bläschen von mittlerer Größe mit regelmäßig kubischem einschichtigem Epithel, mit ziemlich stark gefärbtem Bläscheninhalt, der am Rande nur kleine Vakuolen zeigt, also normale Bläschen.

Die Veränderungen sind also im diffusem Gewebe und auch im Knoten wie in Gruppe III b, aber nicht sehr hochgradig.

164. Frau Se.... Frühfall schwerer Art. Mittelgroße Struma, zum größten Teil diffus hyperplastisch, mit einem Kolloidknoten von 4 auf 3 auf 2 cm.

Im diffusem Teil regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen stellenweise vergrößert. Die Mehrzahl der Bläschen groß, sind meist unregelmäßig mit schönen Papillen. Hier überall einschichtig regelmäßiger Belag von hohen Zylinderzellen, zum Teil keulenförmigen Zellen mit stark aufgehelltem Protoplasma gegen das Lumen zu. In den mittelgroßen und kleinen Bläschen großes kubisches bis zylindrisches Epithel. Nur in den großen Bläschen findet sich zentral noch ziemlich viel kompakter, stark gefärbter Bläscheninhalt, peripherisch eine breite Zone mit starker Vakuolisierung, in den kleineren Bläschen meist ganz wenig färbbarer Inhalt oder nur ein feines

Fasernetz. An wenigen ganz umschriebenen Stellen mehrschichtiges Zylinderepithel, das allmählich unregelmäßig wird gegen das Lumen zu. Das Stroma nicht vermehrt, in demselben auch intralobulär mehrere runde Lymphozytenherde und typische Lymphfollikel mit Keimzentren. In diesem Präparat sind die Kapillaren alle stark gefüllt. Man sieht sehr schön, daß die Zellen direkt den Kapillaren aufliegen und daß auch in den Papillen hier und da schöne Gefäßschlingen im Schnitt zu sehen sind, auch hier liegt das Epithel den Kapillaren direkt auf, meist ist kein Stroma zu sehen.

In einem Läppchen fanden wir hier dieselben Zellen, zu Follikeln und Strängen angeordnet, wie wir sie z. B. in Fall 95 und 113 sehr schön gefunden haben, die wir unten besonders beschreiben werden, die den Zellen der Hypophyse sehr ähnlich sehen.

In dem Knoten finden wir genau dieselben charakteristischen Veränderungen wie in den diffusen Partien, nur noch stärker ausgeprägt. Auch hier sind die Gefäße stark gefüllt, was in den Papillen sehr schön zu sehen ist. Auch hier finden sich im Bläschengewebe einige kleine runde Lymphozytenherde. Auch hier findet sich eine Stelle mit den hypophysisähnlichen Zellen.

Der Fall zeigt im diffusen Teil sowohl als im Knoten die charakteristischen Veränderungen der Gruppe I in ausgesprochenem Maße.

165. Fr. Vo. . . Struma nodosa et diffusa. Die rechte Struma liegt zur Untersuchung vor. Im diffusen Gewebe sind mehrere kleine, bis  $2\frac{1}{2}$  cm im Durchmesser messende Knoten eingelagert. Die Struma zeigt makroskopisch das Bild der Kolloidstruma, nur daß die Farbe etwas blasser ist auf dem Durchschnitt und daß das abzustreifende Sekret, das sehr reichlich ist, viel dünnflüssiger ist als bei einer gewöhnlichen Kolloidstruma.

Das mikroskopische Bild entspricht demjenigen der Gruppe III c. Nur finden sich in den Bläschen mit regelmäßig einschichtigem Epithel nicht sehr hohe Zylinderzellen und nicht sehr zahlreiche Papillen. Der Bläscheninhalt zeigt eine sehr starke Randvakuolisierung. In einer sehr großen Zahl von Bläschen ist mehrschichtig unregelmäßiges Epithel und zahlreiche ins Lumen desquamierte Zellen. Der Bläscheninhalt ist hier sehr wenig gefärbt. Das Stroma vielfach etwas verbreitert. Ganz geringe perivaskuläre Lymphozytenansammlungen, nirgends Bildung von Lymphfollikeln.

Auffallend gegenüber der gewöhnlichen Kolloidstruma ist die starke Randverflüssigung des Kolloids, die ziemlich hohen Zellen, aber besonders auch die Mehrschichtigkeit und Desquamation des Epithels.

166. Hr. Gra.. Frühfall. Große Knotenstruma, bestehend aus mehreren Knoten und dazwischen noch ziemlich viel diffusem Gewebe. Die Knoten sind im Zentrum degeneriert. In den peripherischen Schichten sind die Bläschen erhalten, bieten aber keine charakteristischen Veränderungen an Epithel und Bläscheninhalt. Nur ein kleinerer Knoten zeigt in der Peripherie kleine bis mittelgroße und auch größere Bläschen, die zum Teil regelmäßig einschichtiges hohes Zylinderepithel oder mehrschichtig unregelmäßiges Epithel mit zahlreichen ins Lumen desquamierten Zellen haben.

Im diffusen Teil regelmäßiger Läppchenbau. Einige Läppchen gegen die Knoten zu stark komprimiert, die übrigen Läppchen vergrößert. In den komprimierten Läppchen ist das Stroma vermehrt und kernreich, die Bläschen klein, bieten nichts Charakteristisches dar. In den vergrößerten Läppchen finden sich kleine bis mittelgroße und auch große Bläschen. In den letzteren findet sich ein regelmäßig einschichtiger Zellbelag von Zylinderzellen. Die Bläschen zeigen unregelmäßige Form mit Papillenbildung, an den Papillen hohes Zylinderepithel. In den kleineren und mittelgroßen Bläschen auch überall einschichtig regelmäßiger Zellbelag von großen kubischen bis niedrig- und hochzylindrischen Zellen. Das Protoplasma der Zellen überall hell, in den Zylinderzellen gegen das Lumen zu ganz hell. Die Kerne ziemlich groß, bläschenförmig, in den kubischen Zellen weniger, in den Zylinderzellen stärker chromatinhaltig. Sozusagen alle Bläschen sind mit kompaktem Kolloid angefüllt. Dasselbe zeigt nur ausnahmsweise leichte Blaufärbung im Zentrum und ist ausnahmsweise geschichtet und konzentrisch retrahiert, fast überall finden sich in der Peripherie Vakuolen, da, wo Zylinderzellen sind, sehr starke Vakuolisierung. Kein mehrschichtiges Epithel, keine Lymphozytenherde.

Die Veränderungen entsprechen den Bildern in Gruppe I c, teilweise auch IV. Der Fall ist ein Anfangsfall und nicht sehr hochgradig. Er demonstriert die *Baselow*-Veränderungen an Bläscheninhalt und Epithel, in einer stark kolloid entarteten Struma.

167. Hr. Biel, . . . . . Kleinknotige Kolloidstruma. Vor 4 Jahren wegen *Baselow*-Symptomen wurden beide Arteriae thyr. sup. ligiert. Danach bedeutende Besserung. Durch Überanstrengung Rezidiv. Es steht die linke Struma zur Untersuchung zur Verfügung. Sie mißt 7 auf 4 auf 3 cm und besteht aus zahlreichen kleineren Knoten. Im Oberhorn ist das Gewebe diffus und zeigt Lappchenzeichnung. Die Bläschen sind hier klein, mit wenig zentralem färbbarem Bläscheninhalt, zum Teil mit einschichtigem Zylinderepithel, zum Teil mehrschichtig unregelmäßiges Epithel, das die Bläschen ganz ausfüllt. Einige Lappchen sind ganz aus kleinen Bläschen zusammengesetzt, deren Lumen ganz von Zellen ausgefüllt ist. Die Zellen zum großen Teil mit kleinem dunklen Kern, wie Lymphozytenkerne. Diese Lappchen entsprechen den in den Gruppen II und III beschriebenen atrophischen Lappchen.

In dem knotigen Teil finden sich zum größten Teil mittelgroße und große Bläschen, die stellenweise Reste von Zwischenwänden zweier Bläschen, also falsche Papillen aufweisen. Das Epithel überall niedrig- bis hochzylindrisch, auch Papillen, die durch Fältelung der Wand zu deuten sind. Die Bilder entsprechen denen von Gruppe I c. In dieser Struma sind nirgends Lymphozytenherde oder Lymphfollikel gefunden worden.

168. Frl. Kus, . . . . . Struma nodosa mit leichten *Baselow*-Symptomen. Struma vor der Erkrankung. Das Präparat besteht aus einem größeren Knoten von  $4\frac{1}{2}$  auf 7 auf  $3\frac{1}{2}$  cm, und um denselben herum eine dünne Schale sehr stark komprimierten Thyreoideagewebes. Die Bläschen sind hier klein, kolloidhaltig. Das Epithel abgeplattet. Um diese atrophischen Lappchen sowie in denselben finden sich follikelähnliche Lymphozytenhaufen und typische Follikel mit Keimzentren.

Der Knoten ist im Zentrum hyalin entartet. In dem hyalinen Gewebe finden sich nur zerstreute Gruppen von kleinen Bläschen mit meist niedrigem Epithel. In der Peripherie des Knotens findet sich eine 2 bis 4 mm breite Zone von erhaltenem Bläschengewebe. Die Bläschen liegen sehr dicht beieinander, sind klein, mittelgroß oder größer, zum Teil ziemlich groß. Die meisten Bläschen enthalten färbbaren Inhalt. Das Epithel überall unregelmäßig mehrschichtig. Im Bläscheninhalt überall zahlreiche desquamierte Zellen. Der Bläscheninhalt zeigt sehr starke Vakuolisierung.

169. Fr. Grie, . . . . . Die Strumahälfte, die zur Untersuchung vorliegt, besteht aus zwei größeren Knoten. Der eine 4 auf 3 auf  $2\frac{1}{2}$  cm, der andere 3 auf 3 auf 2 cm. Beide Knoten sind von einer ganz schmalen Lage stark komprimierten Drüsengewebes umgeben, in welchem sich nichts Charakteristisches findet. Der kleinere Knoten zeigt gegen das Zentrum zu Vermehrung des Bindegewebes und hyaline Degeneration desselben, die übrigen Teile gut vaskularisiert, im größeren Knoten keine Degenerationserscheinungen. Beide Knoten zeigen das Bild, wie wir es in Gruppen III a und III b beschrieben haben. In den peripherischen Teilen finden sich etwas größere unregelmäßige Bläschen mit Papillenbildung und wenigstens in einem Teil der Wand regelmäßig einschichtigen Belag von hohen Zylinderzellen. Die Bläschen mit kompaktem gefärbten Inhalt, der aber in der Peripherie sehr starke Vakuolisierung zeigt. In dem größeren Knoten finden sich auch im Innern solche Bläschen, jedoch ist hier der Epithelbelag unregelmäßiger und in der Hauptausdehnung mehrschichtig. Es finden sich hier Bilder, wie sie in Fall 26 beschrieben wurden.

Im übrigen, namentlich in den zentraleren, kleineren Bläschen, findet sich überall unregelmäßig mehrschichtiger Epithelbelag, der sich genau verhält wie derjenige in Gruppen III a und b. Auch der Bläscheninhalt verhält sich wie dort.

Lymphozytenherde haben wir hier keine gefunden.

170. Frau B, . . . . . Sehr schwerer Fall. Zum großen Teil knotige Kolloidstruma, nur unter der ziemlich dicken Kapsel ganz kleine Reste stark komprimierten Thyreoideagewebes, in dem nichts Charakteristisches zu finden ist. Im Knotengewebe fehlt die Lappcheneinteilung, Gewebe überall gut vaskularisiert, keine Degenerationserscheinungen. Die Knoten zeigen denselben Bau.

Die Bläschen überall sehr dicht beieinander, in der Mehrzahl größere und große Bläschen, in der Minderzahl kleinere Bläschen. Die großen Bläschen in der Mehrzahl von unregelmäßiger Form, mit ausgedehnter Papillenbildung, ganz wie in der Gruppe I c. Das Epithel überall groß; in den großen Bläschen überall zylindrisch bis hochzylindrisch; in den kleinen Bläschen groß, kubisch. Kerne groß, bläschenförmig, in den Zylinderzellen mittelgroß, chromatinreicher. Stellenweise ist in Gruppen von hauptsächlich kleineren Bläschen das Epithel mehrschichtig, im Lumen desquamierter gut erhaltene Epithelzellen, selbst das Lumen ganz von solchen Zellen ausgefüllt. Zwischen diesen Zellen auch solche mit ganz kleinem rundem, ganz dunkel gefärbtem Kern in der Größe von Lymphozytenkernen.

In einer großen Anzahl von Bläschen, namentlich den größeren, finden sich rote Blutkörper und auch multinukleäre Leukozyten. Das Stroma ist im ganzen schwach entwickelt, ziemlich zahlreiche, zum Teil schön rundliche Lymphozytenherde vorhanden. Die *Baselow*-Veränderungen finden sich also in allen Knoten und entsprechen denjenigen der Gruppe III c.

171. Frau Mu. . . . Mittelgroße Struma mit kleinen, bis zu 2 cm im Durchmesser messenden Knoten, daneben ziemlich viel diffus hyperplastisches Gewebe. Starke vaskuläre Symptome.

In der diffusen Partie ist eine ziemlich gute regelmäßige Läppchenzeichnung vorhanden. Die Läppchen wenig vergrößert. Das Stroma nicht vermehrt. Alle Läppchen sind ganz gleich gebaut. Sie bestehen aus ganz dicht liegenden Bläschen von in der Mehrzahl mittlerer Größe. Daneben auch größere Bläschen. Die Bläschen zeigen überall regelmäßig einschichtigen Zellbelag von großen kubischen bis niedrigzylindrischen Zellen. Nur eine geringe Anzahl von Bläschen zeigt etwas unregelmäßige Form. Hier ist immer wenigstens ein Teil des Epithels hochzylindrisch. Sämtliche Bläschen sind mit kompaktem, stark eosin färbbarem Inhalt gefüllt. Derselbe zeigt aber am Rande zahlreiche Vakuolen, da, wo Zylinderzellen sich finden, sehr große Vakuolen.

Diese diffuse Partie entspricht den Bildern, die wir in den Präparaten der Gruppe IV gefunden haben. Jedoch fehlt jegliche unregelmäßige Zellwucherung.

Die zwei in der Drüsenhälfte vorhandenen Knoten zeigen beide den ganz gleichen Bau, der im ganzen demjenigen der diffusen Struma entspricht. Sehr dichtgelegene Bläschen von sehr variabler Größe, hier auch ganz kleine Bläschen. Einige große Bläschen zeigen Reste von Interfollikularsepten. Auch hier das Epithel überall regelmäßig einschichtig, aber die Zellen in weitaus der Mehrzahl zylindrisch, vielfach hochzylindrisch. Auch hier ist die Mehrzahl der Bläschen mit kompaktem, gut färbbarem Bläscheninhalt angefüllt, der aber am Rande starke Vakuolisierung zeigt. In den Bläschen mit hohem Zylinderepithel ist der Bläscheninhalt noch mehr verflüssigt, es finden sich nur Schollen kompakten, stark färbbaren Inhalts oder nur dünnflüssiger Inhalt. Auch hier keine unregelmäßige Zellwucherung. Sehr auffällig ist, daß während im Bläschengewebe sowohl der diffusen Partien als auch der Knoten sich keine Lymphozytenherde finden, dieselben um die zwei Knoten herum, außerhalb der bindegewebigen Kapsel derselben, sich finden, und zwar in Form von runden Herden und ausgebildeten Lymphfollikeln mit Keimzentren.

172. Fr. Kup. . . . . Schwerer Fall. Große beiderseitige Struma mit starken vaskulären Symptomen. Die rechte Struma liegt zur Untersuchung vor. Makroskopisch das Bild der gewöhnlichen Kolloidstruma mit diffusum Gewebe und zahlreichen eingelagerten Knoten von 1½ bis mehrere cm Durchmesser. Der Durchschnitt des Präparates unterscheidet sich von der gewöhnlichen Struma dadurch, daß die Farbe viel blasser ist und daß das abzustreifende Sekret viel dünnflüssiger ist.

Das diffuse Gewebe zeigt regelmäßige Läppchenzeichnung. Die Läppchen teilweise komprimiert, verkleinert. Stroma nicht vermehrt zwischen den Läppchen. Intralobulär ist das Stroma verbreitert. Wir finden die Veränderungen der Gruppen III a und b mit einer schmalen Randzone, mit gut erhaltenem einschichtig hohem Zylinderepithel und Papillenbildung. Kolloid mit sehr starken Vakuolen. Im Innern überall mehrschichtig unregelmäßiges Epithel mit zahlreichen gelockerten Zellen im Lumen, nur ganz schwach färbbarer Bläscheninhalt. Die Kerne der Zellen von sehr wechselnder Größe.

Die Knoten zeigen eine etwas wechselnde Zusammensetzung. Zahlreiche Knoten zeigen das Bild der Gruppe I c oder III c. Überall die starke Verflüssigung des Bläscheninhalts gegenüber

gewöhnlichen Kolloidknoten, überall hohes Zylinderepithel oder mehrschichtig unregelmäßiges Epithel.

Eine Anzahl anderer Knoten zeigt kein charakteristisches Bild, sie bestehen aus mehr oder weniger soliden Zellsträngen, die netzförmig miteinander verbunden sind, nur selten sieht man ein Lumen, hier ist kein färbbarer Inhalt vorhanden.

Lymphozytenherde oder Lymphfollikel haben wir in diesem Präparat nirgends gefunden.

173. Frau Deh. . . . . Mittelgroße Struma, bestehend aus mehreren kleinen Knoten bis 3 auf 2 auf 2 cm und diffusum Gewebe dazwischen. Um die Knoten herum stark komprimierte Thyreoidaleppchen, in denen das Bindegewebe vermehrt und kernreich ist. In diesem sehr zahlreiche runde Lymphozytenherde und zahlreiche schöne Lymphfollikel mit Keimzentren.

Im übrigen bieten das diffuse Gewebe sowie die peripherischen Teile der Knoten genau das Bild der Gruppen III a und III b dar. Nur in den peripherischen Teilen einige größere unregelmäßige Bläschen mit, allerdings meist nicht in der ganzen Peripherie, einschichtigem Zylinderepithel, sonst überall mehrschichtig unregelmäßiges Epithel mit ins Lumen desquamierten Zellen. Die Zellen etwas wechselnd in der Größe. Die Kerne zum Teil mittelgroß, bläschenförmig, mäßig chromatinhaltig, zum Teil klein, rund, ganz dunkel gefärbt wie Lymphozytenkerne, zum Teil auch größere Kerne mit starkem Chromatingehalt.

Im Zentrum der Knoten hyaline Degeneration des Stromas und Blutungen und mehrere ganz große, mit Kolloid angefüllte Bläschen.

174. Fr. Foe. . . . . Schwerer Fall. Die Strumahälfte, die zur Untersuchung vorliegt, besteht aus einem Knoten im Unterhorn von 6 auf 4½ auf 3 cm und einem diffus hyperplastischen Oberhorn. Das letztere zeigt überall regelmäßigen Läppchenbau. Die Läppchen von mittlerer Größe. Der Bau des Gewebes entspricht ganz den Bildern der Gruppen III a und III b. In der Randzone regelmäßige Zylinderzellwucherung, sonst überall mehrschichtig unregelmäßiges Epithel, zum Teil auch mehrschichtiges Zylinderepithel. Kolloid in der Randzone in zentralen Schollen, mit starker Vakuolisierung am Rande. Im Innern der Bläschen mit unregelmäßigem Epithel, überall dünnflüssiger, wenig färbbarer Bläscheninhalt.

Stroma nicht vermehrt. Im Stroma eine ziemliche Anzahl rundlicher Lymphozytenherde.

Der Knoten ist umgeben von einer dünnen Schicht komprimierter Drüsenläppchen, die denselben Bau zeigen wie die diffusiven Partien. Das Gewebe des Knotens selbst verhält sich auch ganz ebenso wie der diffuse Teil. Eine subkapsuläre Zone enthält unregelmäßig geformte Bläschen mit regelmäßig einschichtigem Zylinderepithel. Im Innern des Knotens haben fast alle Bläschen unregelmäßig mehrschichtigen Zellbelag mit im Lumen desquamierten Zellen und in der Größe wechselnden Kernen.

175. Fr. Schu. . . . . Typischer schwerer Jod - B a s e d o w. Die Struma besteht aus einem ziemlich großen Knoten 8 auf 5 auf 4 cm, der eine dünne bindegewebige Kapsel zeigt, nur stellenweise eine dünne Lage von ganz komprimierten Drüsenläppchen.

Die peripherischen Teile des Knotens verhalten sich etwas anders als die zentraleren. Sie bestehen aus mittelgroßen und größeren Bläschen. Letztere von unregelmäßiger Form mit Papillen mit regelmäßig einschichtigem Belag von hohen Zylinderzellen; der Bläscheninhalt zeigt starke Randvakuolisierung. Man sieht zahlreiche Übergänge von großen, mit Kolloid prall gefüllten Bläschen mit Resten von Zwischensepten und niedrigem Epithel, bis zu den ganz unregelmäßigen Bläschen mit zahlreichen Papillen mit hohem Zylinderepithel. Bilder wie in den Gruppen I c und III c. Im Innern sind auch noch Bläschen vom selben Bau, daneben aber mittelgroße und auch zahlreiche kleine Bläschen mit zylindrischem oder kubischem, hier und da auch abgeplattetem Epithel, gegen das Zentrum des Knotens zu nimmt das Bindegewebe zu und werden die Bläschen spärlicher. Hier sind zahlreiche kleine Hämorrhagien. In den Bläschen überall dünnflüssiger, wenig gefärbter Inhalt. Keine Lymphozytenherde.

In den peripherischen Teilen des Knotens finden sich also die Veränderungen wie in Gruppe I c, in nicht sehr ausgesprochenem Grade, aber angesichts der Größe des Knotens sehr zahlreich.

176. Fr. Var. . . . . Die Struma besteht aus einem gut eigroßen Knoten und stammt von einem sehr schweren Krankheitsfall. Der Bau des Knotens entspricht ganz den Fällen der Gruppe

III a. In den Randpartien finden sich größere unregelmäßig geformte Bläschen mit wenigstens teilweise regelmäßig einschichtigem Zylinderzellbelag, hier im Zentrum kompakter, gut färbbarer Inhalt mit sehr starker Randvakuolisierung. In den übrigen Bläschen sowie in allen Bläschen im Innern des Knotens unregelmäßig mehrschichtiger Zellbelag, in den größeren unregelmäßigen Bläschen teilweise noch ein einschichtiger Zylinderzellbelag oder mehrschichtiges Zylinderepithel. Die Zellen des mehrschichtigen Epithelbelags in der Größe und Form etwas wechselnd. Die Kerne in der Größe und im Chromatingehalt sehr wechselnd; genau wie die Kerne in Gruppe III a. Hier überall dünnflüssiger, wenig gefärbter Bläscheninhalt.

Keine Lymphozytenherde.

177. Herr Wies. . . . Leichte diffuse Hypertrophie mit kleinen Adenomknoten. Gewicht eines Seitenlappens 31 ½ g.

Konsistenz mäßig derb, elastisch. Vorderfläche kleinlappig. Schnittfläche transparent, graurötlich, von der Schnittfläche mäßig viel wenig klebriges Sekret abzustreifen.

Im hyperplastischen Gewebe regelmäßiger Läppchenbau. Läppchen teilweise verkleinert. Stroma nicht vermehrt.

Sämtliche Läppchen gleichmäßig zusammengesetzt aus kleinen bis mittelgroßen, ganz dicht beieinanderliegenden Bläschen, meist von rundlicher Form mit engem Lumen, in dem nur zentral ein kleiner Kern färbbaren Inhalts vorhanden ist. Das Epithel überall unregelmäßig mehrschichtig und mehr oder weniger losgelöste unregelmäßig geordnete Zellen im Lumen. Die Epithelzellen sind fast alle ziemlich groß. Die Kerne ziemlich groß, bläschenförmig, rundlich. Daneben viele sehr große Kerne von etwas unregelmäßiger Form und sehr chromatinreich. Eine große Zahl von Bläschen, namentlich die mittelgroßen, haben unregelmäßige Form, vielfach mit breiteren oder schmäleren papillenartigen Vorsprüngen ins Lumen. Diese Bläschen haben fast alle keinen färbbaren Inhalt. Die Zellen sind zylindrisch bis hochzylindrisch, namentlich an den Papillen. Jedoch ist sozusagen nirgends ein vollständig regelmäßiger einschichtiger Epithelbelag vorhanden, überall findet sich ein Teil oder der ganze Epithelbelag mehrschichtig, die Zellen dann meist von unregelmäßiger Form, mit großen bläschenförmigen Kernen. Zahlreiche, oft das Lumen ganz ausfüllende desquamierte Zellen von gleicher Form. Im Stroma mehrere rundliche Herde von Lymphozyten.

Im hyperplastischen Gewebe eingebettet mehrere ganz kleine Knoten ohne Läppchenzeichnung, vom übrigen Gewebe scharf getrennt, aber ohne bindegewebige Kapsel. Sie bestehen alle aus dichtgelegenen, etwas unregelmäßigen Bläschen, die fast alle mit färbbarem Inhalt gefüllt sind, an der Peripherie sehr starke Vakuolenbildung. Die Zellen sind durchweg hoch und breit, mit großen ovalen bläschenförmigen Kernen.

178. Fr. Col. . . . Ausgesprochener schwerer Basedow mit Struma nodosa. Es liegt die linke Struma zur Untersuchung vor nebst dem Mittelstück. In beiden sind mehrere Knoten von wechselnder Größe vorhanden. Die Schnittfläche des diffusen Gewebes sowie der nicht degenerierten Knoten bietet das typische Aussehen der Basedow-Struma, graugelbliche Farbe. Viel sehr dünnflüssiges, nicht klebriges Sekret abzustreifen, das beim Eintrocknen eine dünne glänzende Schicht bildet. Die Konsistenz des Gewebes ist eine kompakte. Einige Knoten sind zystisch mit Verkalkungen in der Kapsel, andere Knoten zeigen reichlich Verfettung.

Das eher spärliche diffuse Gewebe sowie die nicht degenerierten Partien der Knoten zeigen ganz denselben Bau, welcher dem Bilde der Gruppen I a und c vollständig entspricht. Sehr hohes Zylinderepithel und sehr schöne Papillenbildung in der dort angegebenen Weise. Eine Anzahl namentlich der großen Bläschen enthält zentral gefärbten Bläscheninhalt mit sehr starker Randvakuolisierung, in andern Bläschen nur ein feines Fasernetz im Bläschenlumen zu sehen. Im diffusen Gewebe sowohl wie in den Knoten finden sich einige wenige Stellen, wo das regelmäßig einschichtige Zylinderepithel übergeht in ein unregelmäßig mehrschichtiges, wie wir dies in einigen Fällen der Gruppe I gesehen haben. Im Stroma und intralobulär bzw. im Bläschengewebe der Knoten finden sich ziemlich zahlreiche größere Lymphozytenhaufen, die die Tendenz zeigen, sich zu rundlichen Herden zusammenzugruppieren.

Keine Keimzentren.

### Zusammenfassende Besprechung der Gruppe VIII. Knotenstrumen.

In dieser Gruppe haben wir diejenigen Fälle zusammengestellt, bei denen knotige Strumaformen vorhanden waren, die gewöhnlich als sekundär bezeichnet werden, womit ausgedrückt werden soll, daß sich die Basedow-Veränderungen in einer vorher vorhandenen nodösen Struma entwickelt haben, im Gegensatz zu den primären Fällen, bei denen die Veränderungen eine normale Schilddrüse betroffen haben sollen. Besser ist die Bezeichnung Pierre Marie's Struma basedowificata. Man ging so weit, zu sagen, daß die Basedow-Veränderungen sich nicht ausprägen in den Fällen, bei denen sich schon vorher ein gewöhnlicher Kropf findet (Haemig). Wir werden in der Schlußbesprechung näher auf diese Frage eingehen, können aber hier schon hervorheben, daß bei ausgedehnteren Untersuchungen und namentlich genauerer Kenntnis der charakteristischen Veränderungen diese stets gefunden werden und es sich nur um einen quantitativen Unterschied handelt. Wir finden in dieser Gruppe dieselben Veränderungen wie bei den vorhergehenden Gruppen und könnten die einzelnen Fälle ganz gut den beschriebenen Gruppen zuteilen, indem sich auch hier ganz gut die einzelnen Gruppenunterschiede finden lassen und gar nicht etwa das Bild infolge des Vorhandenseins alter Veränderungen ein mehr komplexes ist.

Vor allem ist zu bemerken, daß die Veränderungen sowohl in den Knoten als auch im umliegenden, noch Läppcheneinteilung darbietenden Gewebe vorhanden sind. Jedoch ist dies nicht immer, sondern nur der weitaus häufigste Fall. Seltener ist nur in den Knoten die histologische Veränderung vorhanden, namentlich finden wir es dann, wenn es sich um einen großen Knoten handelt mit wenig komprimiertem Drüsengewebe. Noch seltener fanden wir, bei einigermaßen ausgesprochener Knotenbildung, nur im diffusen Teil der Struma Veränderungen. Immerhin ist aber zu bemerken, daß wir in den Gruppen I, III a, III c, V und VI mehrere, in der Gruppe I sogar relativ viele Drüsen fanden, bei denen im diffusen Gewebe kleine Kolloidknoten bzw. Kolloidperlen oder Zysten vorhanden waren. Diese Fälle zu den Knotenstrumen zu zählen, wäre doch nicht gerechtfertigt.

Keineswegs wurde von den Patienten dieser Gruppe die Struma immer als vor dem Basedow bestanden angegeben. Im Gegenteil wird sehr oft ausdrücklich angegeben, auch von den Hausärzten, daß vorher gar keine Struma vorhanden war. Dies beweist einmal, daß, wie wir dies schon in unserer ersten Arbeit angegeben haben, mit dem Basedow stets eine deutliche, oft sehr beträchtliche Zunahme auch der Struma nodosa eintritt. Zweitens zeigt es aber, was wir unten genauer besprechen werden, daß man sich auf die Angaben des Vorhandenseins einer normalen Schilddrüse vor dem Basedow ganz und gar nicht verlassen kann. Der Umstand der fast ausnahmslos vom Patienten und Ärzte angegebenen, oft bedeutenden, oft plötzlichen, meist ziemlich raschen Zunahme der Struma nodosa ist an und für sich ein Beweis der Veränderung der

Struma mit der Basedow-Krankheit. Die Zunahme der Struma besteht in einer vermehrten Blutfüllung, in einer Hypervaskularisation, die auch bei der Struma basedowifcata stets klinisch nachweisbar ist.

Im großen ganzen sind, wie dies klinisch schon lange festgestellt ist, die Knotenfälle weniger schwer und prognostisch, namentlich bei operativer Therapie günstiger. Jedoch ist dies im einzelnen gar nicht so sehr der Fall, wie meist angenommen wird. Wir haben sehr schwere Basedow-Fälle mit allen Symptomen, bei Struma nodosa beobachtet, die den schwersten Fällen mit diffuser Vergrößerung der Thyreoidea in nichts nachgeben. Bei diesen Fällen ist klinisch und auch histologisch eine Erkrankung der ganzen Drüse nachweislich. Dies will aber nicht sagen, daß wir stets neben Knoten diffuses erkranktes Gewebe gefunden haben. Es gibt schwere Fälle, die aber nicht häufig sind, bei denen nur Knoten vorhanden sind und nur in der Kapsel Reste von Drüsengewebe, das starke Kompressionserscheinungen zeigt. Es ist dies zugleich auch ein Beweis für die Funktionstüchtigkeit des Knotengewebes.

Abgesehen von diesen sehr schweren Fällen mit Knotenstruma, ist in der Regel eine ungleichmäßige Erkrankung der Drüse nachzuweisen, sowohl klinisch als auch histologisch. Zumal ist dies klinisch an den vaskulären Symptomen zu erkennen. Es gibt Fälle, bei denen der nodöse Anteil nichts mit dem Basedow zu tun hat und auch ohne oder ohne wesentliche Beeinflussung der Krankheit entfernt werden kann (siehe einen Fall in unserer ersten Arbeit über Basedow), und es gibt anderseits Fälle, bei denen klinisch eine Erkrankung der nicht nodösen Struma bzw. Drüse fehlt und die durch Entfernung des Knotens geheilt werden. Diese Fälle aber sind, wie schon erwähnt, nicht so schwere. Gerade bei den Knotenfällen ist am besten ersichtlich, welche Bedeutung die Quantität der Veränderungen in der Drüse für den Grad der Krankheit hat. Unter diesen Fällen fanden wir vorzüglich die reinen Fälle von Jod-Basedow.

Wie verhalten sich nun die histologischen Veränderungen?

Für die drüsigen Partien neben den Knoten können wir nur wiederholen, was für die Gruppen mit diffuser Schilddrüsenhypertrophie gesagt wurde. Es finden sich relativ selten Fälle mit reiner, regelmäßiger Zellwucherung, viel häufiger solche mit unregelmäßiger. Eigentliche Mischfälle, Kombination mit Struma colloides diffusa, vor dem Basedow finden sich auch, sind jedoch nicht sehr häufig. Auch Fälle, wo das diffuse Gewebe die Veränderungen der Gruppe IV der diffusen Strumen zeigt, haben wir gefunden. Es ist also eine ziemlich vollständige Analogie vorhanden.

Finden wir die Veränderungen hochgradig, so ist ein deutlicher Unterschied gegenüber den diffusen Basedow-Strumen nicht vorhanden. Dies ist gewöhnlich nur der Fall, wenn noch ziemlich viel normal gelapptes Drüsengewebe vorhanden ist neben den Knoten. Sind die letzteren klein, so sind die Fälle am besten einfach den übrigen Gruppen einzureihen, vorzüglich, wenn die vorhandenen Knoten degeneriert sind; wir fanden hier meistens zystische oder hämorrhagische

Degeneration kleiner Knoten. Ist wenig diffuses Gewebe vorhanden, so sind meist Kompressionserscheinungen nachweislich und die Veränderungen nicht so hochgradig, namentlich vermischen wir dann die Zeichen der starken Zellwucherung und -vermehrung, während die Veränderungen des Bläscheninhalts stets vorhanden sind. Wir finden häufig das Bindegewebe, namentlich das intralobuläre, vermehrt oder hier und da auch degeneriert, z. B. hyalin. Im ganzen finden wir viel häufiger vorwiegend unregelmäßige Zellwucherung und Desquamation. Sehr auffällig sind oft in dem an die erkrankten Knoten anstoßenden Gewebe die inter- und intralobulären Lymphozytenherde und Lymphfollikel.

Wenn einigermaßen viel diffuses Gewebe neben den Knoten vorhanden ist, so finden wir in diesem und in den Knoten dieselben Veränderungen. Entschieden häufiger finden wir im diffusen Teil die regelmäßige Zellwucherung mit Zylinderepithelbildung, während wir in den Knoten entschieden häufiger unregelmäßige Zellwucherung mit Desquamation finden.

Was die Knoten anbelangt, so finden sich die für Basedow charakteristischen Veränderungen nur in den Partien, wo die Vaskularisation erhalten ist. Bei größeren Knoten ist es stets nur eine Zone in der Peripherie, die mehr oder weniger breit ist, in der die Veränderungen an Epithel und Bläscheninhalt deutlich sind. Diese Partien sind sehr stark vaskularisiert. An Präparaten, wo bei der Operation primär die großen Venen ligiert wurden, fanden wir zwischen den Bläschen in der Randzone überall prall gefüllte Gefäße, so daß vielfach kein Bindegewebe sichtbar ist. Das Bild ist also ganz ähnlich den gleich blutgefüllten Präparaten der diffusen Basedow-Struma. Also auch hier eine Struma vasculosa oder teleangiektodes wie wir sie genannt haben. Gegen das Zentrum des Knotens zu nimmt diese Vaskularisation bedeutend ab, unter Zunahme des Bindegewebes. Die Zentren der größeren Knoten sind fast ausnahmslos degeneriert, bindegewebig, hyalin oder hämorrhagisch, unter allmählichem Zugrundegehen der Bläschen. Größere Zysten finden sich, im Gegensatz zu den häufigen kleinen Kolloidperlen und -zysten im diffusen Gewebe, sehr selten.

Schon makroskopisch sind die Partien, in denen sich die Veränderungen finden, meist zu erkennen an der blaß graugelben bis graurötlichen Farbe des ziemlich kompakten Gewebes, dessen Konsistenz derb ist. Von der Schnittfläche ist meist sehr viel dünner, wenig oder nicht klebriger Saft abzustreifen. Ganz im Gegensatz zu den gewöhnlichen kolloiden Knoten, wo von der Schnittfläche dickflüssiger, sehr klebriger Saft abzustreifen ist.

Die Bläschen stehen in den Knoten sehr dicht beieinander, namentlich in der Peripherie. Ihre Form ist vorzüglich eine runde, von sehr verschiedener Größe. In den Fällen mit hohem Zylinderepithel sind sie unregelmäßig, jedoch finden wir hier nicht die ganz unregelmäßigen und die schönen Bläschen mit sternförmigem und verästeltem Lumen, wie bei den diffusen Basedow-Strumen mit vorzüglich Zylinderepithelbildung. Gerade die sogenannten Adenomknoten mit der

starken papillären Wucherung fanden wir bei *Basedow* nicht. Solche Knoten differieren ganz wesentlich von den *Basedow*-Befunden. Schon makroskopisch ist zwar das Gewebe auch kompakt und öfters von blasser Farbe, aber mehr speckig, und namentlich ist hier sehr wenig Sekret abzustreifen. Mikroskopisch finden wir keine Gefäßfüllung, und was namentlich wichtig ist, gar keinen Bläscheninhalt. Das Protoplasma der Zellen blaß, nicht gekörnt.

In den Knoten mit vorzüglich Zylinderzellbildung ist die Mehrzahl der Bläschen mittelgroß und größer. Die Zellen verschieden hoch, meist niedrig- bis hochzylindrisch. Die ganz hohen und namentlich keulenförmigen Zellen der Gruppe I finden sich jedoch sehr selten. Die Papillenbildung ist, wenn sie vorhanden ist, eine viel unregelmäßigere als in der Gruppe I. Vielfach finden wir Bilder von Neubildung und Verschmelzung von Bläschen, wie in gewöhnlichen Strumen. In der Peripherie der Knoten findet man meist die stärkste Zellvergrößerung und -vermehrung.

Der Bläscheninhalt verhält sich ganz ähnlich demjenigen der Gruppe III. Im ganzen ist viel färbbarer Bläscheninhalt vorhanden, mehr als bei den diffusen *Basedow*-Strumen, jedoch zeigt er auch hier sehr starke Resorptionserscheinungen.

Häufiger sind in den Knotenstrumen die Veränderungen der Gruppe II der diffusen Strumen zu finden. Die Bläschen sind mittelgroß, und namentlich finden sich kleine, sehr dicht gelegene Bläschen. Die Zellen sind hier kubisch, aber in allen Dimensionen groß- bis niedrigzylindrisch, vielfach von unregelmäßiger Form, polyedrisch. Fast überall mehrschichtig, gegen das Bläschenlumen zu lockerer aneinanderliegend, aber sehr oft das ganze Bläschenlumen ausfüllend. Viel seltener als bei den diffusen Strumen finden wir kleinere Zellen mit kleinem, chromatinreichem Kern, ähnlich Lymphozytenkernen, zwischen den andern Zellen. Färbbarer Bläscheninhalt findet sich hier sehr wenig; in den kleinen Bläschen fast nirgends. In den mittelgroßen Bläschen ist dünner, diffus schwach eosin färbbarer Inhalt vorhanden. Diese ausgedehnte Zellwucherung mit Desquamation finden wir bei Strumen ohne *Basedow* nicht oder nur ausnahmsweise. Besonders charakteristisch ist es aber, daß wir gerade in den großen Knoten, wo das peripherische Gewebe diese ausgedehnte Zellwucherung und Desquamation zeigt, auch Ansammlungen von kleinen Lymphozyten, herdförmig, meist mehr unter der Kapsel, weniger nach innen gefunden haben. Im ganzen sind sie zwar etwas weniger häufig als in den ganz diffusen *Basedow*-Strumen.

Bei den untersuchten reinen *Jod- Basedow*-Fällen fanden wir sie nicht, jedoch sind hier vielleicht die Untersuchungen nur zu spärliche, jedenfalls spricht dieser Befund aber gegen die Annahme *Hedingers*, daß sie durch die Jodbehandlung hervorgerufen werden. Schön ausgebildete Lymphfollikel mit Keimzentren sind allerdings in den Knoten selten. Diese Infiltration und Wucherung von Lymphozyten zeigt nun vollends die Analogie der Veränderungen in den Knoten und in den diffusen *Basedow*-Strumen.

Da, wo noch ziemlich viel normal gelapptes Drüsengewebe neben den Knoten

vorhanden ist, finden sich die Ansammlungen von Lymphozyten und die ausgebildeten Lymphfollikel mit Vorliebe in diesem Gewebe und, wie schon gesagt, sehr häufig in besonderer Quantität in der Nachbarschaft oder um die Knoten, die starke Basedow-Veränderungen aufweisen, herum gelegen. Dies dürfte eine besondere Beziehung derselben zu den Basedow-Veränderungen dartun.

Die chemischen Untersuchungen der knotigen Basedow-Strumen haben, trotzdem eine größere Variabilität schon ohne Basedow vorhanden ist, ein mit den übrigen Basedow-Strumen ziemlich übereinstimmendes Resultat ergeben. Wir haben Fälle, bei denen sowohl im diffusen wie im Knotengewebe kaum Spuren von Jod nachweisbar waren, und Fälle, bei denen beide Teile sehr stark jodhaltig waren. Aber auch bei Vorhandensein von nur Resten komprimierten Drüsengewebes fand sich in den Knoten fast kein oder sehr viel Jod. Das letztere war auch der Fall in den typischen Fällen von Jod-Basedow und findet seine Analogie in dem von uns früher beschriebenen Fall von Knotenstruma, der durch leichte Jodmedikation vorübergehende Basedow-Symptome bekam.

Die Aufnahmefähigkeit der Basedow-Knotenstrumen für Jod ist ebenso eine bedeutende, was seinerseits für die gute Vaskularisation spricht. Nach unseren diesbezüglichen Untersuchungen ist sie größer als bei Knotenstruma ohne Basedow. Bei Joduntersuchungen von Kröpfen sollten unbedingt diffus hypertrophische Teile und Knoten auseinandergelassen werden, was bisher nicht geschehen ist, was aber die sich widersprechenden Resultate erklärt.

Die Proportionalität des Jod- und Kolloidgehaltes ist bei den Basedow-Knotenstrumen noch viel weniger vorhanden als bei den diffusen Basedow-Strumen.

Tabelle des Jodgehaltes der Basedow-Strumen.

Nr.	Gewicht der frischen Drüse (g)	Gesamt-Jodgehalt (mg)	Jodgehalt in 1 g frischer Drüse (mg)
Gruppe I a u. b			
25	74, 1/2 exzidierte Drüse	8.14	0.11
64	112 „ „ „	8.44	0.075
62	115 „ „ „	7.54	0.065
164	70 „ „ „	7.30	0.11
Übergangsfälle zu III a und b			
20	97 1/2 exzidierte Drüse	0	0
110	53 „ „	1.463	0.026
Gruppe I c			
8	98, 1/2 exzidierte Drüse	83.5	0.835
144	47 „ „ „	30.0	0.64
156	68 „ „ „	16.0	0.24
160	27 „ „ „	22.0	0.81
bedeutend gebesserter Fall			
143	48, reseziertes Stück der Drüse; 1/4 Drüse	0.9	0.02

Nr.	Gewicht der frischen Drüse (g)	Gesamt-Jodgehalt (mg)	Jodgehalt in 1 g frischer Drüse (mg)
Gruppe I d			
13	32, 1/2 exzidierte Struma	7.86	0.26
31	49.5 „ „ „	1.56	0.23
Gruppe II			
56	69, 1/2 exzidierte Drüse	48.45	0.70
151	24 „ „ „	0.72	0.03
167	87 „ „ „	13.15	0.15
168	27 „ „ „	Spuren	
Gruppe III a			
6	55.5 1/2 exzidierte Struma	12.58	0.23
7	71.5 „ „ „	0.67	0.009
16	47.0 „ „ „	2.69	0.057
17	146.5 „ „ „	6.21	0.042
45	66.0 „ „ „	2.46	0.037
72	128.0 „ „ „	4.74	0.037
87	59.5 „ „ „	10.0	0.168
159	91.0 „ „ „	Spuren	
171	51.0 „ „ „	Spuren	
Gruppe III b			
149	45 1/2 exzidierte Struma	0	0
150	70 „ „ „	0	0
40	44 „ „ „	Spuren	
122	41 1/2 exzidierte Struma	0.83	0.02
32	60 „ „ „	0.861	0.0144
53	50 „ „ „	4.0	0.08
55	43.5 „ „ „	6.51	0.15
4	29 „ „ „	12.018	0.414 Übergangs-
86	60.5 „ „ „	20.497	0.338 fälle z. IIIc
63	92 ganze Drüse bei Sektion entnommen	15.13	0.165
Gruppe III c			
14	80 1/2 exzidierte Drüse	4.92	0.062 leicht. Fall
79	67 „ „ „	6.29	0.094
50	35.5 „ „ „	10.47	0.29
166	47 „ „ „	10.83	0.23
163	25 „ „ „	13.53	0.54
165	29 „ „ „	13.97	0.48
154	120 „ „ „	17.39	0.145
26	53 „ „ „	21.09	0.398
170	30 „ „ „	23.67	0.798
145	67 „ „ „	50.99	0.761
158	117 ganze Drüse bei der Sektion entnommen	37.73	0.322
116	222 ganze Drüse bei der Sektion entnommen	168.428	0.758
Gruppe IV			
27	32 1/2 exzidierte Drüse	28.7	0.8
153	27.5 „ „ „	44.0	1.6
173	65 ganze Drüse bei der Sektion entnommen	70.4	1.24

Nr.	Gewicht der frischen Drüse (g)	Gesamt-Jodgehalt (mg)	Jodgehalt in 1 g frischer Drüse (me)
Gruppe V			
34	40.5 $\frac{1}{2}$ exzidierte Drüse	0.727	0.018
131	57.5 „ „ „	4.428	0.077
5	58.5 „ „ „	12.69	0.217
Gruppe VI			
157	116 $\frac{1}{2}$ exzidierte Drüse	2.7	0.023
161	32 „ „ „	3.103	0.096
174	42 „ „ „	6.0	0.14
141	211 „ „ „	57.87	0.274
142	170 reseziertes Stück der linken Struma; $\frac{1}{4}$ Dr.	60.76	0.18
Gruppe VII			
23	115 $\frac{1}{3}$ exzidierte Drüse	18.823	0.164
169	34 „ „ „	29.583	0.87
Gruppe VIII			
155	25 $\frac{1}{2}$ exzidierte Struma	0	0
162	48.5 „ „ „	Spuren	0
60	46 „ „ „	1.47	0.03
113	64 „ „ „	1.65	0.026
82	64 „ „ „	14.59	0.228
95	65 „ „ „	22.57	0.349
115	160 „ „ „	36.18	0.23

### Zusammenfassende Besprechung der makroskopischen, histologischen und chemischen Befunde der Basedow-Schilddrüse.

#### I. Makroskopische Befunde.

a) Größe der Schilddrüse: Als eines der Kardinalsymptome der Krankheit wurde von jeher die Vergrößerung der Thyreoidea, welche man grosso modo als Struma bezeichnete, angesehen. Dann erhob sich selbstverständlich eine große Kontroverse, ob eine solche Struma immer bestehe oder nicht. Abgesehen von den 175 untersuchten und hier beschriebenen Präparaten von Basedow-Strumen, können wir auf 669 Fälle von Basedow'scher Krankheit zurücksehen, an denen 865 Operationen ausgeführt wurden, bei denen also die Größe der Thyreoidea per biopsiam festgestellt wurde. In keinem einzigen Falle fehlte die Vergrößerung der Schilddrüse gegenüber den als Norm aufgestellten Größen- und auch Gewichtsverhältnissen, wenn dieselben auch, wie wir sahen, von nahe den normalen bis zu bedeutenden Grenzen schwanken.

Wir halten also den Satz für definitiv bewiesen: „Ohne Vergrößerung der Thyreoidea kein Basedow.“ Insofern dürfen wir also auch von Basedow-Struma im weitesten Sinne des Wortes sprechen. Wir können irgendeine anamnestische und auch klinische gegenteilige Behauptung nicht als maßgebend ansehen, denn

nach unseren Erfahrungen (Professor Kochers Operationsstatistik für Schilddrüsenkrankungen beläuft sich auf über 5000 Fälle) ist es ein Ding der Unmöglichkeit, die genaue Größe einer diffus vergrößerten Thyreoidea ohne Biopsie festzustellen, denn durch Palpation genau zu umgrenzen sind nur die Teile der diffus vergrößerten Drüse, die vorn und seitlich von der Trachea liegen, niemals aber diejenigen, die nach hinten die Trachea umgreifen und die sich, wie bei Sektionen festzustellen ist, am hinteren Umfang sehr häufig berühren.

In was besteht nun die Vergrößerung der Schilddrüse?

Einerseits beruht sie auf der vermehrten Blutfüllung. Diese ist klinisch in floriden Fällen stets nachweisbar.

Auch hierüber hat man sich viel gestritten, deshalb, weil die pathologischen Anatomen eine solche nicht anerkennen wollten. Wir haben schon seinerzeit auf die Schwierigkeit der histologischen Feststellung der Kapillarhyperämie am nicht injizierten Präparat aufmerksam gemacht. Nach den zahlreichen klinischen und auch anatomischen Publikationen, namentlich von chirurgischer Seite, ist man heute über das Bestehen einer Hyperämie bei Basedow-Schilddrüse nicht mehr im Zweifel. Sie läßt sich am besten beurteilen an der oft ganz bedeutenden Abnahme des Volums der Drüse, sofort nach Ligatur von Arterien oder überhaupt nach der Exstirpation, wenn das Blut entleert ist. Auf der Hyperämie beruht auch die oft fast plötzliche Zunahme des Halses, welche wir anamnestisch bei plötzlichem Beginn der Krankheit so oft verzeichnet finden. Ferner auch das oft so rasche bedeutende Schwanken des Volums der Drüse im Verlauf der Krankheit.

Wir finden nun makroskopisch vor allem eine bedeutende Vermehrung und Vergrößerung der oberflächlichen bzw. akzessorischen Venen. Die äußere fibröse Kropfkapsel, d. h. der Teil der tiefen Halsfaszie, die die Drüse umgibt, die in der Norm leicht von der Capsula propria abzuziehen ist, wobei sich nur einige akzessorische Venen anspannen, ist bei der Basedow-Drüse meist schwer, oft sehr schwer abzuziehen, und es tritt eine Unmenge kleinerer und größerer Venen aus der Capsula propria aus.

Die Zahl der Arterien ist gegenüber der Norm nicht vermehrt. Die Größe der Arterien ist meist, im Vergleich zu gleich großen Drüsen ohne Basedow, eine bedeutendere. Wir finden beim Basedow mit großen, diffus hyperplastischen Drüsen oft Arterien vom Durchmesser einer Brachialis und Axillaris. Sie sind oft stark geschlängelt und sehr dünnwandig, ohne daß mikroskopisch an irgendeiner der Wandschichten eine Veränderung nachweislich wäre. Auch die Venen sind sehr dünnwandig, die Schichten ohne histologische Veränderungen. Es scheint sich um eine einfache Dilatation zu handeln. Entsprechend dieser Erweiterung der Oberflächengefäße finden wir nun mikroskopisch eine Erweiterung der kleinen und kleinsten Gefäße. Schon Ehrlich hat darauf aufmerksam gemacht, daß man beim Auseinanderdrängen der Lappen an den Präparaten vielfach weite Gefäßspalten sichtbar machen kann.

Mikroskopisch ist die Kapillarerweiterung namentlich sichtbar an den Präparaten, wo primär bei Operation große Venen ligiert worden sind, also an vital injizierten Präparaten. Wir finden dann alle Kapillaren in den intralobulären Septen stark erweitert, überall in engem Kontakt mit den Zellen, auch z. B. in den Papillen, so daß man vielfach nur gefüllte Blutgefäße und Zellen sieht. Allerdings ist die Zellmembran fast überall gut erhalten.

Diese Hyperämie ist bei allen verschiedenen histologischen Formen der Basedow-Drüsenhyperplasie vorhanden.

Bei den Gruppen I und III a und b ist, wie wir sahen, die Kapillarerweiterung mehr in den Vordergrund tretend, in den übrigen mehr die Erweiterung der Oberflächenvenen. Die Arterien dilatation ist in den Fällen längerer Dauer eine geringere, sonst sozusagen immer vorhandene.

Bei den ersteren der genannten Gruppen ist ein Unterschied zwischen den mehr zentralen und den peripherischen Partien, indem die Blutfüllung in den letzteren stärker ist und gegen das Zentrum hin abnimmt. Die Blutfüllung ist bei lange dauernden Fällen eine geringere, sie ist namentlich eine geringere bei gebesserten und ist kaum abnorm bei geheilten Fällen. Dies ist der Fall, ob die Drüse dabei bedeutend abnimmt oder groß bleibt. Bei den nicht echten Basedow-Fällen haben wir besonders hervorgehoben, daß keine Hyperämie vorhanden war und eine solche auch klinisch nicht nachweislich war.

Die vermehrte Blutfüllung ist in weitaus der Mehrzahl der Fälle an allen Teilen der Drüse nachweislich, nur selten betrifft sie wesentlich eine Seite. Relativ häufig fanden wir dies in Gruppe II, wo auch der Größenunterschied der beiden Lappen ein deutlicher war. Bei den Knotenstrümen ist selbstverständlich ein Unterschied in der Blutfüllung etwas Häufiges und beruht auf dem verschiedenen Charakter der Knoten. Die Blutfüllung ist aber eine sehr wechselnde und wechselnd auch in verschiedenen Teilen der Drüse. Wir haben schon auf den Unterschied der Vaskularisation der peripherischen und zentralen Drüsenpartien, namentlich bei den reinen und desquamierten Zylinderzellformen, aufmerksam gemacht. Bei den andern, namentlich den kolloiden Mischformen, ist eine verschiedene Vaskularisation, entsprechend dem histologisch verschiedenen Bau, vorhanden.

Die vermehrte Vaskularisation der Basedow-Drüse ist also per biopsiam (intra operationem) stets nachweislich, auch wenn sie klinisch nicht stark in Erscheinung tritt. Sie steht in direkter Beziehung mit den feinen Veränderungen des Drüsenparenchyms und ist eine der wichtigsten Erscheinungen an der Schilddrüse bei Basedow.

Die Vergrößerung der Schilddrüse beruht nun aber nicht nur auf der vermehrten Blutfüllung, sondern, wie wir gesehen haben, auf einer Vermehrung des Drüsenparenchyms selbst, auf einer gewöhnlich Hypertrophie genannten Zunahme von Drüsenelementen, d. h. Epithelzellen. Diese folgt zeitlich der Hyperämie; deshalb jedoch behaupten zu wollen, sie sei bloß eine Folge der Hyperämie bzw. eine durch vermehrte Zirkulation zustande kommende Transsudation sei die Ursache der histologischen Veränderungen (Ehrlich), ist ent-

schieden zu weit gegangen, da wir in der Pathologie etwas Ähnliches nicht kennen.

Wenn wir die *Basedow*-Schilddrüsen post operationem oder post mortem, also makroskopisch betrachten, wenn die Blutfüllung nicht mehr oder nur teilweise noch vorhanden ist, so sind ihr *Volum* und ihr *Gewicht* dennoch in keinem Falle normal, jedoch in weiten Grenzen verschieden. Das *Gewicht*, verglichen mit dem *Volum*, ist ein relativ niedrigeres als bei nicht *Basedow*-Drüsen, mit Ausnahme der stark kolloiden, diffus hyperplastischen Strumen. Wir haben keine ganze Drüse unter 55 g und keine Drüsenhälfte unter 24 g gefunden. Dann geht das *Gewicht*, aber selten, herauf bis 200 und 300 g, sozusagen nie darüber, wenn nicht Knoten dabei sind. Am weitaus häufigsten sind Drüsen von 70 bis 120 g.

Wir haben oben die Unterschiede im *Gewicht* bei den verschiedenen Gruppen angegeben. Das *Volum* ist, nach den gewöhnlichen *Maßen*, nicht in allen Dimensionen vermehrt. Jedoch ist zu bemerken, daß bei den kleineren Drüsen (nicht nur bei den Knotenstrumen) die Form eine recht unregelmäßige ist und nur im großen ganzen die normale Form der Drüse vorhanden ist, insofern als sie lappiger ist und die einzelnen Lappen wie Oberhorn und Unterhorn etwas unregelmäßig wachsen.

Ferner haben wir oben schon bemerkt, daß die Mehrzahl der Drüsen die Trachea auch auf der Rückseite umwachsen, vielfach bis zur Berührung beider Lappen auf der Rückfläche der Trachea.

Auch fanden wir sehr oft eine lappenartige Fortsetzung der Drüse nach außen und hinten, oft seitlich neben und auch hinter Trachea und Ösophagus reichend. Derselbe findet sich gerade vor der Arteria thyreoidea inferior und drängt dieselbe, wenn er sich vergrößert, nach hinten. Dieses Außenhintere L ä p p c h e n findet man auch bei gewöhnlichen hyperplastischen Strumen hie und da; bei normalen Drüsen ist das L ä p p c h e n nur andeutungsweise zu sehen. Im fernerer ist sozusagen ohne Ausnahme der *Processus pyramidalis* der Drüse in allen Dimensionen vergrößert und auch schon klinisch nachweisbar. Dies ist auch bei der Beurteilung des *Gewichts* einer Drüsenhälfte in Betracht zu ziehen. Es ist also sicherlich auch bei diesen Drüsen das Drüsenparenchym vermehrt, wenn das *Volum* auch nach den gewöhnlichen *Maßmethoden* keine bedeutende Zunahme ergibt. Bei den größeren Drüsen ist die Form eine viel gleichmäßigere, wir haben namentlich in den Gruppen I und III a speziell darauf aufmerksam gemacht, daß die Oberfläche feinlappig bzw. seichtlappig ist, daß die Furchen zwischen den Lappen nicht stark hervortreten und die Furchen zwischen den Sekundärlappen sogar meist verstrichen sind. Es handelt sich nun zuerst darum, hat die Größe der Schilddrüse eine direkte Beziehung zu der Erkrankung? Diese Frage ist schwer zu beantworten und gerade der Umstand, daß das *Volum* der Drüse sehr verschieden sein kann, hat Anlaß gegeben, die ätiologische Bedeutung der Drüse zu bezweifeln, jedoch ganz mit Unrecht. Im ganzen geht aus unseren Beobachtungen hervor, daß

unter den Fällen mit großer Drüse mehr schwere Fälle sind und daß diese Fälle häufiger alle Krankheitssymptome darbieten. Jedoch geht ebenso sicher aus unseren Beobachtungen hervor, daß auch Fälle mit geringer Volumzunahme der Schilddrüse sehr schwer sein können und alle Symptome darbieten. Daß die relative Größe der Drüse aber doch eine wesentliche Bedeutung für die Erkrankung hat, geht mit aller Sicherheit daraus hervor, daß die Besserung der Krankheit genau proportional mit der Verkleinerung der Drüse geht und daß bei einer großen Drüse eine stärkere Reduktion bzw. Verkleinerung notwendig ist, um denselben Effekt auf die Krankheitssymptome zu erreichen.

Andererseits geht aus unseren Untersuchungen hervor — und dies ist das Neue —, daß das Volum der Basedow-Drüse abhängig ist: 1. von dem Zustande der Drüse vor der Erkrankung, 2. von der Art des Beginns der Erkrankung, 3. von der Dauer derselben und 4. von der Behandlung. Bevor wir jedoch auf diese Punkte näher eingehen, haben wir zu betrachten, in was die Vermehrung des Drüsenparenchyms besteht, auf der, wie wir anfänglich sagten, die Volumszunahme der Drüse, neben der Vergrößerung durch die vermehrte Blutfüllung, noch beruht.

Neben dem Gewicht, dem Volum und der Oberfläche haben wir makroskopisch noch die Konsistenz der Basedow-Struma zu berücksichtigen. Sie ist ein für Basedow recht charakteristischer Befund, nur ist sie klinisch schwer zu beurteilen, weil wir es da noch mit der vermehrten Blutfüllung zu tun haben. Wir haben oben bei den verschiedenen Gruppen die Konsistenz angegeben, sie ist klinisch da, wo stark vermehrte Vaskularisation, namentlich Kapillarfüllung, vorhanden ist, elastisch. Hingegen läßt sich bei tieferer Palpation immer nachweisen, daß das eigentliche Drüsengewebe eine gegenüber der Norm vermehrte Konsistenz hat. Die Konsistenz ist sogar in der Mehrzahl der Fälle als *derb*, *unelastisch* zu bezeichnen und nähert sich der Konsistenz eines epithelialen Tumors. Diese Konsistenz tritt am Präparat allein zutage, da hier das Blut entleert ist. Es läßt sich aber klinisch meist deutlich nachweisen, daß durch Druck die Elastizität verschwindet, d. h. das Blut entleert werden kann. Das ist das Charakteristische für die Basedow-Drüse. Die Konsistenz derjenigen Drüsen, die noch viel dunkel gefärbtes Kolloid enthalten, ist etwas verschieden von derjenigen, wo die Zellwucherung in den Vordergrund tritt. Diese letztere Konsistenz, die sich, wie gesagt, der *derben* Konsistenz epithelialer Tumoren nähert, ist für Basedow charakteristisch. Mit ihr Hand in Hand geht eine Druckempfindlichkeit, die oft bei geringer Vergrößerung und in Frühstadien für die Diagnose maßgebend ist (Kocher, Korbl. f. Schweizer Ärzte).

Demgegenüber ist die Konsistenz der Basedow-Drüsen, die noch viel Kolloid enthalten, zu vergleichen mit derjenigen diffuser, stark kolloider Strumen,

die als fest, ja sogar hart bezeichnet werden kann, so daß sie, worauf wir schon früher aufmerksam machten, oft als Struma fibrosa bezeichnet wurde. Sie ist jedoch bei genauer Palpation keineswegs hart, sondern nur sehr prall elastisch.

Der Unterschied der Konsistenz zwischen Kolloidstrumen und kolloiden Basedow-Drüsen ist nur intra vitam durch die vermehrte Vaskularisation bzw. Blutfüllung gegeben.

Gemäß diesen verschiedenen Konsistenzen erklärt sich auch die oben, namentlich in Gruppe III c, besprochene, wechselnde Konsistenz verschiedener Anteile einer und derselben Drüse.

Die Farbe der Oberfläche sowie namentlich der Schnittfläche der Basedow-Drüse hängt, wie wir oben sagten, zum Teil von der Blutfüllung des Präparates ab, was namentlich bei durch Operation gewonnenen Drüsen in Betracht kommt. Sie ist, abgesehen hiervon, eine sehr charakteristische blässere, mehr graue oder grau gelbliche als in der Norm, sie ist am ausgesprochensten bei den Drüsen, die fast ausschließlich regelmäßige oder unregelmäßige Zellwucherung darbieten. Sie ist also offenbar durch die starke Zellvergrößerung und namentlich Zellvermehrung bedingt und nähert sich der Farbe der Schnittfläche epithelialer Tumoren; sie ist bei den noch viel Kolloid enthaltenden dunkler; wenn jedoch die Flüssigkeit von der Schnittfläche abgestreift ist, ist sie auch hier heller als z. B. bei den diffusen kolloiden Strumen ohne Basedow. Trüber Saft ist von der Schnittfläche nicht abzustreifen, auch nicht bei den stark desquamierten Formen.

Mit der Farbe zusammenhängend ist die Transparenz. Sie ist bei den kolloiden Formen eine gute, aber auch in den zellreichen stets ziemlich gut, nur an den Stellen, wo Atrophie ist, ist sie gering oder aufgehoben. Gerade diese gute Transparenz ist charakteristisch gegenüber den epithelialen Tumoren und der Entzündung.

Makroskopisch kommt endlich noch in Betracht der Flüssigkeitsgehalt der Drüse. Abgesehen wohlverstanden vom Blutgehalt. Er ist bei der Basedow-Drüse gegenüber der Norm und namentlich gegenüber gleich großen nodösen und diffusen Strumen (selbstverständlich nicht sekundär degenerierte) vermindert. Er ist gemäß dem Vorhandensein von Follikelinhalt etwas mehr oder weniger, aber immer relativ, vermindert. Das steht nun, oberflächlich betrachtet, im Widerspruch mit der Annahme einer vermehrten Sekretion, wir haben aber schon früher auf die beschleunigte Abfuhr des Sekretes bzw. auf die fehlende Speicherung desselben aufmerksam gemacht, indem in dem Bläschenlumen sich gemäß der Zellwucherung weniger flüssiger Inhalt findet. Auffallender noch ist die Beschaffenheit der Flüssigkeit, welche sich namentlich unterscheidet von derjenigen kolloider Strumen, aber auch im Vergleich zu der normaler Drüsen, weniger konsistent, hauptsächlich weniger zäh bzw. klebrig, also eigentlich weniger kolloid ist.

Im allgemeinen gilt als Regel, daß da, wo noch gespeicherter Bläscheninhalt vorhanden ist, die Konsistenz noch etwas dicker ist, sie nimmt ab mit der Abnahme

des gespeicherten Inhalts, um ganz dünnflüssig zu werden, wenn sozusagen kein gespeicherter Bläscheninhalt vorhanden ist. Dies ist am besten nachzuweisen, wenn man die Flüssigkeit der ganz frischen Drüsenschnittfläche auf der Hand eintrocknen läßt. Die Flüssigkeit der *Basedow*-Drüse trocknet rascher und läßt keinen sichtbaren glänzenden Rückstand. Hingegen sind auch hiervon Unterschiede. Wir haben aber im großen ganzen die Abnahme der Konsistenz der Flüssigkeit parallel mit dem Grade der Erkrankung gefunden.

## II. Mikroskopische Befunde.

Hier ist vor allem zu erwähnen, daß wir in allen ausgesprochenen *Basedow*-Fällen, mit einigen Ausnahmen, die spezielle Erwähnung fanden, sozusagen nirgends Läppchen oder Läppchengruppen fanden, die wir als *ganz normal* bezeichnen konnten. Immer zeigte wenigstens ein Teil der Bläschen eines Läppchens oder einer Läppchengruppe deutliche Veränderungen.

Aus den vorliegenden zahlreichen Untersuchungen geht hervor, daß die mikroskopische Veränderung bei *Basedow* vor allem die Zellen und den Bläscheninhalt betrifft. Die Beschreibung des Bläscheninhalts, mit der Hand in Hand die chemischen Untersuchungen gehen, werden wir am Schlusse geben. Wir besprechen hier zunächst

- I. das Verhalten des Drüsenepithels:
  - a) die Veränderung der Zellen selbst,
  - b) die Vermehrung der Zellen;
2. das Verhalten der Drüsenbläschen:
  - a) Neubildung von Drüsenbläschen,
  - b) die Veränderung der Drüsenbläschen.

### I. Das Verhalten des Drüsenepithels.

#### a) Die Veränderung der Zellen selbst.

##### 1. Größe und Form der Zellen.

In den normalen Schilddrüsen ist die Größe der Epithelzellen, wie alle Untersucher, die der Frage mehr Aufmerksamkeit geschenkt haben, nachweisen konnten, eine verschiedene, aber doch sind die Zellen in der gleichen Drüse in der Hauptsache gleich groß. Die Zellen einer normalen Schilddrüse, die weitaus in der Mehrzahl sind, sind kubisch, jedoch findet sich in jeder normalen Drüse auch Zylinderepithel und abgeplattetes Epithel in geringer Menge, und zwar neben dem kubischen in ein und demselben Bläschen. In jugendlichen Drüsen sind die Zylinderzellen etwas häufiger, sowie wir auch dort häufiger unregelmäßig geformte Bläschen mit Papillen finden.

In den *Basedow*-Schilddrüsen ist die Vergrößerung der Epithelzellen einer der auffallendsten Befunde. In den Präparaten mit regelmäßiger Zellwucherung ist dieselbe am auffälligsten zutage tretend. Präparate, in denen die Zellvergrößerung nicht stark ist, haben wir in besonderen Gruppen

beschrieben, es sind deren nicht sehr viele; sie sind klinisch entweder sogenannte atypische Fälle oder solche von sehr kurzer Dauer. Im ganzen muß man aber sagen, daß auch in diesen Präparaten mehr Zylinderzellen und auch große kubische Zellen zu finden sind als in, ceteris paribus, gleichen Drüsen ohne Basedow. Abgeplattete Zellen sind auch in großen Bläschen entschieden viel seltener als in normalen und namentlich diffus hypertrophischen Kolloidstrumen, die sonst unseren Präparaten sehr ähnlich sind.

Es ist hier hervorzuheben, daß, wenn wir auch nicht eine absolute Zellvergrößerung im Vergleich zu normalen Drüsen und Strumen ohne Basedow überall finden, doch gemäß der Größe der Bläschen eine relative Zellvergrößerung vorhanden ist, bei sonst gleichem histologischen Verhalten. Siehe hierbei das Verhalten des Bläscheninhalts.

In länger dauernden Fällen tritt die Vergrößerung der Zellen, wie wir sahen etwas in den Hintergrund. Sehr bemerkenswert ist der Befund in Präparaten geheilter und fast geheilter Fälle, wo wir entschieden die Zellen kleiner und viel mehr kleinere Zellen fanden.

Die Vergrößerung der Zellen, die die auffälligste ist, findet in der Höhendimension statt. Die Zellen werden zylindrisch, ihre Höhe ist aber in den verschiedenen Präparaten verschieden; wir haben Zellen bis 25  $\mu$  hoch beschrieben, während die spärlichen Zylinderzellen in normalen Drüsen nicht höher als 15  $\mu$  gefunden werden; dazu kommt, daß diese Zellen eine konische bzw. Keulenform annehmen, das Ende gegen das Lumen zu wird dicker und die Zellwand gegen das Lumen zu wird konvex vorgewölbt. Haemig hat diese Zellen an den Papillen beschrieben als wie Klöppeln auf einem Klöppelkissen aussehend. Bis zu dieser exquisiten Zellform finden wir alle Übergänge von den an der Basis und peripherisch gleich breiten Zellen an. Die Höhe der Zelle jedoch wechselt in ein und derselben Drüse nicht wesentlich. Aber immer finden wir, auch in Präparaten mit fast ausschließlich sehr hohem Zylinderepithel in den vorhandenen kleinen Bläschen große kubische Zellen. Endlich finden wir, zwischen den großen zylindrischen Zellen, hie und da ganz schmale oder auch senkrecht gestellte spindelförmige Zellen, die wir als zugrundegehende atrophische Zellen auffassen möchten.

Da, wo die Zellwucherung eine unregelmäßige mehrschichtige ist, also in der Mehrzahl der Präparate, ist die Zellvergrößerung durchschnittlich geringer und sind die Zellen in der Größe etwas wechselnder. Auch hier finden wir zwar mehr oder weniger Zylinderzellen, wir finden sogar mehrschichtiges Zylinderepithel und auch lockere Zylinderzellen gegen das Lumen des Bläschens zu. (Es ist dies der beste Beweis dafür, daß sowohl die Vergrößerung als auch die Wucherung der Zellen zum Basedow gehören, denn in Präparaten von Drüsen ohne Basedow findet sich ein solcher Befund niemals.) Jedoch die Mehrzahl der Zellen ist nicht zylindrisch, sondern groß, kubisch, polyedrisch oder rundlich. Nun ist aber offenbar, daß bei der unregelmäßig mehrschichtigen Zellwucherung die Zellen allmählich ihre Form verändern. Wir finden die Zellen der inneren Schichten kubisch oder von unregelmäßiger Form, während die Zellen der äußeren Schichten

zylindrisch sein können. Dann findet man auch in den äußeren Schichten kubische und unregelmäßige Zellen, und schließlich besteht auch die wandständige Schicht aus kubischen und unregelmäßigen Zellen. Also nicht nur da, wo a priori, wie in den kleineren Bläschen, kubische Zellen waren, wird das Epithel mehrschichtig unregelmäßig, sondern auch da, wo zuvor Zylinderepithel vorhanden war, und zwar scheint diese Zellveränderung vom Zentrum zur Peripherie der Drüse fortzuschreiten.

Es ist hieraus ersichtlich, daß nur eine ausgedehnte und eingehende histologische Untersuchung eine richtige Beurteilung zuläßt und daß das Klinisch-anamnestische hier zu Hilfe gezogen werden muß.

Im großen ganzen ist die Größe dieser kubischen, polyedrischen, rundlichen oder unregelmäßig geformten Zellen keine sehr verschiedene, wir haben ihren Durchmesser schwankend gefunden von 10 bis 14  $\mu$ . Wir finden Übergänge der etwas größeren in die kleineren Zellen, jedoch ist es auffällig, daß im ganzen Übergangsformen selten sind. Das Prozentverhältnis der etwas größeren und etwas kleineren Zellen ist wechselnd. Nur in den als atrophisch beschriebenen Läppchen fanden wir auch kleinere Zellen (8  $\mu$  Durchmesser). Siehe hierzu das Verhalten der Kerne.

2. Das Protoplasma der Epithelzellen beim Basedow weist, im Vergleich zu demjenigen normaler Drüsen und auch Strumen ohne Basedow, bei stets gleicher Härtung und Färbung der Präparate eine deutliche Veränderung auf. In der normalen Drüse ist das Zellprotoplasma gleich gefärbt wie der Bläscheninhalt, hie und da dunkler. In den Basedow-Drüsenpräparaten ist das Zellprotoplasma durchschnittlich heller gefärbt als in normalen Drüsen. In den Präparaten, wo stark färbbarer Bläscheninhalt vorhanden ist, wechselt die Tinktion etwas mit derjenigen des Bläscheninhalts, jedoch ist es fast ausnahmslos heller gefärbt als dieser. Da, wo nur wenig dunkler oder ganz heller Bläscheninhalt vorhanden ist, ist der Zellinhalt wenig mit Farbstoff färbbar oder farblos. Vielfach ist er vakuolär, öfters ist ein Fasernetz im sonst farblosen Protoplasma zu erkennen. Bei den Zylinderzellen ist das Protoplasma an der Basis der Zelle gekörnt, etwas dunkler gefärbt, gegen das Bläschenlumen zu stark aufgehellt. Namentlich bei den hohen zylindrischen Zellen mit dem keulenförmigen Anteil gegen das Lumen zu hat man den Eindruck einer prall mit flüssigem Sekret gefüllten Zelle. In den Zellen des mehrschichtigen Epithelbelags ist meist das Protoplasma der wandständigen Zellschichten etwas dunkler gefärbt, dasjenige der inneren Schichten heller. Die desquamierten Zellen behalten ihre Form bei, vielfach wiegen hier die etwas kleineren Zellen vor. Da, wo Zellen im gefärbten, noch etwas kompakteren Bläscheninhalt schwimmen, finden wir den letzteren um die Zelle herum verflüssigt, aufgehellt. Diese Zellen gehören zu den kleineren und haben meist kleine chromatinreiche Kerne.

In den Präparaten mit noch reichlich kompaktem, gefärbtem Bläscheninhalt (Gruppen Ic, IIIc und IV) ist das Protoplasma auch etwas dunkler gefärbt. Jedoch ist durchweg konstatiert worden, daß das Zellprotoplasma meist heller, jedenfalls nicht dunkler gefärbt ist als der Bläscheninhalt.

3. Die Zellkerne. Sie verhalten sich bei den histologisch differenzierten Gruppen verschieden. Die Größe der Kerne wechselt schon in der Norm etwas, Weitaus die Mehrzahl der Kerne in den Drüsenzellen normaler Individuen nach der Entwicklungsperiode sind mittelgroß, gleich groß, rund, bläschenförmig, mit wenig dichten Chromatinkernen, im Zentrum der kubischen Zellen gelegen, über 5  $\mu$  Durchmesser. Daneben finden sich seltener kleine Kerne, rund, bläschenförmig, mit dichten Chromatinkörnern. Vereinzelt nur finden sich große helle Kerne und auch vereinzelt abgeplattete Kerne.

Schon in der Norm paßt sich der Kern der Zellform an, was sich namentlich in den Zylinderzellen geltend macht, wo die Kerne ovale Form haben. In den Zylinderzellen sind die Kerne basal gelegen.

1. In den Zylinderzellen der Basedow-Drüsen sind die Kerne überall basal gelegen, rundlich bis längsoval, mittelgroß, durchweg gleich groß, mit einem Durchmesser von 6 bis 6,7  $\mu$ , bläschenförmig, mit ziemlich dichten Chromatinkörnern. Ihre Größe wechselt mit der Höhe der Zellen nur unbedeutend. Ihr übriges Verhalten ist stets gleich.

Diese Kerne entsprechen also ganz den in normalen Drüsen weitaus häufigsten Kernen, nur daß der Chromatingehalt etwas größer ist und sie meist längsoval sind. In den Präparaten mit Zylinderzellen finden sich, wie wir sahen, hie und da zwischen den schönen Zylinderzellen ganz schmale oder spindelförmige Zellen; hier sind die Kerne entweder ganz klein, rund, sehr stark gefärbt oder länglich-spindelförmig, ganz dunkel gefärbt.

In denselben Präparaten finden sich in den großen kubischen Zellen der kleinen Bläschen mittelgroße bis etwas größere runde, bläschenförmige Kerne mit wenig dichten Chromatinkörnern. Diese Kerne finden wir auch in den wenigen Präparaten, in denen auf eine Zellvergrößerung nur aus dem gesamten histologischen Verhalten der Drüse geschlossen werden kann. Wir finden also in diesen Zellen durchweg kräftige, gut erhaltene Kerne, wie in den Drüsenzellen normaler Individuen nach der Entwicklungsperiode. Größere Kerne sind hier sehr selten, abgeplattete Kerne nirgends gefunden worden.

2. Da, wo das Epithel mehrschichtig ist und desquamierte Zellen sich finden, finden wir, gegenüber normalen Drüsen, eine Veränderung der Kerne insofern, als wir in jedem Bläschen Kerne von sehr verschiedener Größe finden. Es finden sich, wie wir sahen, zwar auch hier Präparate, in denen weitaus die Mehrzahl aller Kerne den in normalen Drüsen an Zahl weit überwiegenden gleich sind. Sie sind mittelgroß, Durchmesser 6  $\mu$ , bläschenförmig, sehr regelmäßig rundlich oder oval, mit schönem feinen Chromatinnetz oder mit etwas dichteren Chromatinkörnern. Nur daß hier neben diesen Kernen in jedem Bläschen auch andere Kerne zu finden sind, nämlich:

a) kleine Kerne von im Mittel 3  $\mu$  Durchmesser, rund, mit Chromatin ganz angefüllt, die von Lymphozytenkernen nicht zu unterscheiden sind. Sie sind den

seltener kleinen Kernen in normalen Drüsen gleich, nur daß das Chromatin noch dichter ist.

b) Größere Kerne. Deren Größe schwankt von 7 bis 14  $\mu$ , ausnahmsweise findet man aber Riesenkerne, die bis 20 und 30  $\mu$  Durchmesser haben. Sie sind bläschenförmig, rundlich oder oval, hell, wenig chromatinhaltig. Sie entsprechen also den vereinzelt großen Kernen, die auch in normalen Drüsen gefunden werden. Nur die ganz großen Kerne haben eher etwas unregelmäßige Form und nicht ganz scharfe Konturen.

Die Prozentzahl dieser verschiedenen Kerne ist nun in den Präparaten eine recht wechselnde. Es ist namentlich zu bemerken, daß wir im ganzen wenig Übergangsformen der einen Kernart in die andere finden in ein und derselben Drüse, sondern stets mehr oder weniger Kerne der einen, neben mehr oder weniger Kernen der andern Art. Wir finden häufig nur mittelgroße Kerne, dagegen sehr selten fast nur große Kerne, seltener sind auch die kleinen Kerne weit in der Mehrzahl. Im großen ganzen sind die kleinen Kerne häufiger in den etwas kleineren Zellen, jedoch ist dies keineswegs immer der Fall. Die Größe der Zellen wechselt ja, wie wir sahen, nicht bedeutend in ein und derselben Drüse. Jedoch ist sowohl für die Zell- wie für die Kerngröße zu bemerken, daß das Mittelmaß nicht für jede Drüse dasselbe ist. Im großen und ganzen ist die mittlere Zell- und Kerngröße einigermaßen proportional mit der Größe der Drüse, jedoch ist diese Proportionalität keineswegs eine konstante. In den von uns als atrophische Läppchen beschriebenen Partien sind die kleinen Kerne entschieden überwiegend, hier finden sich auch mehr kleine Zellen und auch kleinere Zellen als in den übrigen Partien.

#### b) Die Zellvermehrung oder Zellproliferation.

Wir haben hauptsächlich zwei Arten der Zellwucherung gefunden und danach einerseits die histologische Einteilung gegeben. Eine regelmäßige Zellwucherung, wobei die Zellen im ganzen in normalem Verbandsverbande wandständig bleiben — hierbei haben die Zellen in der Regel zylindrische Form — und eine unregelmäßige Zellwucherung, wobei gegen das Lumen der Follikel zu unregelmäßig mehrfache Schichten von Zellen auftreten.

Besprechen wir zunächst etwas eingehender die verschiedenen histologischen Bilder, die für die Zellproliferation sprechen und die etwas verschieden gedeutet worden sind:

Die Vermehrung des Drüsenparenchyms bzw. des Epithels kann ja selbstverständlich auch vorhanden sein, ohne Vergrößerung und Vermehrung der Bläschen. Gehen wir zunächst aus von den doch bei der Mehrzahl der ausgesprochenen und schweren Fälle reichlich vorhandenen größeren, unregelmäßig geformten Bläschen. Hier ist aus der ganz unregelmäßig verzweigten Form ohne weiteres die Vergrößerung der Wandfläche und damit die Vermehrung des Epithels ersichtlich.

Diese Formen von Bläschen sind von den weitaus meisten Autoren als Prototyp der Hyperplasie und als typisches Bild für die Basedow-Drüse beschrieben

worden. Das Vorhandensein von Epithelfortsätzen in Form papillenartiger Erhebungen ins Follikellumen herein hat aber von den Autoren eine verschiedene Erklärung gefunden. Während die Mehrzahl derselben dies als echte Papillenbildung, also tumorartige Zellwucherung, auffaßt wie bei echtem Papillom, Condyloma acuminatum oder Adenoma phylloides, hat Ehrich das sekundäre Einwuchern von Zellkegeln in das vorher glatte Lumen der Follikel, also die echte Papillenbildung, ganz in Abrede gestellt. Ehrich hat die histologischen Bilder seiner wenigen Präparate entschieden am genauesten analysiert, und wir haben die gleichen Bilder gesehen, jedoch sind wir gar nicht einverstanden mit seiner Deutung dieser Bilder. Wir halten einmal die Zellvermehrung, im Vergleich zur normalen Drüse, in der Basedow-Drüse für sicher. Für die Drüsen mit unregelmäßig mehrschichtigem Epithel springt die Zellvermehrung ohne weiteres in die Augen, und wenn gar das ganze Lumen mit Zellen erfüllt ist (Partien, die vielfach als solide Zellhaufen beschrieben wurden), so ist über die enorme Vermehrung der Zellen kein Zweifel mehr. Bei den Zylinderepithelformen spricht eminent für Vermehrung der Zellen: die dichte Lage der Kerne und die Wellenlinie, die diese oft bilden, ferner die büschelförmigen Papillen, wo die Zellen außerordentlich dicht gedrängt sind. Wir haben auch, wie die Mehrzahl der Autoren, sichere Zellmitosen nachgewiesen. Ferner weisen wir darauf hin, daß, wie bei gewöhnlicher Strumabildung in ihren Anfängen, die Zellen viel höher werden, die Kerne basal, in viel dichter Anordnung und, was namentlich charakteristisch ist, das Epithel öfters mehrschichtig wird. Auch bei dieser Zellvermehrung bei den Anfängen der Strumabildung sind, wie Michaud ausdrücklich angibt, Mitosen selten. Diese vermehrten und vergrößerten Zellen benutzen nun zur Wucherung und Vergrößerung den „Locus minoris resistentiae“, den hier der geringe bzw. verflüssigte Follikelinhalt bietet, während im Gegenteil vom Zwischengewebe aus, durch die starke Blutfüllung, ein Druck ausgeübt wird. Wir haben oben in der Gruppe I die verschiedenen Arten von Papillen und ihre Entstehungsweise genau beschrieben, aus dem Gesagten geht hervor, daß die Oberfläche des Epithels gegen das Lumen zu größer wird, die Zellen konisch, das breitere Ende, gegen das Lumen zu, wird keulenförmig. Die Zellen an der Konvexität der leisten- und kegelförmigen Erhebungen oder Vorsprünge sind also die größten, und wir verstehen ganz wohl, warum wir so selten reine Querschnitte, sondern meistens Schrägschnitte unter dem Mikroskop sehen. Eine große Anzahl der vorhandenen Papillen, namentlich der kleineren, kann also ohne weiteres entstehen durch Vermehrung und Vergrößerung der Zellen, unter Vermehrung des Wandbelages, durch unregelmäßige Ausstülpung und Faltung.

Daneben aber haben wir, wie oben beschrieben, in den Strumen der Gruppen IIIc und Ic, neben den eben beschriebenen Papillen Vorsprünge in den größeren und unregelmäßigen Bläschen gefunden, wie sie in den gewöhnlichen Strumen und namentlich in den diffusen Kolloidstrumen sehr zahlreich zu finden sind. Nämlich ganz gestreckte, gleich dicke, einander gegenüberliegende Papillen bzw. Leisten, an denen am freien Ende, wenn dasselbe nahe an das gegenüberliegende

reicht, gar keine Zellen oder nur abgeplattete sich finden; die Achse der Leiste wird durch einen schmalen Bindegewebsstreifen gebildet. Solche Papillen sind zweifelsohne durch Verschmelzung von Follikeln entstanden und stellen Reste von Zwischenwänden dar, die an einer Stelle durch Druck des Inhalts gerissen sind. Sie sind also als falsche Papillen zu bezeichnen. Nun haben wir aber in diesen Strumen Übergänge von solchen Leisten mit plattem, am Ende fehlendem Epithel zu solchen mit höherem Epithel, das auch das freie Ende bekleidet, gefunden; dadurch werden die Leisten dicker und sind nicht mehr so schön gestreckt. Wir sehen die Leisten mit plattem Epithel in den mit Eosin stärker gefärbtem Inhalt gefüllten Bläschen und die Übergänge zu den Leisten mit höherem Epithel, entsprechend der Abnahme des stark färbaren Inhalts. Ja, wir haben im selben Bläschen an einer Stelle zylindrisches Epithel in der oben angegebenen Weise, gegen das Lumen sich vorwölbend und an dieser Stelle den Bläscheninhalt aufgehellt oder mit großen Vakuolen versehen, wo nur noch geronnene Fäden sichtbar sind, und an einer andern Stelle desselben Bläschens niedriges oder kubisches Epithel, und an dieser Stelle dunkler gefärbten, weniger oder nicht vakuolisierten Bläscheninhalt. Was aber noch viel mehr für diesen Übergang der Reste von Zwischenwänden mit plattem Epithel in die Papillen mit hohem Epithel spricht, sind Befunde an nacheinander exzidierten Basedow-Drüsenstücken desselben Individuums. Während im ersten Präparat nur die Papillen mit hohem Epithel vorhanden waren und sozusagen kein färbbarer Follikelinhalt, waren im zweiten (die Patientin war bedeutend gebessert) die Zellen an den Papillen weniger hoch, und man konnte in einigen größeren Bläschen, wo diesmal stärker färbbarer Inhalt dieselben ausfüllte, auch Septen mit niedrigem Epithel sehen. In andern Fällen, von denen Drüsenstücke von verschiedenen Perioden untersucht werden konnten, war, gemäß der geringen Besserung, dieser Unterschied gar nicht oder lange nicht so deutlich zu sehen. Wenn wir also die ursprüngliche Entstehung einesteils der Papillen bzw. der Leisten der Basedow-Drüsen durch Platzen und Verschmelzen von Follikeln zurückführen, so geht aus dem Gesagten ohne weiteres hervor, daß nicht die Entstehung der Leisten für den Basedow charakteristisch ist, sondern die Vergrößerung und Wucherung der Zellen an diesen Leisten, die Hand in Hand geht mit der Verflüssigung des Bläscheninhalts. Wir müssen ja doch auch ohne weiteres sagen, daß es kaum annehmbar ist, daß, wenn ein vermehrter Bläscheninhalt die Wände platzen macht, die Zellen dann, trotz dem Binnendruck, so schön zylindrisch und keulenförmig sein könnten.

In zweiter Linie spricht für die Vermehrung des Drüsenparenchyms bzw. des Epithels die Mehrschichtigkeit des Epithels. Dieselbe findet sich, wie schon erwähnt, häufig und lokalisiert auf einen Teil des Follikels oder auf Gruppen von Follikeln, oder aber sie ist, wie in den Gruppen II, III a, III b, in der großen Mehrzahl der Bläschen vorhanden. In den letzten Fällen ist sie fast immer kombiniert mit teilweiser Desquamation der Zellen. Dieser Umstand ist Veranlassung gewesen, dem Befunde keine Bedeutung zuzumessen,

da die Zellvermehrung einfach als optische Täuschung, durch die Desquamation bedingt, erklärt wurde und die Desquamation selbst auf postmortale bzw. extravitale Einflüsse zurückgeführt wurde. Wir wollen uns nicht auf eine lange Diskussion dieser Frage einlassen. Die obige Auffassung ist unhaltbar. Einmal läßt sich die extravitale Desquamation von der intravitalen ganz gut unterscheiden, wie wir dies an Präparaten des gleichen Individuums, einmal per operationem und ganz kurze Zeit danach post mortem gewonnen, dargetan haben. Zweitens müßte eine postmortal entstehende Desquamation vorzüglich an der Peripherie der Drüsen vorhanden sein; wie wir sahen findet sich bei *Basedow*-Drüsen das Gegenteil davon, indem fast ausnahmslos in der Peripherie der Drüse eine Zone sich findet ohne Desquamation, was *I s e n s c h m i d* auch bei seinen Präparaten mit Desquamation fand. Drittens haben wir extra mechanische und chemische Einwirkungen extravital auf die Drüse versucht und nie Desquamation, wie wir sie hier finden, erzeugen können. Viertens hat auch noch so starkes Hantieren, z. B. bei stürmischen Operationen, auf einen reinen Zylinderzellfall (Gruppe I), keinen Einfluß und namentlich keine Desquamation erzeugt, was uns auch von andern Untersuchern bestätigt wurde. Auch hier müßte übrigens die Desquamation in der Peripherie stärker sein. Fünftens ist die Vermehrung der Zellen meist eine solche, das eine postmortale Entstehung ganz ausgeschlossen ist. Sechstens spricht hier noch direkt dagegen das gute Erhaltensein und die häufige Vergrößerung der gewucherten und desquamierten Zellen und ihrer Kerne.

*Desquamation* der Zellen findet man, wie durch eine Reihe kompetenter Untersucher festgestellt ist, auch bei der normalen Schilddrüse nicht so selten. Die Histologen kommen übrigens schon selbst zurück von der absurden Auffassung der Desquamation als postmortalen Vorgang. *I s e n s c h m i d* fand in kindlichen Drüsen Desquamation in 40 bis 75 % der untersuchten Fälle. *K e s s e l b e r g* fand in Schilddrüsen von Neugeborenen die Bläschen in der Mehrzahl von desquamierten Zellen ausgefüllt. *S a n d e r s o h n* fand in normalen Schilddrüsen von 15- bis 25 jährigen Individuen alle Übergänge von Drüsen mit fehlender Desquamation bis zu solchen, wo man selten ein Bläschenlumen ohne desquamierte Zellen sah. Dasselbe fand *C l e r c* in normalen Drüsen älterer Individuen. Hier ist allerdings die Desquamation seltener. *D e Q u e r v a i n* hat bei seinen Fällen von Thyreoiditis sehr ausgedehnte Desquamation gefunden, er glaubt, daß die Desquamation die Folge von verschiedenen chemisch-toxischen Reizen sei, die *intra vitam* auf die Schilddrüse eingewirkt haben. *I s e n s c h m i d* konnte einen Zusammenhang zwischen Desquamation und Todesursache bzw. vorangegangener Infektion und Intoxikation nicht nachweisen.

Wir möchten zunächst darauf aufmerksam machen, daß wir eine Art der Desquamation auch in Präparaten gefunden haben, die post mortem gewonnen waren, **n i e m a l s** dagegen bei Präparaten, die wir nach operativer Exzision untersucht haben. Es ist dies die Ablösung von kürzeren oder längeren Reihen von Gruppen von Zellen von der Wand des Bläschens, die im Lumen schwimmen, aber untereinander noch in normalem Zellverband sind. Man findet hier stets die entsprechen-

den Defekte im Zellbelag der Bläschenwand. Bei Drüsen mit starker Zellmehrung und Vergrößerung, namentlich bei starker Papillenformation, gibt diese postmortale Desquamation ein sehr merkwürdiges Bild. Diese Desquamation auf besondere mechanische Einwirkungen ante mortem zurückführen zu wollen, ist sicher nicht gerechtfertigt, da wir sie bei unseren Basedow-Präparaten von ruhig, im Bett verstorbenen Kranken reichlichst gefunden haben.

Bei der intravitalen Desquamation ist zunächst das Wichtigste, daß wir stets einen Wandbelag von Zellen in toto erhalten haben. Daß derselbe aber stets aufzufassen ist als regeneriertes Epithel für das durch Desquamation zugrunde gegangene, ist uns mehr als unwahrscheinlich.

Wir können hier nicht auf die Frage der Desquamation bei andern als Basedow-Schilddrüsen genauer eingehen. Wir möchten nur ganz besonders hervorheben daß in weitaus der Mehrzahl normaler Schilddrüsen Erwachsener nur vereinzelt und vereinzelt Zellen desquamiert sind.

Vor allem geht aus unseren Untersuchungen hervor, daß die Desquamation von Zellen in der Schilddrüse bei Basedowscher Krankheit ganz auffallend häufig und auffallend reichlich ist. Wir müssen jedoch, nach unseren Untersuchungen, verglichen mit der klinischen Beobachtung, einen wesentlichen Unterschied machen, ob wir wirklich sehr zahlreiche, ganz gelockerte, also wirklich desquamierte Zellen finden oder aber, ob die Mehrzahl der Zellen in normalem Zellverband steht.

Denn vor allem ist zu bemerken, daß die Zellen im Bläschenlumen, keineswegs alle, gelockert oder frei sind, sondern daß in der großen Mehrzahl, namentlich der schweren und ausgesprochenen Fälle, die Zellen, in kompaktem Zellverband und engem Verband mit den wandständigen Zellen, das Bläschenlumen teilweise oder auch fast vollständig ausfüllen. Es ist also ein mehrschichtiges Epithel vorhanden, um so mehr, als die Zellen der Schichten gegen das Lumen zu sich gleich verhalten wie die wandständigen und hier die Zellgrenzen überall scharf und gut erhalten sind. Dies ist am deutlichsten in den nicht gerade zahlreichen Präparaten, wo wir mehrschichtiges Zylinderepithel gefunden haben. Diese Bilder schließen aus, daß es sich bei der Mehrschichtigkeit einfach um Tangential- oder Flächenschnitte handle. Hierzu ist noch zu erwähnen, daß diese Erklärung durchaus im Stich läßt für die Präparate, in denen überhaupt in keinem Schnitte ein regelmäßig mit einschichtigem Epithel begrenztes Bläschenlumen zu finden ist. Ganz dagegen spricht auch der in den Gruppen III a und b sehr häufige Befund einer Randzone von Bläschen, in denen gar keine Mehrschichtigkeit des Epithels gefunden wird, während zentral alle Bläschen eine solche aufweisen. Wir haben übrigens in Serienschnitten die Mehrschichtigkeit beweisen können. Es sind also keineswegs die Zellen im Bläschenlumen stets gelockert, so daß die Annahme, daß es von der Wand abgestoßene Zellen sind, die dort ersetzt worden sind, keineswegs plausibel ist. Meist, aber auch nicht immer, sind die Zellen der inneren Schichten lockerer. Wir müssen also unterscheiden zwischen Zellwucherung und Zelldesquamation.

In zweiter Linie kommt bei diesen zwei Erscheinungen die Größe und Form

der Zellen und Kerne in Betracht. Das Genauere ist oben besprochen. Hier ist zu erwähnen, daß eine Mehrzahl der neugebildeten gewucherten Zellen sich ganz gleich verhält wie die wandständigen und daß wir vielfach bei im Kolloid schwimmenden Zellen um diese herum eine große aufgehellte Zone oder große Vakuole im Kolloid finden. Dabei ist die Form der Zelle oder des Kerns nicht verändert. Es ist also nicht ohne weiteres anzunehmen, daß diese neugebildeten und sich lockernden Zellen einfach zugrunde gehende Zellen sind, die vom Rande her ersetzt werden. Von allen Autoren, die Desquamation in Schilddrüsen beschrieben haben, werden an den desquamierten Zellen degenerative Erscheinungen gefunden. Diese äußern sich in unscharfen Zellgrenzen, geschrumpften oder gequollenen Kernen und feinen Kernbröckeln.

Wir heben für die Desquamation in Basedow-Strumen speziell hervor, daß diese degenerativen Erscheinungen viel seltener vorhanden sind.

Hiervon zu trennen ist der nicht seltene Befund von freien, unregelmäßigen Protoplasmanmassen um gut erhaltene Kerne, was eine Folge der Technik sein könnte. Die Zellgrenzen sind im Gegenteil meist gut erhalten, die Kerne von regelmäßiger Form, jedoch ist die Größe der Zellen und namentlich der Kerne eine wechselnde und das Protoplasma verschieden, hierauf müssen wir großen Wert legen. Es haben alle Autoren (F ar n e r, H a e m i g, A s k a n a z y, E h r i c h usw.) die Mehrschichtigkeit bzw. Proliferation des Epithels auch gefunden. Da jedoch stets nur wenige Präparate zur Untersuchung vorlagen, so ist, wenn man nicht glaubte, es mit Schräg- und Flächenschnitten zu tun zu haben, dieser Befund nur beiläufig erwähnt und auf die starke Vermehrung der Zellen kein weiteres Gewicht gelegt worden. Dies noch um so mehr, als die Zellwucherung und Desquamation in gewissen Präparaten nur auf bestimmte Bezirke beschränkt gefunden wird.

Auf diesen Umstand müssen wir hier noch ganz speziell aufmerksam machen. Es geht aus unseren Beobachtungen hervor und sind namentlich die Präparate der Gruppe III c dafür beweisend, daß die Mehrschichtigkeit des Epithels proportional mit dem Schwunde bzw. der Verflüssigung des Kolloids geht und daß sie eher auftritt in kleinen und mittelgroßen Bläschen als in großen. Es ist also die Ausdehnung der Zellwucherung in einem konstanten Verhältnis zu der Menge des vorhandenen kompakten Kolloids. Diese Präparate werden als herdförmige Erkrankungen beschrieben (M e C a l l u m). Wir werden bei der Besprechung des Verhaltens des Kolloids unsere Ansicht hierüber vertreten.

Zusammenfassend müssen wir also in der Basedow-Struma nicht nur auf die Desquamation von Epithelzellen Gewicht legen, sondern ebenso sehr auf die Zellvermehrung, die Zellproliferation.

Was zusammenfassend alle die beschriebenen Veränderungen des Epithels anbelangt, so haben wir gefunden, daß sie sich, alle Fälle zusammengenommen, mehr in den kleinen und mittelgroßen Bläschen finden, jedoch ist die Ausdehnung der Epithelveränderung nicht absolut für den Grad der Erkrankung maßgebend.

Es kommt in Betracht die Größe der Drüse bzw. die Größe der Läppchen und namentlich der Bläschen, und es kommt vor allem in Betracht das Vorhandensein und die Qualität des Bläscheninhalts, wie wir unten besprechen werden. Wenn man also aus den epithelialen Veränderungen auf den Grad der Krankheit schließen will, muß man dies in Betracht ziehen. Dies ist vor allem wichtig bei der regelmäßigen Zylinderzellbildung und -wucherung. Bei der unregelmäßigen Zellvergrößerung und -vermehrung hingegen kommt ihr weiteres Verhalten in Betracht. Hier haben wir vor allem die Veränderung der Zellkerne gefunden.

## II. Das Verhalten der Drüsenbläschen.

### a) Die Neubildung von Drüsenbläschen.

Hier ist als erstes und wichtigstes die Frage zu beantworten: Gehört die Neubildung von Drüsenparenchym bzw. Drüsenbläschen zum Basedow und wie drückt sie sich histologisch aus?

Diese Frage, die man geneigt ist, ohne weiteres zu bejahen, ist nicht so leicht zu beantworten, wenn man dafür histologische Beweise verlangt. Die Volumszunahme der Drüse, abgesehen von der Blutfüllung, ist, wie wir gesehen haben, in jedem Falle vorhanden. Wenn wir das makroskopische Bild und die Lupenbilder in Betracht ziehen so ist zunächst zu sagen, daß wir es in der Mehrzahl der Fälle in der Hauptausdehnung mit einer *a) Zunahme der Drüsenläppchen* zu tun haben, ohne daß dieselben gegenüber der Norm merklich vergrößert wären. Dann haben wir auch Präparate, in denen die Mehrzahl der Läppchen vergrößert gefunden wurde, fast ausnahmslos fanden wir in diesen Präparaten Bilder, wie sie einer diffusen Kolloidstruma zukommen, nämlich große Bläschen mit Kolloid gefüllt, mit Resten von Zwischenwänden geplatzter Follikel, und neben diesen großen Bläschen gruppenweise kleinere Bläschen. Endlich ist es auffällig, daß in einer sehr großen Anzahl von Präparaten, oft bei starker Zunahme des Gesamtvolums der Drüse, eine ganze Anzahl von Läppchen und Läppchengruppen gegenüber der Norm klein gefunden wurden. Sowohl in Präparaten mit zahlreichen vergrößerten Läppchen als auch in solchen, mit keinen oder wenig die normale Größe übersteigenden Läppchen, hatten wir solche Befunde.

*β) Die Zunahme der Drüsenbläschen.* Daß mit der Vermehrung der Läppchen eine Vermehrung der Bläschen Hand in Hand geht, liegt sehr nahe, und wir haben eine ganze Anzahl von Präparaten beschrieben, in denen die Bläschen nur vermehrt, aber nirgends über die auch normalen Drüsen zukommenden Dimensionen vergrößert waren. Es handelt sich also hier auch in dieser Beziehung um eine reine Hyperplasie. Allerdings müssen wir hier aus dem klinischen Teile vorgreifend erwähnen, daß durchschnittlich, aber nicht durchweg, die Krankheitsfälle mit vergrößerten Läppchen und Bläschen schwerer sind. Daß also eine Vermehrung von Drüsenbläschen in der Basedow-Drüse, im Vergleich zur normalen Schilddrüse, stets vorhanden ist, ist sicher. Jedenfalls ist die Vermehrung der Bläschen aber sehr verschieden stark vorhanden, und wir haben durch unsere

Untersuchungen nachgewiesen, daß von der Zahl der Bläschen bzw. dem Grade der Vermehrung des Parenchyms der Grad der Erkrankung nicht direkt abhängig ist.

Eine zweite wesentliche Frage stellt sich nun aber nach der Feststellung einer Vermehrung der Drüsenläppchen und -bläschen in der Basedow - Schilddrüse: Gehört die Neubildung von Drüsenbläschen als solche zum Basedow und ist sie im histologischen Bilde als ein Charakteristikum aufzufassen? Das heißt: Können wir in den Präparaten eine solche Neubildung von Drüsenbläschen histologisch nachweisen?

1. Eine solche Neubildung wäre einmal anzunehmen, wenn wir besonders reichliche solide Zellhaufen oder solide Zellstränge finden würden und in diesen Übergangsbilder von beginnender bis zu fertiger Anordnung der Zellen um ein Lumen. Allerdings ist zu bemerken, daß dieser Wöfler'sche Modus der Neubildung von Bläschen aus embryonalen Zellhaufen zurzeit überhaupt bestritten wird. Solide Zellhaufen wurden von den meisten Autoren beschrieben, mehr oder weniger genau. Auffällig ist jedenfalls, daß keiner derselben genügende Übergangsbilder der Zellhaufen in ausgebildete kleine Follikel gesehen hat, um die Frage entschieden zu beantworten. Auffällig ist ferner, daß auch die Autoren, die eine solche Neubildung von Follikeln aus den soliden Zellhaufen ohne weiteres annehmen, fast immer degenerative Prozesse an den Zellen nachweisen konnten (Farner, Haemig), ferner finden wir in allen diesen Beschreibungen stets den Befund von abgesprengten Follikeln, deren Lumen ganz mit Zellen ausgefüllt ist (siehe hierüber weiter unten). Ehrlich kam nach sehr genauer Untersuchung seiner wenigen Präparate zum Schlusse, daß eine Neubildung von Follikeln nicht nachzuweisen sei.

Wir fanden Bilder mit sicherer Neubildung von Follikeln, jedoch müssen sie direkt gesucht werden, und gerade in den Drüsen der Gruppen Ia, Ib, IV und V, bei denen wir ziemlich zahlreiche Gruppen kleiner und ganz kleiner Bläschen fanden, ließen sich nur sehr selten solide Zellstränge oder -haufen und namentlich Übergangsbilder von diesen zu den kleinen Bläschen nachweisen. In diesen Gruppen, aber besonders in den Gruppen II und III, fanden wir aber reichliche, zunächst als solide Zellhaufen imponierende Stellen. Jedoch konnte hier nachgewiesen werden, daß es sich fast immer um Partien handelte, in denen unregelmäßige Zellwucherung und starke Desquamation vorhanden war und die Bläschen ganz mit Zellen ausgefüllt waren und, was noch wichtiger ist, in denen die Zellen und auch die Kerne, wie beschrieben, punkto Größe, Form und Protoplasma sich verschieden verhalten. Hier ist gewöhnlich sehr wenig Bindegewebe zwischen den Bläschen vorhanden; in entsprechenden Präparaten sind aber die Kapillaren sehr stark gefüllt. Nur in den als atrophisch beschriebenen Läppchen ist eine Vermehrung des Bindegewebes vorhanden; hier sind auch noch ausgesprochenere Unterschiede in der Zell- und Kerngröße und -form vorhanden. Hier handelt es sich also mehr um sekundär degenerative Umwandlungen.

Wenn man also diese soliden Zellhaufen genauer betrachtet, so muß man die Annahme von der Hand weisen, daß es sich hier um Haufen embryonaler Zellen handelt, die sich in üppiger Wucherung zur Bildung neuer Bläschen befänden. Einmal haben wir überhaupt keine normalen Bläschen mit einschichtig regelmäßigem Epithelbelag, von gleich großen Zellen mit kräftigem Kern und Protoplasma und mit kolloidem Inhalt erfüllt, wie wir sie für das fertige Stadium der Follikelneubildung verlangen müßten. Die ganze Zellveränderung spielt sich innerhalb des Bläschens ab, und man hat nie Bilder von Bildung neuer Bläschen aus den alten heraus.

Ferner haben wir zu sehen, ob eine reichliche Neubildung von Follikeln aus schon bestehenden Bläschen stattfindet.

1. Durch Abschnürung. Wir haben als ganz besonderes Merkmal für die Basedow-Drüsen die Unregelmäßigkeit in der Form der Bläschen hervorgehoben. Unregelmäßig verzweigte und namentlich schlauchförmige Bläschen, deren Lumina in den Schnitten mehr oder weniger regelmäßige Sternform annehmen. Man sieht nun Übergänge von den mittelgroßen und großen, runden und ovalen Bläschen zu den unregelmäßigen schlauch- und sternförmigen. Jedoch ist es sehr auffällig, daß wir sozusagen keine Bilder finden, wo neben den großen verzweigten Bläschen sich kleine befänden, die abgeschnürt worden wären. Zum Beispiel sind hier zu erwähnen zwei Drüsen derselben Gruppe, die in Nr. 81 und 95 beschrieben sind. In der ersteren fast durchweg nur größere und große Bläschen, in der zweiten fast durchweg nur mittelgroße Bläschen. In beiden eine sehr bedeutende Zellvergrößerung und Zellwucherung, in beiden keineswegs sichere Bilder von Bläschenneubildung. Bei den mittelgroßen und großen Bläschen sieht man Übergänge von Bläschen, in denen nur auf einer Seite und an umschriebener Stelle eine Erhöhung der Epithelzellen und eine dichtere Anordnung der Kerne vorhanden ist, bis zu Bläschen, in denen die Veränderung in der ganzen Zirkumferenz vorhanden ist. Ferner Übergänge von Bläschen, in denen sich im Schnitt nur eine Stelle der Zirkumferenz gegen das Lumen hin vorwölbt, bis zu Bläschen, wo die ganze Zirkumferenz bzw. der Epithelbelag gefältelt ist, was auf den Schnitten eine stern- oder spanische Kragenform bedingt. Jedoch haben wir oben speziell hervorgehoben, daß sich sehr selten zwei genau gegenüberliegende Papillen finden und daß die Zellvergrößerung am freien Ende der Papillen eine besonders starke ist, daß wir absolut nirgends ein Verschmelzen zweier solcher Papillen gefunden haben und daß nur relativ selten in diesen Bläschen ein eigentliches Querseptum von einer doppelten Reihe von Zellen zu sehen ist und Bilder von nachherigem Eindringen von Bindegewebe vom intralobulären Stroma her in die Zellsepten sich nicht finden. Im Gegenteil sieht man fast ausnahmslos am freien Ende dieser sogenannten Papillen, also gegen das Lumen zu, einen büschelförmigen Abschluß besonders hoher und gut erhaltener Zellen. Also eine Neubildung von Bläschen durch Zusammenwachsen von Papillen können wir nicht annehmen. In Fällen, die sichere Bilder diffuser Kolloidströmen er-

kennen lassen, finden wir, wie oben gesagt, Reste von Zwischenwänden zwischen zwei Follikeln, an denen nachträglich wieder eine Zellwucherung eintritt.

Endlich kommt für die Neubildung der Bläschen in Betracht: 2. die lokale Zellprossung. Es ist nun wiederum ein Charakteristikum der Basedow-Drüsen, daß der Epithelzellbelag mehrschichtig wird. Auch hier sieht man Übergänge von Bläschen, wo nur eine Stelle des Epithelbelags unregelmäßig, mehrschichtig, knospenartig ins Lumen vorragt, bis zu Bläschen, in denen der ganze Epithelbelag mehrschichtig ist und sogar das ganze Lumen mit Zellen ausgefüllt ist. Man hat aber hier viel mehr den Eindruck, als ob diese Zellwucherung ins Innere des Lumens und nicht nach der Außenseite stattfinde. Daß nun aber diese gewucherten Zellen sich zu einem neuen Bläschen zusammenschließen, dafür fehlen wiederum Übergangsbilder. Wir finden nun aber, wie oben ausdrücklich angegeben, neben den größeren unregelmäßigen, allerdings selten, eine Anzahl kleiner und kleinster Bläschen mit ganz kleinem Lumen und nur teilweise und nicht immer von Bindegewebe umgeben, deren Entstehung ja kaum anders zu deuten ist. Daß sie aber im jetzigen Zustande der Drüse reichlicher entstehen, dafür müßten zahlreichere Übergangsbilder vorhanden sein. Hierzu müssen wir eben auch auf Basedow-Drüsen der Gruppen IV und VI verweisen, in denen die Formveränderungen von Bläschen und die Zellwucherung nur in unbedeutender Anzahl vorkommen. Ferner ist betreffs dieser Frage doch auch speziell auf die Drüsen der Gruppe V hinzuweisen, in denen eine viel größere Zahl kleiner Bläschen vorhanden ist, als ob hier die Neubildung von Bläschen mehr zum Ausdruck hätte kommen können (siehe das Klinische bei diesen Fällen, nämlich die lange Dauer).

Aus alledem müssen wir den Schluß ziehen, daß die Bläschenneubildung in der Schilddrüse bei Basedowscher Krankheit nur eine untergeordnete Rolle spielt und daß die Hyperplasie, die wir bei Basedow finden, in der Weise erklärt werden muß, daß sich der Basedow in einer bereits hyperplastischen Schilddrüse entwickelt hat.

#### b) Die Veränderung der Drüsenbläschen selbst.

##### α. Die Vergrößerung derselben.

Es ist zweifelsohne, daß in der größten Mehrzahl der Basedow-Drüsen sich größere und weit mehr große Bläschen finden als in normalen Drüsen. Da, wo wir eine Vergrößerung der Drüsenläppchen nachweisen können, ist eine Vergrößerung der Bläschen nicht erstaunlich, da dies zum gewöhnlichen Bilde der diffus vergrößerten Drüse bzw. Kolloidstruma gehört. Jedoch haben wir nicht etwa viele sehr große Bläschen, die an und für sich die Vergrößerung der Drüsen erklären würden, wie bei Kolloidstrumen, sondern im ganzen ist eine Zunahme der Zahl der Bläschen und Lläppchen bzw. des Drüsen Gewebes gegenüber gewöhnlichen Strumen ersichtlich; die Größe der Bläschen variiert jedenfalls nicht in dem Maße wie bei diesen. Dann haben wir, allerdings seltener, auch in der Mehrzahl

nur kleine Bläschen gefunden. Eine besondere Vergrößerung der Drüsenbläschen ist also nicht ein konstanter Befund bei Basedow. Klinisch muß allerdings hervorgehoben werden, daß die Fälle mit zahlreichen größeren Bläschen meist stärkere Symptome der Krankheit darbieten. Vergrößerte Bläschen leisten also offenbar der Krankheit Vorschub.

### β. Die Form der Drüsenbläschen.

Daß ebensowenig wie die Vergrößerung der Bläschen die Formveränderung derselben ein konstanter Befund in der Basedow-Schilddrüse ist, geht aus unserem Material ohne weiteres hervor. Allerdings ist hierbei die äußere Form und nicht etwa die Form des Bläschenlumens zu verstehen. Wir haben in den Präparaten der Gruppen I und III gesehen, daß eine große Anzahl, häufig die Mehrzahl, der Bläschen eine Formveränderung zeigt. Die neueren Untersuchungen normaler Schilddrüsen (Sanderson, Isenschmid) haben gezeigt, daß zwar hier weitaus die Mehrzahl der Bläschen regelmäßige gleiche Form hat, daß aber um so zahlreicher, je jünger der Drüsenträger ist, sich auch unregelmäßige Bläschen mit unregelmäßigem Lumen finden. Auch in normalen Drüsen Erwachsener finden sich unregelmäßige Bläschen mit Vorliebe in den subkapsulären Läppchen. Bei den Basedow-Drüsen ist die Zahl dieser unregelmäßig geformten Bläschen durchweg entschieden vermehrt. In den Gruppen I und III, in die sich weitaus die Mehrzahl der ausgesprochenen und schweren Krankheitsfälle einreicht, ist, wie schon gesagt, eine Mehrzahl der Bläschen von unregelmäßiger Form, aber nicht nur das: die Form ist eine viel unregelmäßigere als wir sie je in normalen Drüsen oder gewöhnlichen Strumen finden. Immer aber finden sich neben diesen unregelmäßig geformten Bläschen mehr oder weniger regelmäßige runde Follikel, und auffällig ist es, daß Übergangsformen der runden fast immer kleineren Bläschen in die größeren ganz unregelmäßigen nicht gefunden werden. Also in der Größe sind keine Übergänge, wohl aber in dem Grade der Formveränderung. Es fragt sich deshalb, ob wir die Unregelmäßigkeit der Follikel, wie bei den jugendlichen normalen Drüsen, als Wachstumsprozeß aufzufassen haben oder ob sie nicht auch, zum Teil wenigstens, die Folge der Epithelveränderung in schon vorher verschieden großen Bläschen ist.

Wir haben uns, abschließend, zu fragen, als was wir diese Zellveränderungen aufzufassen haben: Es erscheint zunächst, in Anbetracht der vermehrten Vaskularisation des Organs und der gleichzeitigen Veränderung des Bläscheninhalts, gerechtfertigt, die Vergrößerung des Zelleibes anzusehen als Hypertrophie, entsprechend dem offenbar vermehrten Zellstoffwechsel. Dazu kommt noch, daß diese Zellen vermehrt sind, also auch eine Zellhyperplasie vorhanden ist. Wir müssen hierbei aber in Betracht ziehen, wie schon Askanaazy sagt, daß aus dieser Zellhypertrophie und -hyperplasie meist keine Ausbildung neuer ausgebildeter Drüsenbläschen, also wie in der wachsenden kindlichen Drüse, resultiert. Wir können also bei der Zellwucherung nicht eigentlich von einer Hyperplasie des

Organs als solcher sprechen. Wir erinnern hier an die Experimente von *Halsted* und des *Ligneris*. Die Hypertrophie der Zellen, die bei *Basedow* vorhanden ist, geht aber nicht nur quantitativ weit über das hinaus, was wir in normalen Drüsen, wo sich allerdings in geringem Maße und in umschriebenen Partien, dieselben Zellveränderungen finden, hinaus, sondern auch über die Zellproliferation, die wachsende Drüsen zeigen. Es ist also bei *Basedow* im ganzen der Zellinhalt vermehrt. Es ist ein vermehrter Stoffwechsel durch die Zelle anzunehmen.

Nun kommt zu der Veränderung der Zelle diejenige des Zellkerns. Die Zellkerne sind durchschnittlich etwas größer als in normalen Drüsen. Sie verhalten sich in den Zylinderzellen, also bei der regelmäßigen Zellwucherung, genau wie in den Zylinderzellen normaler Drüsen und wachsender Drüsen. Bei der unregelmäßig mehrschichtigen Zellwucherung mit Desquamation sind neben den Kernen, die den weitaus zahlreichsten normalen Zellkernen entsprechen, viel häufiger als in normalen Drüsen, vergrößerte und sehr häufig verkleinerte Zellkerne vorhanden. Also die in der normalen Drüse seltenen und sehr seltenen Kerne sind hier viel häufiger.

Können wir nun hier von Kernhypertrophie und Kernatrophie sprechen? Das letztere ist für die kleinen Kerne deshalb wahrscheinlich, weil wir sie in den Drüsenpartien in sehr großer Zahl finden, wo auch die Bläschen klein, hie und da unscharf und die Zelleiber klein sind, wo die Vaskularisation vermindert, das Bindegewebe vermehrt ist. Dagegen heben wir speziell hervor, daß die Kerne auch hier fast ausnahmslos gut erhalten, rund und scharf bleiben. Die großen Kerne sind schon von *Askanazy* als hypertrophisch aufgefaßt worden, dagegen spricht aber einmal ihr häufiges Vorkommen in normalen Drüsen alter Leute und in Strumen und ferner der Umstand, daß, wenn sie sehr groß werden, hie und da ihre Form unregelmäßig und ihre Konturen unscharf werden. Also die Kerne deuten darauf hin, daß ein Teil der Zellen ihr Vitalität einbüßt, indem die Kerne klein oder sehr groß werden. Die Zellen erhalten sich aber auch dann noch ziemlich lange, denn wir sehen keineswegs ein reichliches Zugrundegehen der Zellen mit kleinen Kernen, nicht einmal viele freie kleine Kerne. Daß es sich hier um eine Schädigung der Kerne durch abnormen Stoffwechsel handle, können wir nicht annehmen, da diese Kernveränderung, allerdings selten, auch in normalen Drüsen vorkommt.

Wir kommen zu dem Schlusse, daß es bei *Basedow* in der Schilddrüse zu einer Veränderung der Epithelzellen und -kerne kommt, die wir als Hypertrophie und Hyperplasie bezeichnen können. Diese Veränderung findet sich in normalen Schilddrüsen Erwachsener nur ganz umschrieben, selten etwas ausgedehnter und dann nur unter besonderen Umständen. In Schilddrüsen wachsender Individuen findet sie sich stärker und vielfach ausgedehnt. Bei *Basedow*scher Krankheit ist sie nicht nur viel stärker und ausgedehnter als in normalen wachsenden Drüsen, sondern sie ist hier progredient. Ihr Grad ist jedoch verschieden; die Progression rascher oder langsamer.

Die Zellhypertrophie und -hyperplasie ist anfangs meist eine regelmäßige und

kann es dauernd bleiben (Gruppe I). In der Mehrzahl der Fälle wird sie früher oder später, zuerst umschrieben und rascher oder langsamer, in der ganzen Drüse eine unregelmäßige (Gruppen III, IV). Selten ist sie von Anfang an eine unregelmäßige (Gruppe II).

Die Zellhypertrophie und -hyperplasie ist aufzufassen als die Folge vermehrten Zellstoffwechsels.

Die Zell- und Kernveränderung, die wir als Atrophie beschrieben haben, läßt sich so erklären, daß der vermehrte Stoffwechsel die Zellen zur Erschöpfung bringen kann. Diese Erschöpfung tritt nicht immer ein und falls sie auftritt, so ist es verschieden rasch und verschieden ausgedehnt. Sie ist bei der unregelmäßigen Zellhyperplasie häufiger und ausgedehnter. Sie geht offenbar einher mit einem Versiegen der Zelltätigkeit.

### 3. Das Verhalten des Bläscheninhalts.

Bei der Besprechung des Bläscheninhalts sind wir genötigt, die Resultate der chemischen Untersuchungen beizufügen, da sie eng damit zusammenhängen. Wir sind auch genötigt, einen Blick zu werfen auf unsere jetzigen anatomisch-physiologischen und auch chemischen Kenntnisse des Bläscheninhalts normaler Drüsen, da hierüber die Anschauungen keineswegs übereinstimmen.

Wir haben uns also zuerst zu fragen, was verstehen wir eigentlich unter normalem Bläscheninhalt in der Schilddrüse, unter dem sogenannten Schilddrüsenkolloid?

#### 1. Zunächst in anatomisch-histologischer Beziehung:

In den normalen Schilddrüsen des Menschen nach der Entwicklungsperiode (also im kräftigsten Alter von 16 bis 50 Jahren, aus welcher Periode auch alle unsere Basedow-Drüsenpräparate stammen) ist weitaus die Mehrzahl aller Drüsenbläschen mit homogenem, koagulierbarem, den Farbstoffen, namentlich Eosin und Pikrinsäure, gut zugänglichem Inhalt angefüllt. Derselbe zeigt in den gehärteten Präparaten in der Peripherie Vakuolenbildung, welche letztere mit dem Wechsel der Konzentration des Inhalts in ihrer Ausdehnung verschieden ist. Mit der verschiedenen Konzentration und Koagulierbarkeit des Inhalts wechselt auch seine Zugänglichkeit für die Farbstoffe. Je stärker die Konzentration, desto dunkler die Farbe. Sehr konzentrierter Inhalt ist dem Hämatoxylin zugänglich. Bei gleichmäßiger Zunahme der Konzentration des Bläscheninhalts zeigt sich nach der Härtung eine konzentrische Retraktion mit Schichtung und Spaltung und Schollenbildung des Bläscheninhalts. Wir haben also die in der Peripherie des Bläscheninhalts im gehärteten Präparat vorhandene Vakuolisierung aufzufassen als Ausdruck der verschiedenen Konzentration des Inhalts im Zentrum und der Peripherie, in ein und demselben Bläschenlumen. Diesen Vakuolen, weil sie ein durch das Fixiermittel bedingtes Kunstprodukt sind, keine Bedeutung beizumessen, ist gewiß nicht gerechtfertigt. Vakuolen entstehen, wenn die Konzentration des Bläscheninhalts in der Peripherie viel geringer ist als im Zentrum. Die Vakuolen sind um so größer, je flüssiger der Inhalt ist, während, wenn eine gleichmäßig starke Kon-

zentration alles Bläscheninhalts besteht, wir eine mehr oder weniger starke gleichmäßige konzentrische Retraktion an gehärteten Präparaten finden. Ist im Gegenteil aller Bläscheninhalt gleichmäßig ganz dünnflüssig, so finden wir nur ein Fasernetz oder, wenn man will, eine Vakuolisierung des Gesamtbläscheninhalts. Wieviel von diesen verschiedenen Gerinnungserscheinungen von der Quantität der im Bläscheninhalt vorhandenen Eiweißkörper abhängt, läßt sich hierbei nicht sagen. Die Verschiedenheit gibt sich auch in der verschiedenen Färbbarkeit kund. Bei verschiedener Konzentration des Bläscheninhalts findet sich der weniger konzentrierte fast immer in der Nachbarschaft der Zellen, und im allgemeinen gilt die Regel: je größer die Epithelzelle, desto ausgedehnter die Zone der geringeren Konzentration des Bläscheninhalts, desto geringer die Konzentration überhaupt. Ferner sieht man, um eine, im konzentrierten Bläscheninhalt schwimmende, desquamirte Zelle, stets eine cirkuläre Zone geringerer Konzentration, d. h. zirkulär um die Zelle Vakuolenbildung.

Es ist also für die Beurteilung des Bläscheninhalts aus dem histologischen Präparate von eminenter Wichtigkeit, daß diese Präparate alle *g e n a u g l e i c h* behandelt sind und ebenso die Vergleichsobjekte. Wenn jedoch diese Bedingung erfüllt ist, so kann man aus dem histologischen Verhalten des Bläscheninhalts sehr viel schließen.

Was nun zunächst die allerdings etwas grobe Frage nach der *Q u a n t i t ä t* des vorhandenen Kolloids anbelangt, so finden wir größere Unterschiede in dem Verhalten des Bläscheninhalts, schon unter physiologischen Bedingungen.

Während in weitaus der Mehrzahl normaler Schilddrüsen die große Mehrzahl der Bläschen mäßig konzentrierten, hell gefärbten Inhalt mit ziemlich großen Vakuolen enthält und nur eine Minderzahl von Bläschen kompakteren, dunkel gefärbten, mit wenigen kleinen Vakuolen, gibt es auch Drüsen, in denen wir das umgekehrte Verhältnis finden, z. B. in normalen Drüsen aus Kropfgegenden. In fötalen und kindlichen Drüsen ist der Bläscheninhalt dünnflüssig, und mit zunehmendem Alter des Drüsenträgers findet sich etwas mehr kompakter Bläscheninhalt.

Nun gibt es aber auch bei erwachsenen Individuen Drüsen, die histologisch so zu sagen keinen kompakten Bläscheninhalt zeigen. Ebenso findet man normal große Drüsen mit allen Übergängen: wenige Bläschen mit kompaktem Inhalt bis Mehrzahl der Bläschen mit kompaktem Inhalt, die Drüsen mit wenig oder ohne färbbaren kompakten Bläscheninhalt sind aber sehr selten. In weitaus der Mehrzahl dieser Drüsen findet man ausgedehnte Zelldesquamation und proportionale Verflüssigung des Bläscheninhalts.

Eine Ursache für dieses verschiedene Verhalten des Bläscheninhalts in anscheinend normalen Drüsen wurde bisher nicht gefunden. Denn daß es sich hierbei stets um toxische Einflüsse, bei welchen *d e Q u e r v a i n* Zelldesquamation und Verflüssigung des Kolloids fand, handelt, konnte keineswegs nachgewiesen werden. Speziell zu bemerken ist, daß allerdings die Individuen, deren

Drüsen post mortem untersucht wurden, intra vitam auf Funktionsstörungen der Schilddrüse niemals untersucht waren.

Welche Konzentration des Bläscheninhalts der Norm entspricht, läßt sich nicht sagen, denn sie ist schon in der Norm eine wechselnde. Sie ist schon in ein und demselben Drüsenbläschen eine verschiedene. Diese physikalisch histologischen sowie auch die chemischen Befunde, wie wir sehen werden, machen es wahrscheinlich, daß wir nicht allen Inhalt des Bläschenlumens als fertiges resorptionsfähiges Sekret aufzufassen haben, sondern daß im Follikellumen Material eingedickt bzw. gespeichert wird, von dem nur ein Teil in gelöstem bzw. flüssigerem Zustande zur Resorption gelangt. Es findet also nicht nur in den Zellen, sondern auch im Bläschenlumen ein Stoffumsatz statt. Ob nicht auch die Speicherung von Material an und für sich eine Bedeutung für die Drüsenfunktion hat, wäre noch aufzuklären.

Was den sekretorischen Vorgang in der Schilddrüse anbetrifft, so wird ohne weiteres angenommen, daß das Kolloid als solches in den Epithelzellen vorgebildet und aus diesen ins Follikellumen sezerniert und von hier wiederum als solches in Blut- und Lymphbahnen resorbiert werde; also analog dem sekretorischen Vorgang in den Drüsen mit Ausführungsgang.

Als Beweis dafür, daß das Sekret in der Drüse vorgebildet sein müsse, gilt die Tatsache, daß die Drüsensubstanz selbst und aus ihr hergestellte bestimmte Körper imstande sind, die Funktion der Drüse, wenigstens bis zu einem hohen Grade, zu ersetzen. Dies beweist jedoch gar nichts, so lange wir über die Veränderung dieser Substanzen bei Resorption, namentlich vom Magen- und Darmkanal aus, nichts Weiteres wissen.

Als weiterer Beweis wird folgender histologische Befund herangezogen: Man findet, allerdings keineswegs konstant, Körner im Zellprotoplasma und im Follikellumen, welche dieselbe Färbbarkeit darbieten. Diese Körner sollen in den Zellen häufiger gegen das Bläschenlumen zu liegen und im Kolloid häufiger nahe den Zellen. Dies ist jedoch bei dem seltenen Befund überhaupt keineswegs immer der Fall. Wir haben die Körner, wie auch de Quervain, etwas häufiger gefunden in Bläschen mit desquamierten Zellen im Lumen, und zwar nur da, wo wir auch freie Zellkerne fanden, wo es sich also einfach um freigewordenes Zellprotoplasma handelt.

Im Gegenteil ist es sehr auffällig, daß die Konzentration sowie die Färbbarkeit des Follikelinhalts in der Peripherie fast immer eine geringere ist und daß die Zone geringerer Konzentration proportional mit der Zellgröße geht.

Es ist zum mindesten nicht erwiesen, daß die Epithelzellen alles im Bläscheninhalt vorhandene Material, tel quel, ins Lumen sezernieren. Wir erwähnen hier ganz speziell die histologischen Befunde L o b e n h o f f e r s, der die Produktion azidophiler Granula in den Epithelzellen und deren Übertritt und Lösung im Bläscheninhalt nachweisen konnte. Auch die chemischen Untersuchungen, wie wir sehen werden, sprechen dafür, daß im Bläschenlumen ein weiterer Stoffumsatz stattfindet.

Und nun die Resorption des Materials aus dem Bläschenlumen? Hier wird, wie schon erwähnt, ein direkter Übergang des präformierten Kolloids in Blut- und Lymphbahn angenommen. Und zwar durch Interzellularspalten, indem einzelne Epithelzellen durch Schmelzung zugrunde gehen, oder durch größere Spalten, die durch Platzen von Bläschen unter Zugrundegehen der entsprechenden Zwischenwandzellen, entstehen. Jedoch ist hierzu zu bemerken, daß solche histologische Befunde gerade in normalen Schilddrüsen außerordentlich selten sind, während sie bei hyperplastischen Kolloidstrumen und Strumen überhaupt sich häufiger finden.

Als Beweis für den Übertritt von präformiertem Kolloid wird der Befund von solchem in Lymphbahnen und auch Blutgefäßen angesehen. Auch dieser Befund wird in normalen Drüsen relativ selten erhoben, ob aber die Substanz, namentlich diejenige in der Blutbahn, wirklich mit dem Kolloid des Bläschenlumens identisch ist, läßt sich histologisch nicht beweisen und ist auch physiologisch bis jetzt nicht erwiesen worden. Auch diese Befunde sind häufiger bei hyperplastischen Kolloidstrumen, und wir haben schon oben erwähnt, daß wir makroskopisch bei letzteren, intra operationem, häufig gefüllte Lymphgefäße beobachten können, in denen sich eine makroskopisch dem etwas dünneren Bläscheninhalt sehr ähnliche Flüssigkeit findet.

An eine Sekretion und Resorption vermittelt Diffusion durch die Zellen ist bisher nicht gedacht worden, wohl aus dem Grunde, weil die chemische Natur des Bläscheninhalts (Kolloid) zunächst eine solche ausschließt. Wir werden jedoch gleich sehen, daß diese Kolloide ja löslich sind.

Erwähnen möchten wir hierzu noch, daß I s e n s c h m i d und wir selbst Gelegenheit hatten, Präparate zu untersuchen, wo sich im Bläscheninhalt rote Blutkörper fanden und Blutpigmentkörner in den ganz gut erhaltenen Epithelzellen und in den Gefäßen, wo wir also ohne weiteres ein Durchtreten des Pigments durch die Zellen in die Blutbahn konstatieren konnten. Wir erinnern hier noch daran, daß in der Schilddrüse die Epithelzellen den Kapillaren ganz direkt aufsitzen, und Wegelin eine Basalmembran in der normalen Drüse nicht nachweisen konnte. Die histologischen Befunde sprechen entschieden für die Annahme, daß die Resorption vermittelt Diffusion durch die Epithelzellen in die Blutbahn stattfinden kann. Wenn wir alle diese Befunde zusammennehmen, so ist es entschieden schwer zu sagen, welcher Bläscheninhalt histologisch als normal anzusehen ist. Es ist wahrscheinlich, daß derselbe in gewissen physiologischen Grenzen wechseln kann und wir es wohl mit einer Anpassung an verschiedene Ansprüche zu tun haben.

Hingegen muß man nicht vergessen, daß Physiologie und Pathologie ohne Grenze in einander übergehen. Daß eine zu starke Eindickung bzw. Konzentration des Bläscheninhalts den Abfluß bzw. die Resorption erschwert, liegt außer Zweifel. Es wäre auch möglich, daß sich dann andere Wege zur Resorption, durch Schmelzen von Zellen und Bersten von Bläschen, öffnen (hyperplastische Kolloidstrumen). Andererseits läßt eine geringe Konzentration des Bläscheninhalts oder

das Fehlen gespeicherten Materials, das einem vermehrten Verbrauch bzw. Bedürfnis entspricht, wegen des geringen Binnendrucks eine Erhöhung der Zellen zu, die ihrerseits die Absorption von Material begünstigt.

Beides wäre eigentlich schon pathologisch im Sinne einer Hypo- und Hypersekretion, die sich aber physiologisch noch kompensieren kann.

2. Haben wir das Schilddrüsenkolloid chemisch zu betrachten.

Zunächst wurde der Bläscheninhalt, der die Mehrzahl der Follikel der normalen Schilddrüse ausfüllt und als normales Sekret angesehen wurde, seiner physikalischen Eigenschaften (Homogenität) starke Lichtbrechung und etwas Klebrigkeit) gemäß, als Kolloid bezeichnet. Nun ist aber ein Kolloid keineswegs ein chemischer Körper. Man hat in diesem Kolloid zunächst Eiweißkörper nachgewiesen. Diese gehören, wie die meisten Proteine, zu den Kolloiden, und wäre der Name also einigermaßen gerechtfertigt. Wie wir eben sahen, finden wir aber in der normalen Drüse nicht nur in den verschiedenen Bläschen, sondern in ein und demselben Follikel Inhalt bzw. Kolloid von verschiedener physikalischer Eigenschaft. Worauf aber diese Änderung chemisch beruht, wissen wir nicht. Da, wie die allermeisten Eiweißstoffe, auch diejenigen des Schilddrüsenkolloids zu den hydrophilen Kolloiden gehören, deren Lösungen alle Übergänge von den typischen kolloidalen zu den echten Lösungen zeigen, so könnte die Änderung des physikalischen Verhaltens auf einer mehr oder weniger vorgeschrittenen Lösung beruhen.

Wie wir sehen werden, ist aber auch die Quantität der im Kolloid der normalen Schilddrüse vorhandenen Eiweißkörper eine verschiedene.

Außer den Eiweißkörpern wurde bis jetzt konstant im Bläscheninhalt normaler Schilddrüsen erwachsener Individuen Jod gefunden. In welcher Weise die sicher nachgewiesene Bindung von Jod und Eiweiß im Bläscheninhalt stattfindet und ob es sich um feste Bindung oder bloße Absorption handelt, wissen wir zurzeit noch nicht sicher (siehe die diesbezüglichen Arbeiten Oswalds).

Außer Eiweiß und Jod wurden im Bläscheninhalt noch phosphorhaltige und jodfreie Eiweißkörper gefunden, ob außer diesen noch andere Substanzen im Bläscheninhalt sich finden, ist bisher nicht untersucht worden. In der ganzen Schilddrüsensubstanz findet man ja noch eine Anzahl anderer Stoffe: Säuren und Eiweißderivate. Ob das Jod alles an Eiweiß gebunden ist oder ob daneben Jod in anderer Form an andere Stoffe gebunden im Bläscheninhalt sich findet, ist nicht sicher. Unsere bisherigen Untersuchungen lassen diese Möglichkeit jedoch zu.

Ob nun die Veränderung der Konsistenz des Bläscheninhalts auf dem Abbau bzw. Lösung der Eiweißstoffe beruht und durch welche Substanzen diese zustande kommt (Salze, Säuren, Enzyme) oder ob die verschiedene Quantität der einzelnen, den Bläscheninhalt zusammensetzenden Substanzen den Wechsel der Konsistenz bedingt, wissen wir nicht. Ja wir wissen nicht einmal, in welcher Form das Jod in den Bläscheninhalt bzw. in die Schilddrüse gelangt und in welcher Form es sie verläßt. Soviel scheint sicher, daß ein chemischer Umsatz nicht nur in den Zellen, sondern auch im Bläschenlumen stattfindet.

## a) Das Jod der Schilddrüse.

Man hat sich zunächst, seitdem Baumann 1906 feststellte, daß in der Schilddrüse des Erwachsenen sich stets Jod findet, mit der quantitativen Bestimmung des Gesamtjodgehalts der normalen und pathologischen Schilddrüse befaßt.

Der Bedeutung des Jods in der Schilddrüse ist durch die seitherigen Befunde von Jod in andern Organen kein Eintrag geschehen, wie dies geglaubt wurde. Einmal ist die Quantität in der Schilddrüse eine sehr bedeutende und stehen gerade die Organe, deren Jodgehalt auch ein einigermaßen bedeutender ist, mit der Schilddrüse in besonderer Beziehung. Wir nennen hier die Ovarien und die Leber, deren letzterer Jodgehalt den der Schilddrüse übersteigt. Namentlich in bezug auf die Leber sind die klinischen und namentlich experimentellen und chemischen Beobachtungen der gegenseitigen Beeinflussung mit der Schilddrüse von nicht geringer Bedeutung. Betreffs des Schilddrüsenjods hat ja gerade der aus der menschlichen Pathologie bekannte Einfluß des Jods auf die Drüse zur Entdeckung des Metalloids in der Drüse selbst geführt. Es war somit schon lange vorher eine spezifische Affinität der Drüse für Jod nachgewiesen.

Das Nächste war, daß man die Quantität des in der Drüse vorhandenen Jods feststellte. Dabei stieß man zuerst auf Schwierigkeiten, indem diese Quantität keineswegs eine konstante ist. Nicht nur bei pathologischen Veränderungen, namentlich Kropf, nicht nur in verschiedenem Alter, verschiedenem Wohnort, verschiedener Nahrung, sondern auch in anscheinend unter ganz gleichen Bedingungen untersuchten Drüsen wechselt der Jodgehalt ziemlich bedeutend.

Der zweite Punkt war der: festzustellen, in welchem Teil der Drüse das Jod enthalten ist. Oswald hat zuerst die Beobachtung gemacht, daß der Jodgehalt der Drüsen mit viel Kolloid ein besonders großer ist, und stellte dann den Satz auf, daß der Jodgehalt der Schilddrüse proportional dem Kolloidgehalt sei und daß Jod nur im Kolloid vorhanden sei. In der Folge haben die meisten Autoren, gestützt auf eigene Untersuchungen oder ohne solche, sich dieser Meinung angeschlossen. Jedoch gab es verschiedene Ausnahmen, namentlich von der Regel, daß der Jodgehalt proportional der Menge des Kolloids sei. Man fand oft bei viel Kolloid wenig Jod, und umgekehrt, jedoch hat man namentlich in bezug auf das klinische Verhalten diesen Fällen nicht weiter nachgeforscht. Die Behauptung, daß Jod in den Zellen der Thyreoidea gar nicht vorhanden ist, läßt sich nicht aufrechterhalten. Wir haben hie und da auch in Drüsen, in denen wir histologisch kein Kolloid nachweisen konnten, etwas, wenn auch wenig, Jod gefunden, und Jolin hat nach Ausspülen des Kolloids aus der Drüse in diesem weniger Jod gefunden als in der ganzen Drüse. Der Jodgehalt der Zellen ist jedenfalls im gewöhnlichen ein sehr geringer und dürfte, wie auch Jolin meint, der negative Befund zum Teil darauf beruhen, daß zu wenig Substanz zur Untersuchung kam, um mit unseren gewöhnlichen Methoden das Jod nachzuweisen. Der Nachweis von Jod in den Zellen hat etwas

an Bedeutung verloren, seitdem Justus angegeben hat, mit seiner chemisch-histologischen Methode, überhaupt in jedem Zellkern Jod nachweisen zu können. Auch möchten wir darauf hinweisen, daß auch ein negativer Befund gar nicht beweisen würde, daß kein Jod durch die Zellen durchgeht.

Nach unseren Untersuchungen und dem Ergebnis der übrigen bisherigen Jodbestimmungen können wir den Satz aufstellen: daß Jod in größerer Menge nur im konzentrierten Follikelinhalt aufgespeichert werden kann, daß also die Speicherung von Jod vom Bläscheninhalt abhängig ist. Jedoch ist die Quantität des vorhandenen Jods keineswegs proportional dem Kolloidgehalt, und ist in der Norm der relative und absolute Jodgehalt des Kolloids allein nicht von wesentlicher Bedeutung für die Funktion der Drüse. Deshalb ist es auch verständlich, daß ein gesetzmäßiger Wechsel im Jodgehalt der Schilddrüsen auch bisher weder für pathologische Veränderungen der letzteren noch für verschiedene Provenienz nachgewiesen worden ist. Es ist aus dem Gesagten auch durchaus nicht gerechtfertigt, nur aus dem Vergleich von Durchschnittszahlen des Jodgehaltes von Schilddrüsen Schlüsse zu ziehen, so verdienstvoll auch z. B. die so zahlreichen Jodbestimmungen Jolins sind. Etwas ganz Anderes ist es aber, wenn, unter Berücksichtigung der klinischen Daten, des histologischen Bildes, der Größe des Organes und namentlich der qualitativen und quantitativen Ein- und Ausfuhr von Jod, die Jodbestimmungen der Schilddrüse beurteilt werden. Nur stehen dem gewisse Schwierigkeiten im Wege. Wir erwähnen speziell die Beeinflussbarkeit durch therapeutische Jodverabfolgung und Beeinflussung des histologischen Bildes durch Infektionen, Toxine und überhaupt pathologische Zustände des Gesamtorganismus. Diese kommen ganz entschieden in Betracht bei Drüsen, die post mortem untersucht werden, während bei operativ gewonnenen Präparaten und namentlich experimentellen Untersuchungen diese Einflüsse wenigstens viel besser beurteilt werden können.

Diese Betrachtungen vorausgeschickt, können wir nun aus dem in der Literatur vorhandenen Material über den Jodgehalt der Schilddrüse folgendes aussagen: Die normale Schilddrüse des gesunden Erwachsenen speichert stets Jod auf, und zwar namentlich im Bläscheninhalt. Die Schilddrüse in den ersten Lebensjahren speichert entschieden bedeutend weniger Jod auf als später.

Der Jodgehalt ist innerhalb gewisser Grenzen wechselnd. Die Ursache und Bedeutung des verschiedenen quantitativen Jodgehaltes sind bisher nicht festgestellt. Der Gesamtjodgehalt der Drüse ist nicht ohne weiteres für die Beurteilung der Funktion der Schilddrüse zu verwerten.

Bei Erkrankungen der Schilddrüse, namentlich Kropf, ist der Jodgehalt noch wechselnder. Nur für die diffuse Kolloidhyperplasie ist, ceteris paribus, eine Vermehrung des absoluten Jodgehaltes nachgewiesen. Dabei ist jedoch der relative Jodgehalt meist nicht vermehrt.

Durch künstliche Jodzufuhr wird der Jodgehalt der Schilddrüse beeinflusst,

indem die Schilddrüse befähigt ist, Jod aus der Zirkulation aufzunehmen. Dasselbe ist auch von der Leber nachgewiesen, die, wie schon oben erwähnt, mehr Jod enthält als die Schilddrüse.

Beim Menschen ist diese Beeinflussung des Jodgehalts durch künstliche Jodzufuhr eine verschiedene. Sie hält sich auch in gewissen Grenzen, und eine längere und auch eine quantitativ größere Jodzufuhr hat nicht eine proportional größere Jodvermehrung in der Drüse zur Folge, d. h. über eine gewisse obere Grenze läßt sich auch durch intensive und lange Jodzufuhr der Jodgehalt einer normalen Drüse nicht steigern. Es findet normal eine Retention von einverleibtem Jod im Körper statt, und wir haben seinerzeit nachgewiesen, daß die Größe der Retention einigermaßen wechselt mit dem Jodgehalt der Schilddrüse und einigermaßen abhängig ist von der Beschaffenheit der Schilddrüse, wenn man die Jodein- und -ausfuhr kontrolliert. Diese Unterschiede zeigten sich bei hyperplastischen Drüsen. Es zeigte sich ferner ein verschiedenes Verhalten, je nachdem die Drüse nach der Jodeingabe ihr Volum veränderte oder nicht. Diese Veränderung war eine außerordentlich rasche, indem sie schon nach wenigen Stunden zu konstatieren war, zugleich mit der quantitativen Veränderung der Jodausscheidung im Urin. Zugleich haben wir einen Unterschied im histologischen Bilde gefunden, je nachdem eine Zunahme des Jodgehaltes der Drüse stattfand oder nicht. Es findet also durch Jodzufuhr eine direkt nachweisbare Beeinflussung der Schilddrüse in verschiedenem Sinne statt. Wenn wir nun auch diese Versuche nicht direkt auf normale Drüsen übertragen dürfen, so läßt uns doch der nachgewiesene so wechselnde Jodgehalt normaler Drüsen und die gar nicht gleichmäßige Vermehrung des Jodgehaltes derselben bei Jodzufuhr, ferner das doch auch sehr wechselnde Gewicht, auch an ein verschiedenes Verhalten der normalen Drüsen gegenüber dem Jod denken. Gerade dieses verschiedene Verhalten würden wir als ein physiologisches Anpassungsvermögen der Drüse aufzufassen haben.

Die experimentellen Versuche über künstliche Jodzufuhr und Jodenthaltung haben eine ganz bedeutende Beeinflußbarkeit der Drüse beim Tiere gezeigt, so daß sogar ein Jodgesetz für die Schilddrüse aufgestellt wurde, welches dem Jod die Hauptbedeutung für die Drüse beimißt (Marine und Lenhart). Wie wenig jedoch zunächst eine Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse beim Menschen und Tier besteht, beweist der Schluß Jolins, der aus der Ungesetzmäßigkeit seiner Befunde dem Schilddrüsenjod nur eine nebensächliche Bedeutung zumißt.

#### b) Die Eiweißkörper der Schilddrüse.

Wir stehen noch am Anfange der genaueren Erforschung dieser Eiweißkörper. Wir werden unsere diesbezüglichen Untersuchungen in einer speziellen Publikation mitteilen, da es diese Arbeit ungebührlich lang machen würde.

Ein relativ kleiner Teil der in der Drüse vorhandenen Eiweißkörper ist phosphorhaltig und jodfrei. Sie gehören in die Gruppe der Nukleine, sind jedoch nicht etwa nur als solche in den Zellkernen vorhanden, sondern finden sich auch im

Bläscheninhalt. Hingegen ist es klar, daß bei einer Bestimmung des Phosphorgehalts der Drüse sowohl der Phosphor des Kerneiweißes als derjenige des Nukleins im Bläscheninhalt bestimmt wird. Es muß also das mikroskopische Verhalten zur Beurteilung herbeigezogen werden. Wir werden unsere Phosphorbestimmungen und quantitativen Nukleoproteidnachweise in dem chemischen Teil publizieren und uns erst nach zahlreicheren Untersuchungen über die Bedeutung dieser Substanzen in der Schilddrüse aussprechen. Wir halten es nicht für gerechtfertigt, sie als bedeutungslos darzustellen, nur weil sie isoliert eine spezifische Schilddrüsenwirkung nicht ergeben.

Die Hauptquantität der in der Schilddrüse vorhandenen Eiweißkörper gehört zu den Globulinen.

Ein Teil dieser Globuline ist jodhaltig, der Jodgehalt ist aber ein sehr verschiedener. Über die Bindungsform des Jods wissen wir noch nichts Sicheres.

Es wurden auch jodhaltige Substanzen gefunden, die die Eiweißreaktionen nicht gaben. Ob es sich hier um organische Substanzen oder um Jodsalze handelt, wurde nicht weiter untersucht. Es wäre auch zunächst sicherzustellen, ob diese Jodkörper nicht erst bei der Darstellung durch künstliche Abspaltung entstehen.

Die chemische Isolierung der Schilddrüsenjodeiweißkörper hat bisher ihre Artspezifität nicht erwiesen. Die weitere Aufspaltung dieser Jodeiweißkörper hat ergeben, daß auch die Spaltungsprodukte zum Teil jodhaltig sind, die primären und die sekundären, so ist auch das Jodothyrin *B a u m a n n s* ein Produkt vorgeschrittener Säurespaltung. Welches Spaltungsprodukt jedoch zur Resorption gelangt und in welcher Weise es hierbei weiter aufgebaut wird, d. h. wie es zur spezifischen Wirkung kommt, wissen wir nicht.

So viel jedoch ist ganz sicher, daß eine spezifische Schilddrüsenwirkung erhalten wird durch die aus der Drüse gewonnenen Jodeiweißkörper, so auch durch das Jodothyrin. Und zwar kommt diese Wirkung zustande auf dem gewöhnlichen Wege der Säure- und Fermentspaltung im Verdauungstraktus.

Nach *O s w a l d* finden sich die Schilddrüsenjodeiweißkörper im Bläscheninhalt bzw. Kolloid. In den Epithelzellen sollen dieselben Eiweißkörper, aber nicht jodiert, vorhanden sein. Beim Austritt aus den Zellen soll das Thyreoglobulin jodiert werden. Nach *O s w a l d* soll alles Jod der Schilddrüse im Bläscheninhalt enthalten sein, und alles Jod des Bläscheninhalts soll an Thyreoglobulin gebunden sein. Die Quantität des in der normalen Schilddrüse vorhandenen Thyreoglobulins ist schwankend. Nach *O s w a l d* von  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{2}$  des Trockengewichts. Über die Menge des vorhandenen Jodthyreoglobulins sind keine bestimmten Angaben gemacht. Der Jodgehalt des Thyreoglobulins ist ein sehr schwankender, von 0,2 bis 0,35 %. *O s w a l d* gibt an, daß Kolloid = Jodthyreoglobulin, daß also die Menge des vorhandenen Jodthyreoglobulins gleich ist der Quantität des vorhandenen Kolloids, und ferner, daß also auch der Gesamtjodgehalt genau proportional dem Kolloidgehalt ist.

Schon *B a u m a n n* und *R o o s* waren der Ansicht, und *J o l i n*, *B l u m*, *H u t c h i n s o n* und wir selbst haben durch ihre und unsere Untersuchungen

nachweisen können, daß, jedenfalls nicht immer, alles Schilddrüsenjod sich im Bläscheninhalt bzw. Kolloid findet, und daß keineswegs immer eine genaue Proportionalität zwischen Gesamtjodgehalt der Drüse und Kolloidgehalt besteht. Es geht übrigens aus unseren eben gegebenen Auseinandersetzungen hervor, daß der Begriff Kolloid etwas sehr Unbestimmtes ausdrückt, und es sind deshalb Bestimmungen, die sich auf die Quantität des „Kolloids“ stützen, von fraglichem Wert.

Was sicher ist, ist das, daß nur im konzentrierten, gespeicherten Bläscheninhalt reichlich Jod und stark jodhaltige Eiweißkörper vorhanden sind. Ob bei dem wechselnden Eiweiß- und Jodgehalt sich jodfreies Eiweiß und nicht an Eiweiß gebundenes Jod neben den Jodeiweißkörpern im Bläscheninhalt findet, wissen wir noch nicht sicher. Beides ist sehr wahrscheinlich. Es ist auch nicht bekannt, ob es ein Maximum und Minimum oder ein Optimum der Jodbindung an das Eiweiß gibt und ob dieses Optimum für verschiedene Individuen verschieden ist. Es haben sich beim Studium der Wirkung verschiedener Thyreoidapräparate sehr große Unterschiede gezeigt. Ein sicher festgestelltes und wichtiges Resultat ist das, daß jodfreie Präparate und Eiweißkörper eine spezifische Schilddrüsenwirkung sowie eine spezifische Wirkung auf den Stoffwechsel bei Schilddrüsenmangel nicht geben und daß die Wirkung jodhaltiger Präparate mit steigendem Jodgehalt zunimmt. Dieser wichtige Befund, der die Bedeutung des Jodgehaltes dartut, wurde durch zahlreiche Versuche experimentell, durch Stoffwechselversuche und klinisch von zahlreichen Autoren gestützt: Baumann, Roos, Oswald, v. Cyon, Reid Hunt, Fonio, Frey und von uns.

Die letzteren Autoren haben bei sehr hohem Jodgehalt der Präparate das Auftreten toxischer Symptome konstatiert. Dies würde für ein Optimum des Jodgehaltes sprechen. Ebenso die Resultate unserer Versuche, welche zeigten, daß durch Vermehrung der Quantität eines weniger jodierten Präparates nicht dieselbe Wirkung wie mit einem mehr jodierten erzielt werden kann.

Ein voller Ersatz und namentlich ein dauernder vollkommener Ersatz der Drüse durch Thyreoidapräparate ist jedoch bisher nicht erreicht worden. Ferner sind eben doch immer wieder individuelle Unterschiede mit scheinbar gleichen Präparaten beim Menschen gefunden worden, welche uns nicht annehmen lassen, daß durch einen spezifischen jodierten Eiweißkörper die ganze Drüsenfunktion ersetzt werden kann. Angesichts der fehlenden Wirkung von Jod und künstlichen Jodeiweißkörpern, im Gegensatz zu der Wirkung der aus der Drüse isolierten Jodkörper bei schilddrüsenlosen Individuen und angesichts der schädlichen Wirkung großer Jod- und Thyreoidadosen bei normalen und namentlich pathologischen Drüsen, ist aber sicher weitere Erkenntnis aus fortgesetzter Forschung auf diesem Gebiete zu erwarten.

Aus dem Vorgehenden geht hervor, daß wir gegenwärtig annehmen müssen, daß im Bläscheninhalt der normalen Schilddrüse des Erwachsenen eine Speicherung von anorganischen und organischen Substanzen stattfindet, auf deren Auf-

und Abbau die Funktion der Schilddrüse beruht. Hierbei spielen Jodeiweißkörper die erste Rolle.

Wichtig ist, daß schon in der Norm die Menge dieser gespeicherten Substanzen wechselt.

Die Speicherung hat wohl auch ihre Bedeutung für die Funktion der Drüse. Wir dürfen annehmen, daß beim Wechsel in der Quantität der gespeicherten Substanzen (z. B. Jod und Eiweißkörper) nicht immer ein proportionaler Auf- und Abbau stattfindet (z. B. Bindung von Jod und Eiweißkörpern) und demgemäß eine proportionale Resorption, sondern daß die Speicherung die wechselnde Zufuhr von Substanzen zuläßt und trotzdem die Resorption dem Bedürfnis entsprechen kann.

### Das Verhalten des Bläscheninhalts in der Basedow-Schilddrüse.

Der Bläscheninhalt in den verschiedenen Präparaten von Basedow-Strumen ist ein sehr wechselnder. Dieses verschiedene Verhalten des „Kolloids“ hat den Histologen von Anfang an große Schwierigkeiten gemacht und mit Recht. Es ist auch uns erst nach langer Zeit und nach genauer Untersuchung einer großen Zahl von Präparaten verschiedener Krankheitsfälle und namentlich auch verschiedener Intensität des Beginns und Verlaufs gelungen, die histologische Veränderung des Bläscheninhalts bei Basedow richtig zu beurteilen.

#### a) Die Quantität des Bläscheninhalts.

Von jeher und stets wieder wird der Schwund des „Kolloids“ als Charakteristikum der Basedow-Struma beschrieben, obschon jeder Autor zugeben mußte, daß auch kolloidhaltige Drüsen bei Basedow vorkommen.

Wenn wir die nach unseren eben gegebenen Auseinandersetzungen allerdings etwas ungenaue Frage: Wieviel Kolloid findet sich in Basedow-Strumen? beantworten wollen, so können wir sagen:

1. Man findet bei Basedow'scher Krankheit zahlreiche Drüsen, in denen mit Ausnahme einiger ganz seltener zentraler scholliger Klumpen gar kein kompakter, stark färbbarer Bläscheninhalt, also wenn man will, gar kein Kolloid gefunden werden kann. Von Präparaten mit solchen Befunden gibt es nun alle und zahlreiche Übergänge bis zu Präparaten, in denen weitaus die Mehrzahl der Bläschen mit kompaktem, stark färbbarem Inhalt, „Kolloid“, angefüllt sind. Diese letzteren Drüsen sind aber bei Basedow fast so selten wie die „kolloidfreien“ normalen Drüsen, d. h. ohne Basedow. Es ist in diesen Fällen eine geringe Vergrößerung des Organs vorhanden, und sie gehören einesteils zu den Anfangsfällen, andernteils zu den atypischen Formen der Krankheit.

Nun gibt es aber auch, wie wir in den Gruppen Ic und IIIc zahlreiche Präparate beschrieben haben, auch recht große Drüsen, in denen sich in einer ziemlich großen Anzahl von Bläschen, und zwar meist vergrößerter Bläschen, kompakter, gut gefärbter Inhalt, „Kolloid“, findet. In diesen Strumen findet sich in toto mehr „Kolloid“ als in jeder normalen Drüse.

Wir haben nachgewiesen, daß hier *stets* Bilder gefunden werden, die das vorherige Vorhandensein einer diffusen Kolloidstruma mit Sicherheit annehmen lassen. Hieraus geht schon klar hervor, daß die Frage, ob Vermehrung oder Verminderung des Kolloids bei *Basedow* vorliege, eine unrichtige ist und ebenso auch die Schlüsse unrichtig sind, die aus der Quantität des Inhalts der einzelnen Bläschen, ohne Berücksichtigung der übrigen Verhältnisse der Drüse, gezogen werden.

Es wurden nämlich aus der Quantität des vorhandenen „Kolloids“ 1. Schlüsse gezogen auf eine vermehrte Bildung und Sekretion von Kolloid, 2. wurde behauptet, daß in den kolloiden Drüsen bzw. Strumen die histologischen *Basedow*-Veränderungen nicht zum Ausdruck kommen können, 3. wurde angenommen, daß da, wo kolloidhaltige neben kolloidfreien Drüsen Partien in einem Präparate gefunden werden, es sich um herdförmige Erkrankung handle.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß alle Schlüsse vollständig unrichtig sind, weil man am „Kolloid“ selbst Veränderungen findet, die für *Basedow* charakteristisch sind und weil der Grad der Erkrankung mit der Quantität des vorhandenen „Kolloids“ keineswegs proportional ist.

Die *Basedow*-Erkrankung kann bei vorhandenem „Kolloid“ eine ebenso schwere sein wie bei fehlendem. Die letzteren Fälle sind nur gewöhnlich länger dauernd, es kommt aber auf die Quantität des vor der Erkrankung vorhandenen Kolloids an. Ferner haben wir gesehen, daß, abgesehen hiervon, klinische Unterschiede bestehen bei stärkerem und geringerem „Kolloidgehalt“ (siehe Verh. d. deutsch. Chir.-Kongr. 1911).

2. können wir betreffs der Quantität des Kolloids in der *Basedow*-Drüse folgendes sagen:

Wenn wir die *Basedow*-Schilddrüsen mit den gleichbehandelten Drüsen ohne *Basedow* vergleichen und dabei der konstant vorhandenen Vergrößerung des Organs sowie den übrigen makro- und mikroskopischen Veränderungen Rechnung tragen, so müssen wir sagen, daß *unbedingt* bei *Basedow* weit mehr kolloidarme und sogar sehr kolloidarme Drüsen gefunden werden als ohne *Basedow*.

Eine Verminderung des „Kolloids“, die allerdings in den Fällen, wo histologisch nachgewiesen werden kann, daß vor dem *Basedow* das Kolloid stark vermehrt war, nur eine relative ist, gehört zum *Basedow* und fehlt in keinem ausgesprochenen schweren Krankheitsfalle.

Bei der Aufstellung dieses Satzes dürfen wir aber nicht vergessen, daß eben das sogenannte Kolloid keine einheitliche physiologisch-chemische Substanz von konstanter Zusammensetzung ist und wir dasselbe nicht als fertiges Sekret der Schilddrüse ansehen dürfen.

#### b) Die Qualität des Bläscheninhalts.

##### 1. Histologisch und physikalisch.

Es ist sicher, daß wir in den *Basedow*-Strumen, namentlich im Verhältnis zur Größe derselben, wenig konzentrierten, dunkler färbbaren Bläscheninhalt finden. Sozusagen niemals finden sich mit Hämatoxylin färbbare Schollen,

und ebenso selten konzentrisch geschichteter, mit Spalten durchsetzter, ganz dicker Bläscheninhalt, der sich mit Eosin dunkelblaurot, mit Pikrinsäure braun färbt. Wohl aber haben wir diesen Inhalt in Präparaten von gebesserten und geheilten Fällen gefunden.

Andererseits haben wir keine Präparate gesehen, in denen sich nicht wenigstens stellenweise doch Reste von konzentriertem, gut färbbarem Bläscheninhalt fanden.

Wir haben dann ferner zahllose Übergänge vom ganz wenig gefärbten, ganz flüssigen zum dunkel gefärbten konzentrierten Inhalt gesehen. Jedoch finden sich hierbei gewisse Unterschiede:

1. Es findet sich zentral im Bläschenlumen ziemlich dicker, dunkel gefärbter Inhalt, um welchen herum eine größere oder kleinere peripherische Zone verflüssigten Inhalts liegt, der sich bei Fixation durch große Vakuolen zu erkennen gibt.

2. Der Bläscheninhalt ist ganz diffus, ganz blaß, bis etwas dunkler gefärbt, gleichmäßig mehr oder weniger dünnflüssig, vielfach ohne Vakuolen bei Fixation.

3. Der Bläscheninhalt bildet endlich bei Fixation nur ein lockeres, feines Fasernetz, das sich mit Eosin ganz schwach rot färbt.

In den Basedow-Drüsen mit regelmäßig einschichtigem Zellbelag fanden wir mehr den Bläscheninhalt sub 1. In den Drüsen mit unregelmäßig mehrschichtigem Zellbelag mehr denjenigen sub 2. In den letzteren, und zwar namentlich den Mischfällen Gruppen III a und III b fanden wir den sub 3 erwähnten Bläscheninhalt.

Also nicht nur in den Basedow-Strumen mit wenig oder sehr wenig „Kolloid“, sondern auch in den Drüsen und Drüsenpartien, in denen viel „Kolloid“ vorhanden ist, finden wir stets diejenige Veränderung des Bläscheninhalts, die für Basedow charakteristisch ist, nämlich eine stark verminderte Konzentration bzw. starke Verflüssigung. Sie äußert sich in diesen Präparaten histologisch so, daß in den Randpartien große und zahlreiche Vakuolen im fixierten Präparate zu erkennen sind, während in den normalen Drüsen die Bläschen mit konzentriertem, dunkler gefärbtem Inhalt geringe Vakuolisierung bei Fixation zeigen, d. h. in normalen Drüsen die Größe und Anzahl der Vakuolen mit zunehmender Konzentration und Färbbarkeit des Bläscheninhalts abnimmt. Auch ist die physikalische Beschaffenheit des von der frischen Schnittfläche des Präparates abgestreiften Drüsensaftes, wie eingangs erwähnt, eine gegenüber der Norm veränderte, und zwar stets im Sinne der geringeren Konzentration und Koagulierbarkeit, also im Sinne der Verflüssigung.

Dieser Befund ist noch auffälliger in den Basedow-Strumen, wo wir Partien finden, in denen wir im übrigen das Bild der diffusen Kolloidstruma fanden und wo eben diese Veränderung des Bläscheninhalts, allerdings mit einer Hand in Hand gehenden Zellveränderung (siehe oben), die histologische Diagnose Basedow erlaubt. Ohne Basedow ist ja in den diffusen Kolloidstrumen der abzustreifende frische Drüsensaft gegenüber der Norm im entgegengesetzten Sinne verändert, d. h. er ist dickflüssiger und klebriger. Histologisch finden sich

bei *Basedow* überall starke Zeichen der Verflüssigung am Bläscheninhalt, während in Kolloidstrumen diese meist gering, keineswegs überall, ausgedehnter nur unter besonderen Umständen vorhanden sind.

Wir möchten nämlich hier erwähnen, daß wir ähnliche Befunde in Präparaten von diffuser Kolloidstruma erhoben haben, die sich unmittelbar vor der Gewinnung des Präparates (durch Operation) durch Jodbehandlung stark verkleinert hatten. Der Unterschied betreffs abzustreifenden Drüsensaftes war aber der, daß hier sehr wenig Saft überhaupt abzustreifen war, während bei *Basedow* ziemlich viel Flüssigkeit erhalten werden kann. Auch hier fand sich sehr mäßig oder wenig färbbarer dünnflüssiger Bläscheninhalt histologisch, auch hier ziemlich hohes Epithel, die Zellen mit hohem Protoplasma gefüllt. Der Unterschied zu dem Befund der *Basedow*-Strumen ist aber der, daß wir hier in der Mehrzahl große Bläschen mit sehr hohen Zellen und namentlich mit gewucherten Zellen finden, während bei den durch Jod verkleinerten Strumen fast nur kleine Bläschen mit wenig hohen Zellen ohne Zellwucherung. Also hier: Abnahme der Drüse, Abnahme der Größe der Bläschen, Abnahme des Bläscheninhalts mit Verflüssigung desselben, Zunahme der Zellgröße. Bei *Basedow*: Zunahme der Drüse, Zunahme der Größe der Bläschen, starke Verflüssigung, aber nicht so starke Abnahme des Bläscheninhalts, starke Zunahme der Zellgröße und sehr starke Zellwucherung.

2. finden wir neben der Verflüssigung des Bläscheninhalts eine Abnahme der Färbbarkeit, und

3. finden wir die Färbbarkeit des Bläscheninhalts nicht mit seiner Quantität proportional gehend.

Wir haben zahlreiche *Basedow*-Strumen beschrieben, bei denen sich von der Schnittfläche ein reichliches klares, nicht klebriges Sekret ohne Zelleinschlüsse abstreifen ließ, sich histologisch der Bläscheninhalt nur sehr wenig färbte.

In weitaus der Mehrzahl der Präparate springen diese charakteristischen Veränderungen am Bläscheninhalt ohne weiteres in jedem Schnitt in die Augen. Nur in den seltenen Präparaten der Gruppe IV sind sie nur aus dem genauen Vergleich mit normalen Drüsen zu erkennen.

Der Unterschied dieses doch recht verschiedenen Verhaltens des Bläscheninhalts in den verschiedenen histologisch unterschiedenen Gruppen gibt sich klinisch auch zu erkennen (a. a. O.).

Er ist einerseits bedingt durch die quantitative und qualitative Verschiedenheit des Bläscheninhalts der Schilddrüse vor der Erkrankung. Andererseits durch die Akuität des Beginns und die Dauer der Krankheit. Wir begreifen sehr wohl, daß wir einen Unterschied im physikalischen und histologischen sowie auch chemischen Verhalten des Bläscheninhalts in den *Basedow*-Präparaten haben, wenn vor der Erkrankung in der Drüse viel oder wenig eingedickter Bläscheninhalt vorhanden war und wenn viel oder wenig auf einmal oder allmählich verflüssigt und resorbiert wird.

Diese Verflüssigung des Kolloids wurde schon von *Marsh*, *Greenfield* und *Askanazy* sowie *Ehrlich* beschrieben. Die meisten der Autoren nah-

men nun an, daß eine große Zahl der Bläschen, namentlich also diejenigen, die mit gewucherten und desquamierten Zellen gefüllt sind, k e i n e n Bläscheninhalt enthalten, also leer sind. Wir können nur für die Partien, die wir als atrophische Läppchen beschrieben haben, eine solche Annahme machen. Im übrigen erscheint uns dies nicht richtig zu sein angesichts der im Bläschenlumen suspendierten, gut erhaltenen kugeligen Zellen, die durch mehr oder weniger breite Spalten voneinander getrennt sind und bei denen wir zweifelsohne einen Stoffwechsel durch Diffusion histologisch annehmen können. Auch bei den zellreichsten Präparaten haben wir doch in den meisten Bläschen ein Lumen, und hier sind nicht nur fast ausnahmslos suspendierte, d. h. lockere, auch runde Zellen, sondern man findet vielfach ein feines fädiges Netzwerk oder einige Körnchen oder krümelige Massen, die gewiß nicht anders aufzufassen sind als Reste der bei der Härtung veränderten, sehr wenig konzentrierten Flüssigkeit.

Es unterliegt ja keinem Zweifel, und wir werden hierauf am Schluß zu sprechen kommen, daß bei diesen kolossal zellreichen Strumen sehr viel schilddrüsenfähiges Material in den Zellen vorhanden ist, wohl doch zum Teil auf Kosten des Bläscheninhalts. Jedoch haben wir die Sache doch nicht etwa so aufzufassen, wie bei Tumoren, wo die Zellen in kompaktem Verbands das Bläschenlumen prall anfüllen.

## 2. Die chemischen Befunde bei B a s e d o w - Schilddrüsen.

### a) D e r J o d g e h a l t.

Es sind bisher wenige chemische Untersuchungen gemacht worden ( O s w a l d , Caro, Reinbach, Jolin, Matthes), und die wenigen haben kein übereinstimmendes Resultat ergeben, und deshalb war irgendeine Schlußfolgerung nicht möglich. Angesichts des oben angegebenen Wechsels im Jodgehalt normaler Schilddrüsen durfte schon a priori aus einigen wenigen Untersuchungen, um so mehr sie nicht ein übereinstimmendes Resultat ergaben, kein Schluß gezogen werden. Unsere Untersuchungen auf den Jod- und Phosphorgehalt der B a s e d o w - Schilddrüsen gehen weit zurück und umfassen jetzt 126 Fälle, von denen nicht nur die chemische Untersuchung und die ganze Krankengeschichte und die histologische Untersuchung vorlag, sondern die vor und nach der Untersuchung in genauer klinischer Beobachtung standen, so daß hierbei einigermaßen den obigen Anforderungen zur Beurteilung des Jodgehaltes entsprochen werden konnte. Die Resultate dieser Untersuchungen sind, selbst angesichts der großen Unterschiede der normalen Drüsen, so erstaunlich, daß wir ihnen eine größere Bedeutung zumessen dürfen. Von unseren 126 chemisch untersuchten B a s e d o w - Schilddrüsen fallen 68 in den Rahmen dieser Arbeit, die übrigen werden in einer speziellen Arbeit über weitere chemische Untersuchungen publiziert werden.

Wir haben oben gesagt daß der Wert des relativen Jodgehaltes, also die Jodmenge pro 1 g getrockneter Drüsensubstanz oder umgerechnet pro 1 g frischer Drüsensubstanz, wenig Bedeutung hat, wenn wie bei allen bisherigen Untersuchungen die gesamte Masse der Drüse verarbeitet wird. Etwas bedeutsamer ist die Angabe des relativen Jodgehaltes nur, wenn nachgewiesenermaßen das histologische Bild ein ganz gleichmäßiges ist. Genaue Angaben über das Gewicht und noch viel mehr

über die Dimensionen und das makroskopische und mikroskopische Bild sind für die Beurteilung wichtiger. Wir erinnern hier einmal daran, daß, abgesehen von den Basedow-Fällen mit Struma nodosa kombiniert, die wir in eine eigene Gruppe zusammengefaßt haben, die histologische Veränderung sowie die Volumzunahme und die Vaskularisationszunahme, alle Teile der Drüse betreffen. Dies geht im Gewicht oft so weit, daß eine Drüsenhälfte bis aufs Gramm gleich schwer ist wie die andere und der Jodgehalt einer Drüsenhälfte demjenigen der andern bis zum Zehntelmilligramm gleichkommt. Wir haben dies schon für die histologische Untersuchung hervorgehoben und haben uns an dem uns von Sektionen zur Verfügung gestandenen Material von dieser Tatsache zur Genüge überzeugen können. Sowohl für die histologischen als auch für die chemischen Untersuchungen heben wir hier nochmals den Vorteil der Untersuchung von Präparaten, die durch Operation erhalten wurden, hervor, da niemals am Leichenmaterial alle die so rasch und so wesentlich die Schilddrüse beeinflussenden Momente genügend gewürdigt werden können.

Angesichts der von uns aufgestellten Unterschiede im histologischen Bilde der Basedow-Drüsen, die uns wenigstens einigermaßen zu einer Gruppeneinteilung berechtigten, wäre ein Wechsel im absoluten Jodgehalt der Basedow-Schilddrüsen a priori ohne weiteres erklärt. Und dies namentlich bei dem eben besprochenen Wechsel in der Menge und den physikalischen Eigenschaften des Bläscheninhalts, in dem ja allein größere Mengen von Jod gespeichert werden.

Wir haben den Jodgehalt der Basedow-Drüsen außerordentlich wechselnd gefunden, was zunächst angesichts unserer obigen Angaben über den ziemlich großen Wechsel des Jodgehalts normaler Schilddrüsen eine quantitative Veränderung bzw. eine noch größere Labilität der Basedow-Drüse anzeigen würde. In der Tat sind die oberen und unteren Grenzen des absoluten Jodgehaltes (wir haben oben gesehen, daß in der Norm gewisse Grenzen, 1,5 bis 33,0 mg, gefunden wurden) bei den Basedow-Drüsen viel weiter auseinander gelegen (Spuren bis 168 mg).

Aus dem negativen Jodbefunde ist, unseren obigen Auseinandersetzungen zufolge, nur auf eine minimale Quantität zu schließen. Bei den Drüsen, die kein Jod zeigten, war zunächst nur 1 g der gesamten verarbeiteten Substanz zur Untersuchung gelangt, und bei Nachuntersuchungen mit größeren Mengen wurden doch Spuren von Jod gefunden.

Was jedoch mit dem Wechsel des Jodgehaltes normaler Drüsen, wo alle Zwischenquanta vorkommen, nicht stimmt, ist, daß der Jodgehalt der Basedow-Drüsen sich, mit wenigen Ausnahmen, entweder nahe der unteren oder nahe der oberen Grenze hält. Es war uns sehr interessant, daß der minimalste und der höchste Jodgehalt der von Jolin untersuchten Drüsen gerade die zwei einzigen von ihm untersuchten Basedow-Drüsen betraf.

Wir haben also bei ausgesprochenem Basedow entweder einen den Durch-

schnitt weit übersteigenden oder weit unter demselben zurückbleibenden Gesamtjodgehalt.

Vergleichen wir nun aber noch mit diesen Befunden Gewicht und Dimensionen der Drüse, so wird dieser Unterschied noch viel frappanter. Wir finden dann keine Basedow-Drüse, deren Jodgehalt dem Mittel normaler Drüsen entspräche. Im Gegenteil sind es mehr die großen Drüsen, deren Jodgehalt sich der unteren und mehr die kleinen Drüsen, deren Jodgehalt sich der oberen Grenze nähert.

Verglichen mit dem histologischen Bilde, ergibt sich, daß der hohe Jodgehalt nur da sich findet, wo wir gut färbbaren Bläscheninhalt oder, wenn man will, Kolloid fanden. Dies wäre also auch mit der Norm übereinstimmend. Der abnorm niedrige Jodgehalt der Basedow-Drüsen findet sich namentlich in den Drüsen, in denen wir wenig und wenig färbbaren Bläscheninhalt nachweisen. Jedoch fehlt das proportionelle Verhalten noch viel mehr als bei normalen Drüsen. Wir haben oben angegeben, daß wir keine Drüse ganz ohne färbbaren Bläscheninhalt fanden, jedoch haben wir in der Gruppeneinteilung doch Unterabteilungen machen können, gemäß hohem oder geringem Gehalt an färbbarem Bläscheninhalt. Es ging aber aus dem ganzen Material hervor, daß bei hohem Kolloidgehalt niemals überall kompakter, stark färbbarer und klebriger Bläscheninhalt sich fand, sondern immer, wie oben angegeben, die Tendenz zur Verflüssigung nachzuweisen war. Dies illustrieren die Präparate der Gruppen I c und III c am besten.

Es gehören nun die Drüsen mit abnorm niedrigem Jodgehalt den Gruppen an, die fast nur flüssigen Bläscheninhalt zeigten, also vorzüglich da, wo wir eine unregelmäßige Zellwucherung und Desquamation fanden, in den Gruppen III a und III b. Die Drüsen mit dem hohen Jodgehalt zeigten immer auch, aber nicht quantitativ entsprechend, kompakteren, stark färbbaren Bläscheninhalt. Klinisch (siehe 2. Teil) gehören die ersteren zu den schwersten Fällen, und von den letzteren diejenigen, welche bei dem geringsten Quantum kompakteren Bläscheninhalts den höchsten Jodgehalt aufweisen (Genauerer siehe dort).

Im ferneren fanden wir bei nicht schweren Krankheitsfällen vielfach mehr kompakten Bläscheninhalt, aber weniger Jod. Dasselbe zeigte sich bei gebesserten Fällen. Ferner fand sich in Drüsenstücken, die durch spätere Operation gewonnen waren, bei gebesserten Fällen stets mehr und kompakterer Bläscheninhalt, nicht so bei eigentlichen Rezidiven. Ganz kompakten, die Bläschen prall ausfüllenden Inhalt mit ganz geringen Zeichen von Verflüssigung und mäßigem mittleren Jodgehalt fanden wir bei geheilten Fällen. Jedoch haben wir auch zwei Präparate mitgeteilt von geheilten Basedow-Fällen, die das Bild der gewöhnlichen diffusen Kolloidstruma mit hohem absoluten Jodgehalt aufwiesen. Dadurch wird uns die Bedeutung des Jodgehaltes und des Bläscheninhalts für den Basedow denn doch sehr nahegelegt. Über die klinischen Unterschiede dieser zwei Formen schwerer Fälle siehe dort.

Zum weiteren Verständnis erübrigt es aber, das Verhalten bei der künstlichen Jodzufuhr zu studieren.

Wir haben oben die Beeinflussung der normalen Drüsen durch künstliche Jodzufuhr besprochen und gesehen, daß sie sicher vorhanden, aber schon in der Norm wechselnd ist. Wir haben hier noch beizufügen, daß sie fast immer ohne klinische Erscheinungen verläuft. Ob bei den Fällen, bei denen dies nicht so ist, normale Drüsen vorliegen, ist bis jetzt nicht nachgewiesen worden. Von unseren diesbezüglichen Untersuchungen bei hypertrophischen Drüsen haben wir oben schon gesprochen. Es erübrigt, hier nachzutragen, daß bei diffusen Hypertrophien mit sogenannter Kolloidretention (also vermehrtem und in seiner Konsistenz vermehrtem Bläscheninhalt) der Jodgehalt durch künstliche Jodzufuhr ganz bedeutend vermehrt werden kann, viel mehr, als es in der Norm (wenigstens experimentell) möglich ist. Unsere Untersuchungen haben nun aber gezeigt, daß auch hierbei Unterschiede stattfinden, indem dies Verhalten nicht immer dasselbe ist, auch bei scheinbar gleichen Drüsen. Entweder es findet eine Zunahme des Jodgehaltes statt, oder es kann auch eine Abnahme stattfinden. Mit der Zunahme findet auch eine Zunahme und Konzentrationsvermehrung des Bläscheninhalts statt. Jedoch haben wir nie eine Zunahme des Jods über gewisse Grenzen gesehen. Nie haben wir die Maxima der *Basedow*-Drüsen erreichen können. Findet aber eine Abnahme des Jodgehaltes (bzw. kontrolliert durch die Jodausscheidung eine Mehrausscheidung von Jod) statt, so fanden wir auch den Bläscheninhalt abgenommen, gering, sogar sozusagen fehlend, die Bläschen viel kleiner, d. h. eine Verkleinerung der ganzen Struma, die längst bekannte heilsame Wirkung des Jods auf die Kröpfe. Beide Vorgänge spielten sich fast ausnahmslos ohne klinische Erscheinungen ab. Einmal hingegen bekamen wir nach jeder Jodverabfolgung deutliche Thyreoidismuserscheinungen. Die Drüse zeigte in den Randpartien das Bild unserer *Basedow*-Drüsen IIIc mit Anzeichen starker Verflüssigung des Bläscheninhaltes und einen ganz bedeutend erhöhten Jodgehalt, trotz festgestellter vermehrter Jodausscheidung. Vergleichen wir damit die Fälle von *Jod-Basedow*, so haben wir dort denselben Befund in den diffus hyperplastischen *Jod-Basedow*-Strumen, nur in quantitativ viel größerer Ausdehnung.

Hier sind noch zu erwähnen, weil diesen letzteren Fällen gegenüberzustellen, diejenigen diffusen Kolloidstrumen, deren Träger Symptome von *Cachexia thyreopriva* aufweisen. Hier findet man sehr viel und sehr konzentrierten Bläscheninhalt, der aber nach Jodeinnahme auch sehr jodhaltig sein kann, aber immer findet man hier, wenigstens zum Teil, durch Druck abgeplattetes Epithel. Bei diesen Strumen ist eine Retention des Bläscheninhalts und sekundäre Schädigung des Epithels zweifellos. Sie gehören also zu den zuerst genannten Kolloidstrumen, bei denen der Jodgehalt vermehrt wird und die Drüse nicht abnimmt. Bei weiterem und intensiverem Jodgebrauch geht nun

(1.) entweder die Retention weiter (trotz Jodgebrauchs), es kommt zur Schädigung des Epithels, es treten Symptome von *Cachexia thyreopriva* auf. Das Jod begünstigt die Aufnahme von Bläscheninhalt, derselbe dickt aber ein und ist in diesem Zustande sicherlich nicht mehr als normales Kolloid anzusehen, dafür spricht schon die intensive Färbbarkeit, die Färbbarkeit mit

Hämatoxylin und das Auftreten blauer Körner. Hier nimmt die Resorption ab, wegen der Schädigung der Zellen, und kommt es auch zur Kompression der Gefäße, so nimmt dann auch die Aufnahme von Material, also auch von Jod, ab, deshalb hat die Steigerung des Jodgehalts eine Grenze. Das sind die Fälle, die Theodor Kocher als Kachexiefälle, durch Jodmißbrauch hervorgerufen, beschrieben hat. Man vergleiche auch die hierfür grundlegenden experimentellen Arbeiten von des Ligneris;

oder 2.: Der intensivere Jodgebrauch bringt eine Hyperämie zustande (Analogon der Jodwirkung bei Entzündung), und es findet doch noch eine Verkleinerung der Struma durch Abfuhr des eingedickten Bläscheninhalts statt, bevor es zur Atrophie der Zellen gekommen ist. Dies sind die Strumen, die durch üppige Jodbehandlung hin und da noch zurückgehen und die namentlich den Praktiker stets wieder zur unsinnigen Jodbehandlung verführen. Hier wird aber das Material (dies kann durch direkte Kontrolle der Jodausscheidung festgestellt werden), ausgeschieden, es findet keine Resorption statt, es ist eben wahrscheinlich nicht brauchbares Material, was schon die verschiedene Färbbarkeit (wie Muzin) beweist;

oder 3.: kann es durch intensiveren oder fortgesetzteren Jodgebrauch zu Jod - Basedow kommen, wenn das Material brauchbar oder gar verstärkt ist, und dieser Jod - Basedow oder Thyreoidismus wird dauernd, wenn die Bedingungen zur progredienten Zellveränderung gegeben sind.

Sehen wir nun die Beeinflussung der Basedow - Schilddrüsen durch künstliche Jodzufuhr.

Unsere diesbezüglichen Untersuchungen haben uns zunächst gezeigt, daß Jod von der Basedow - Drüse sehr lebhaft aufgenommen wird. Untersucht man die Drüsen sofort (12 Stunden z. B.) nach der Jodeingabe, so sind dieselben sehr stark jodhaltig, und der Bläscheninhalt ist diffus färbbar, aber nicht konzentriert klebrig. Und dies ist nun auch der Fall bei den Drüsen derselben Gruppen, die sonst sehr wenig färbbaren Bläscheninhalt und fast kein Jod enthalten, bei den reinen Zylinderzellfällen und den hochgradigen Desquamationsfällen. Wir hatten Gelegenheit, ein Stück Drüse derselben Patientin einmal direkt nach Jodeingabe und einmal ohne diese zu untersuchen. Das erste Mal diffus färbbaren Inhalt, hohen Jodgehalt, das zweite Mal sozusagen nicht färbbaren Bläscheninhalt, fast kein Jod. Bei den Fällen der Gruppen mit konzentrierterem Bläscheninhalt war natürlich ceteris paribus derselbe Unterschied ersichtlich, aber viel weniger in die Augen springend. Anders aber, wenn die Untersuchung weiter entfernt von der künstlichen Jodaufnahme gemacht wurde. Da war eine Beeinflussung nicht ohne weiteres ersichtlich. Erst die genaue klinische Beobachtung ließ die Unterschiede erklären. Wenn mit der Jodverabfolgung eine Besserung eintrat oder das Jod in einer Periode der Ruhe, der Besserung gegeben wurde, so fand eine Aufspeicherung des Jods statt, mit einer Zunahme der Konsistenz des Bläscheninhalts, wenn aber eine Verschlimmerung durch das Jod eintrat bzw. ohne sonstige Behandlung in einer Periode starker Erregung Jod gegeben wurde, so konnte schon kurze Zeit nachher eine Aufspeicherung nicht konstatiert werden, auch nicht eingedicktes

Sekret nachgewiesen werden. Bei den Drüsen mit reichlicherem konsistenten Bläscheninhalt ist die Beeinflussung des histologischen Bildes und des Jodgehaltes selbstverständlich viel schwerer zu beurteilen, wenn nicht vergleichende Untersuchungen vom selben Patienten vorliegen. Zu erwähnen ist aber ganz besonders, daß bei Besserung der Basedow-Symptome bei Jodeinfuhr eine Abnahme des Volums der Drüse zu konstatieren war mit Abnahme der Vaskularisation, trotz der Speicherung des Jods und der Eindickung des Bläscheninhalts, und daß, bei Verschlimmerung, bei Jodeingabe, keine Abnahme des Volums der Drüse bzw. eine Zunahme der Vaskularisation nachweislich war.

Was nun längeren und intensiveren Jodgebrauch anbelangt, so sind wir hierbei auf die anamnestischen Angaben angewiesen, da wir eine längere Jodverabfolgung selbst nie durchzuführen wagten. Basedow-Kranke haben eben doch sehr häufig kürzere oder längere Zeit Jod bekommen, meist ohne ihr Wissen, und wir können deshalb nur die Fälle vergleichen, bei denen einige Zeit vor der Untersuchung Jod gebraucht oder kein Jod gebraucht worden war. Im allgemeinen zeigen die Drüsen mit Jodgebrauch ganz entschieden mehr färbaren Bläscheninhalt und höheren Jodgehalt, die ohne Jodgebrauch weniger färbaren Inhalt und niedrigeren Jodgehalt. Jedoch ist keineswegs eine direkte Proportion zwischen Jodgebrauch und Quantität des Bläscheninhalts vorhanden, denn diese würde eine Zunahme der Drüse und Besserung der Krankheit bedingen. Der fortgesetzte Jodgebrauch scheint allerdings bei Basedow die weitere Vergrößerung der Drüse bzw. die Zellwucherung hintanzuhalten, verschlimmert aber dadurch die Krankheit in toxischem Sinne, indem eine stete Resorption verstärkten Materials stattfindet (siehe den klinischen Teil).

Hier sind nun noch die Fälle von Basedow nach Gebrauch von Thyreoidea-präparaten und die verschiedene, meist verschlimmernde Einwirkung derselben auf die Krankheit zu besprechen. Klinisch ist hier eine Reihe von Unterschieden im Vergleich zum Jodgebrauch zu konstatieren (siehe den klinischen Teil). Histologisch und chemisch sind durch Verabfolgung von Thyreoidea-präparaten bei Basedow keine sicheren Befunde zu erheben. Bei darauf folgender Besserung fanden wir eine geringere Vaskularisation, bei zellreichen Fällen: die Zellen relativ in Zahl und Größe verkleinert, den Bläscheninhalt unverändert, den Jodgehalt nicht vermehrt. Bei darauf folgender Verschlimmerung keine vom gewöhnlichen Bilde abweichenden Befunde, den Jodgehalt nicht mit Sicherheit vermehrt, jedenfalls nirgends in dem Maße, wie nach Jodverabfolgung. Wir machen hier nur darauf aufmerksam, daß nachgewiesenermaßen die Thyreoidea-präparate von sehr verschiedener chemischer Zusammensetzung und namentlich verschiedenem Jodgehalt sind, man siehe nur den so wechselnden Jodgehalt in normalen Drüsen. Es ist ohne weiteres ersichtlich, nach unseren obigen Auseinandersetzungen, daß die Präparate deshalb einen verschiedenen Effekt haben müssen. Wir haben Versuche mit Schilddrüsenjodeiweiß aus Kolloidkröpfen bei Basedow gemacht und soviel daraus schließen können, daß das stark eiweißhaltige dicke, wenig jodierte Kolloidpulver nicht nur keinen schlechten, sondern guten Einfluß hatte. Jeden-

falls ist also eine Beurteilung der Wirkung von Thyreoideapräparaten nur unter Voraussetzung der Kenntnis der chemischen Zusammensetzung, namentlich des Eiweiß- und Jodgehalts, gerechtfertigt. Man ersieht daraus, wie unrichtig es ist, alle Thyreoideapräparate zu verwerfen oder namentlich zu empfehlen und noch mehr, wie ungerechtfertigt es ist, aus der verschiedenen Wirkung ihrer Präparate die Bedeutung der Schilddrüse für die Erkrankung anzuzweifeln. Über die Bedeutung der Verabfolgung von Schilddrüsenpräparaten in den Fällen, wo das Präparat atrophische Zellen bzw. Läppchen zeigt, wollen wir uns hier nicht aussprechen, da diese Frage uns zu weit führen würde, hingegen dürfen wir hier schon anführen, daß hier gewisse Schilddrüsenpräparate sehr günstig wirken.

b) Der Phosphorgehalt der Basedow-Drüsen ist, wie wir seinerzeit angegeben haben, meist ein besonders hoher. Es ist nun klar, daß die Zellvermehrung durch die Vermehrung der Nukleine an und für sich eine Vermehrung des Phosphorgehaltes bedeutet, und wir haben schon gesagt, daß nur die Trennung des Phosphors des Zellkerneiweißes von dem des Bläscheninhalteweißes sichere Schlüsse zu ziehen erlauben würde. Diese Untersuchungen sind bisher nicht gemacht worden. Unsere Bestimmungen ergaben in den Basedow-Drüsen einen hohen Phosphorgehalt, auch in den Fällen, wo die Zellvermehrung eine unbedeutende war und die Quantität wechselte nicht kongruent mit der Quantität der Zellen. Namentlich haben wir einen sehr hohen relativen und absoluten Phosphorgehalt auch bei kleinen Drüsen gefunden, höher als bei viel größeren Strumen, die ganz bedeutend mehr Zellen enthielten. Ob aber der Zell- oder Follikelinhalt phosphorhaltiger war, wissen wir nicht. Wir wissen auch zu wenig über Resorption von Phosphor in den Zellen und dessen weiterer Verarbeitung, um daraus weitergehende Schlüsse zu ziehen. Interessant sind aber diese Befunde angesichts der Labilität des Phosphorstoffwechsels bei der Krankheit und der doch oft bedeutenden Besserung durch Phosphorzufuhr bei Basedow.

c) Das Nukleoprotein des Bläscheninhalts der Basedow-Strumen. Hierüber gilt dasselbe, was über die Nukleine der normalen Drüse oben gesagt wurde. Unsere neueren chemischen Untersuchungen (siehe auch die Verh. d. deutsch. Kongr. f. Chir. 1911) haben einen großen Wechsel in dem Gehalt an Nukleoprotein ergeben, und es bedarf einer größeren Reihe von Untersuchungen, um hierüber Auskunft zu geben. Erwähnt soll hier nur die Arbeit von Tschikste (D. med. Wsch. 1911, Bd. 48) werden, welche die zweifellos günstige Beeinflussung einer Basedow'schen Krankheit durch Schilddrüsen-nukleoprotein ergibt. Die Versuche wurden zum Teil auf unsere Veranlassung an einer Kranken angestellt, deren Präparat sub Nr. 54 in dieser Arbeit beschrieben ist. Verglichen mit den Stoffwechselversuchen mit jodhaltigen Eiweißkörpern der Schilddrüse von Fonio und Frey an der chirurgischen Klinik in Bern (Grenzgebiete) haben wir das Recht, dem Nukleoprotein der Schilddrüse überhaupt, aber im speziellen bei Basedow mehr Bedeutung beizumessen, als dies bisher geschehen ist.

d) Die Schilddrüsen-globuline in Basedow-Drüsen und ihr Jodgehalt.

Da wir diese Untersuchungen an einem weiteren Material von *Basedow*-Drüsen gemacht haben, deren Histologie nicht in dieser Arbeit beschrieben ist, so werden die Resultate, die teilweise in den Verhandlungen des deutschen Chirurgen-Kongresses erschienen sind, in eigener Publikation gegeben werden.

Unsere Vermutung, daß angesichts des verflüssigten Bläscheninhalts sich weniger feste Bestandteile darin befinden, hat sich zunächst für die Quantität der vorhandenen Eiweißkörper bestätigt. Hingegen haben wir, wenn wir Vergleiche mit der normalen Schilddrüse machen wollen, auch hier wie bei dem Jodgehalt die übrigen Veränderungen in Betracht zu ziehen, nämlich Größe, Gewicht und histologisches Verhalten. Wir haben uns namentlich zu fragen, wenn wir die quantitative und qualitative Veränderung des Bläscheninhalts beurteilen, wie war dieselbe vorher? Was den Jodgehalt des in den *Basedow*-Drüsen *ceteris paribus* verminderten Thyreoglobulins anbelangt, so ist er sehr verschieden. Da, wo noch gespeicherter konzentrierter Bläscheninhalt vorhanden ist, findet sich mehr oder weniger Thyreoglobulin mit hohem, gegenüber der Norm vermehrtem Jodgehalt. Im wenig konzentrierten Bläscheninhalt findet sich Thyreoglobulin mit geringem Jodgehalt, dabei findet sich aber in der Drüse reichlich Jod. Bei sehr wenig gefärbtem Bläscheninhalt, also bei der starken unregelmäßigen Zellwucherung, finden sich in toto sehr geringe Mengen von Jod. Wir gehen davon aus, daß wenn wir auch wenig Bläscheninhalt bzw. weniger Bestandteile in demselben finden, dies zunächst auf eine Mehrausscheidung bzw. Resorption hindeutet und nicht auf eine verminderte Produktion. Dafür spricht schon die Vergrößerung und vermehrte Vaskularisation des Organs und der Umstand, daß wir an Hand der Präparate direkt feststellen können, daß hie und da rascher, hie und da langsamer der gespeicherte Bläscheninhalt resorbiert wird und zuerst da resorbiert ist, wo am wenigsten war, zuletzt da, wo viel gespeichert war.

Wir haben jedoch hierbei bei den *Basedow*-Drüsen mit zwei Umständen zu rechnen:

1. ist nicht in allen Fällen vor der Erkrankung dasselbe Material bzw. Bläscheninhalt vorhanden, quantitativ und qualitativ. Wir kommen hierauf unten bei der Disposition zu sprechen.

2. Wenn nun einmal das vorhandene gespeichert gewesene Material (Bläscheninhalt) resorbiert ist, haben wir es dann mit einem qualitativ veränderten Sekret zu tun?

Diese Frage läßt sich nur chemisch lösen, und wir verweisen diesbezüglich auf unsere demnächst erscheinende chemische Arbeit. Sobald wir wissen, was der Vorgang der Speicherung und Eindickung des Bläscheninhalts für eine Bedeutung hat, so werden wir die wichtigste Veränderung in der Schilddrüse bei *Basedow* beurteilen können.

Über das Vorhandensein von Follikelinhalt bzw. Kolloid in Lymphräumen, Gewebsspalten, Lymphgefäßen und Blutgefäßen wollen wir uns nicht lange aussprechen. Diese Frage ist

mit unseren derzeitigen Methoden histologisch nicht zu lösen. Leider ist auch physiologisch in dieser Frage noch wenig geleistet worden. Es ist gewiß über allen Zweifel erhaben, daß ein Sekret durch die Lymphbahnen abgeführt wird aus der Drüse. Gemäß unseren Befunden und dem überhaupt Bekannten über den Follikelinhalt der Drüse hat der histologische Nachweis von mehr oder weniger Follikelinhalt in Blut- und Lymphgefäßen keine wesentliche Bedeutung.

#### 14. Die Lymphozytenherde und Lymphfollikel im Schilddrüsengewebe bei Basedow.

Ihr Vorkommen in der Basedow-Schilddrüse ist schon von einer Reihe von Autoren beschrieben worden (Askanaazy, Ehrlich, Farner, Mac Callum, Anschütz, Sudeck, v. Werdt, Kappis, Simmonds). Es waren meist nur wenige Befunde, denen im ganzen kein besonderer Wert beigegeben wurde, mit Ausnahme von Simmonds, der sie in 80% der Fälle nachweisen konnte. Durch unsere Untersuchungen ist zum ersten Male die große Häufigkeit und Ausdehnung der Lymphozytenherde in der Basedow-Schilddrüse nachgewiesen worden. Konstant sind sie jedoch nicht vorhanden, und es wäre ganz unrichtig, wie es seit unseren vorläufigen Mitteilungen hierüber geschehen ist, sie als das histologische Charakteristikum der Basedow-Schilddrüse hinzustellen. Wenn also v. Werdt behauptet, wir hätten sie als Charakteristikum der Basedow-Schilddrüse hingestellt, so kann dies nur darauf beruhen, daß ihm nur Referate unserer Mitteilung zur Verfügung standen. Lymphozytenherde sind nun seither, wenn auch recht selten, in normalen Schilddrüsen gefunden worden, und auch in Strumen (Kappis, v. Werdt, Simmonds), und zwar scheinen sie an gewissen Orten in den Strumen häufiger zu sein als in andern. Immerhin ist es auffällig, daß diese Befunde erst gemacht worden sind, seitdem von uns auf die Lymphozytenherde in der Basedow-Schilddrüse aufmerksam gemacht wurde, während sie früher kaum bemerkt worden waren. In malignen Strumen, vornehmlich Papillomen, haben sie schon Langhans, Zehbe, Züllig beschrieben, und zwar relativ häufig gefunden (hierüber siehe noch unten). Auch wir haben während unseren Basedow-Untersuchungen einige diffuse Strumen und auch nodöse gefunden mit Lymphozytenansammlungen. Wir erwähnen speziell einen Fall von Struma nodosa bei der Schwester einer schweren Basedow-Kranken, die selbst keine Symptome der Krankheit dargeboten hat. In den 10 Präparaten der Gruppe VII, die wir als unechte Basedow-Fälle beschrieben haben, fanden wir in 7 Lymphozytenherde. Ferner beschreiben wir unten einen Fall von Papillom der Schilddrüse mit leichtem Basedow kombiniert, wo wir im Präparat zahlreiche Lymphozytenherde vorfanden. Daraus geht also ohne weiteres hervor, daß sie ein Spezifikum der Basedow-Drüse nicht darstellen.

Was nun die Häufigkeit ihres Vorkommens in Basedow-Strumen anbelangt, so schließt Simmonds, daß sie die konstanteste Veränderung der Thyreoidea bei Basedow sind und v. Werdt, daß eine Beziehung derselben zum

Morbus Basedowii nicht bestehe. Von seinen 29 Basedow-Fällen hat er nur bei 9 Lymphozytenherde gefunden, jedoch war bei 5 nur Verdacht auf Basedow vorhanden, bei 5 eine Forme fruste, bei 5 waren nur Symptome von Basedow, 14 Fälle waren als Basedow oder Jod-Basedow notiert, bei den letzteren fanden sich wenige schwere Fälle, unter diesen 14 fanden sich 7 mal Lymphozytenherde. Von unserem Material von 175 untersuchten Fällen sind die 10 Präparate der Gruppe VII abzuziehen, da es sich hier nicht um eigentlichen Basedow handelte. Es bleiben also 165 Präparate von Basedow-Strumen, und in 137 von diesen haben wir Lymphozytenherde gefunden. Demgegenüber stehen die Befunde v. Werdts, der auf 444 gewöhnliche Strumen 71 und von Simmonds, der auf 1000 Schilddrüsen 50 mal Lymphozytenherde fand. Es geht daraus ohne weiteres hervor, daß denn doch der Befund bei Basedow bedeutend häufiger ist als in gewöhnlichen Drüsen und Strumen. Der Grund, warum v. Werdt bei seinen Basedow-Strumen relativ wenige mit Lymphozytenherden fand, läßt sich leicht daraus erklären, daß von seinen 29 Basedow-Strumen 22 nodöse Strumen waren. In unserer Gruppe VIII (nodöse Basedow-Strumen) haben wir auch den geringsten Prozentsatz von Lymphozytenherden gefunden, 13 von 21. In den 7 diffusen Basedow-Strumen v. Werdts fanden sich 3 mal Lymphozytenherde in parenchymatösen Strumen, 4 mal in kolloiden keine. Wir haben gesehen, daß in den kolloiden Strumen (Gruppe I c und III c) die Lymphozytenherde seltener und namentlich viel spärlicher sind. Dies führt uns auf die Frage der Ausdehnung bzw. der Anzahl der Lymphozytenherde in den Basedow-Strumen. Hier finden wir nun auch einen bedeutenden Unterschied zu den gewöhnlichen Strumen. In weitaus der Mehrzahl der Basedow-Strumen brauchen die Lymphozytenherde überhaupt nicht gesucht zu werden, sie sind am gefärbten Schnitt schon mit bloßem Auge zu erkennen. Aber in den noch stark kolloiden Strumen und auch in den nodösen, aber hier namentlich in nicht sehr ausgesprochenen oder nicht lange dauernden Fällen, mußten wir oft die Lymphozytenherde suchen. Was den Bau und die Verteilung der Lymphozytenhaufen anbelangt, so geht aus unserem Material hervor, daß dieselben sehr wechseln. Dasselbe ist auch v. Werdt aufgefallen, in gewöhnlichen Strumen. Ob wir scharf unterscheiden können zwischen unregelmäßigen und regelmäßig runden Lymphozytenherden und endlich solchen mit typischen Keimzentren, ist zum mindesten fraglich. Wir haben bei unseren Präparaten den Eindruck gewonnen, daß wir es hier mit Übergängen zu tun haben. Wir haben Präparate gefunden, wo sich die Lymphozytenansammlung perivaskulär fand und eine Bildung von rundlichen Lymphozytenherden fehlte. Diese Fälle sind seltener. In der Mehrzahl der Fälle fanden wir beides, sehr häufig fanden wir nur runde bzw. rundliche Lymphozytenherde. Lymphozytenherde mit Keimzentren sind seltener. Wir fanden solche in 65 Fällen. Fast ausnahmslos sind diejenigen mit Keimzentren viel größer. In allen Fällen haben wir eine Tendenz der Lymphozytenansammlungen gefunden: auf das Bläschengewebe überzugreifen.

Was die Verteilung und den Bau sowie die Quantität der Lymphozytenherde bei den verschiedenen Gruppen von Basedow-Strumen anbelangt, so findet sich hier doch ein gewisser Unterschied. Wir haben schon gesagt, daß sie im Knotenstruma bei Basedow etwas seltener sind, sie finden sich aber auch in den Knoten selbst und im diffusen Gewebe neben den Knoten. Einigemal fanden sie sich auch im komprimierten Lappchengewebe um einen Knoten, wo das Lappchengewebe keine Basedow-Veränderungen zeigte. Diese Bilder entsprechen ganz denjenigen, die v. W e r d t in seinen Knotenstrumen beschreibt. In den diffusen Basedow-Strumen ist die Verteilung der Lymphozytenherde eine sehr verschiedene. Es ist nicht möglich, eine Prädilektionsstelle für dieselben in der Struma anzugeben. Wenn sich Herde finden, sind stets solche in den Septen, namentlich an den größeren Knotenpunkten zu finden, stets aber auch, wie oben schon erwähnt, im Lappchengewebe drin. Es gibt Fälle, bei denen wir fast alle Herde außer Bereich von Gefäßen fanden, und andere etwas seltener, wo die Mehrzahl perivaskulär sich findet.

In der Gruppe I finden wir im großen und ganzen viel weniger zahlreiche Lymphozytenherde und in der Mehrzahl kleine unregelmäßige Herde, relativ wenige Herde mit Keimzentren. In den Gruppen II, III finden sich viel zahlreichere Herde und ganz bedeutend mehr Herde mit Keimzentren. In der Gruppe IV finden sich noch mehr Herde mit Keimzentren. In der Gruppe VI endlich finden sich in den Fällen, wo Lymphozytenherde überhaupt vorhanden sind, ganz besonders große Herde mit Keimzentren und fast keine ohne Keimzentrum. In den Gruppen II, III und V sowie vereinzelt in den andern haben wir, wie oben angegeben, atrophische Lappchen gefunden, jedoch waren hier bei Vorhandensein von Lymphozytenherden dieselben keineswegs besonders zahlreich oder groß. In atrophischen Lappchen haben wir gar keine gefunden. Vielfach sind aber auch in der Umgebung der atrophischen Lappchen gar keine Herde vorhanden. Wir erwähnen hier noch speziell, daß um diese atrophischen Lappchen das Bindegewebe der interlobulären Septen fast immer vermehrt ist, meist jedoch nicht besonders kernreich. Es erscheint sicher, daß die Lymphozytenherde, wenn auch nicht häufiger, so doch viel reichlicher vorhanden sind in den Präparaten, wo wir mehrschichtiges Epithel und Desquamation der Zellen haben. Daß jedoch die Lymphozytenherde besonders reichlich in den Präparaten wären, wo wir reichlichere Zellen mit ganz kleinem, dunkel gefärbtem, strukturlosem Kern (atrophische Zellen) fanden, konnte keineswegs nachgewiesen werden. Bevor wir uns über die Natur der Lymphozyten, Lymphozytenherde und Lymphfollikel aussprechen, müssen wir gerade noch auf die Frage der Zellveränderung in den Bläschen zu sprechen kommen. Schon in der I. Gruppe haben wir zwischen den großen Zylinderzellen atrophische kleinere Zellen mit strukturlosem dunkeln Kern beschrieben. In den Gruppen mit mehrschichtigem Epithel und Epitheldesquamation hingegen finden wir stets, allerdings in sehr verschiedener Zahl, solche Zellen. Diese Zellen nun sind auf den ersten Blick schwer von Lymphozyten zu unterscheiden, und da sie sowohl wandständig als in den inneren Zellschichten als auch im Bläscheninhalt

schwimmend vorkommen, so kann ganz gut zunächst an eine Infiltration, wie bei Entzündung, gedacht werden. Wir haben nun aber oben bei der genauen Beschreibung dieser Fälle schon mitgeteilt, daß man in weitaus der Mehrzahl diese Zellen als Epithelzellen erkennen kann, denn mit Ausnahme einiger freier Kerne, die im Bläscheninhalt sich finden, kann man sowohl an den freien als an den in festem Zellverband liegenden Zellen stets einen verhältnismäßig großen Protoplasmaleib erkennen. Da wir diese Zellen in den atrophischen Läppchen, wo die Bläschenstruktur vielfach fehlt und, was an injizierten Präparaten sehr schön zu sehen ist, die Vaskularisation vermindert ist, im Gegensatz zu den prall gefüllten Kapillaren im anstoßenden Gewebe besonders zahlreich, so haben wir sie als atrophische oder, wie wir lieber sagen möchten, erschöpfte Zellen aufgefaßt. Dies um so mehr, weil wir oben ganz speziell hervorgehoben haben, daß nicht ein Zugrundegehen dieser Zellen unter Freiwerden des Kernes, Deformation und Zerbröckelung des Kernes unter Zugrundegehen des Protoplasmaleibes nachweislich ist, sondern uns im Gegenteil aufgefallen ist, daß diese Zellen fast immer noch gut erhalten sind und namentlich auch die Kerne nicht zerfallen. Sie sind auch meist noch in engem Zellverband mit den übrigen Epithelzellen. Obschon wir, wie aus dem Obigen ersichtlich, die Desquamation auch als vitalen Vorgang anerkennen, so wäre doch immerhin eine Lockerung der inneren Zelischichten des Bläschens, z. B. bei operativer Entfernung der Struma, denkbar.

Für die Bildung der Lymphozytenherde in der Schilddrüse sind drei Möglichkeiten gegeben:

1. es könnte sich um eine chronische Entzündung handeln im Sinne der Thyreoiditis chronica von de Quervain. Wir haben oben die Unterschiede zwischen unseren Befunden und denjenigen bei Thyreoiditis genau hervorgehoben. Wir haben zum Vergleich auch einige Fälle von chronischer Thyreoiditis genau untersucht. Wenn hier auch Lymphozyten und Lymphozytenherde sehr zahlreich vorhanden waren, so sind doch ganz bedeutende Unterschiede vorhanden. Schon in bezug auf die Verteilung der Herde, welche hier überall sich an die Gefäße anschließen und von hier aus das Gewebe ziemlich gleichmäßig infiltrieren. So ist namentlich eine Einwanderung von Lymphozyten auch in die Bläschen nachzuweisen. Ferner findet hier eine bedeutende Neubildung von Bindegewebe statt, was wir bei Basedow im Anschluß an die Lymphozytenherde sozusagen niemals fanden. Um die atrophischen Läppchen haben wir hie und da verbreiterte Septen gefunden. Aber gerade da keine Lymphozytenherde. Ferner haben wir bei Basedow nur ausnahmsweise Plasmazellen und niemals Riesenzellen, wie sie de Quervain bei Thyreoiditis beschreibt, gefunden. Wir haben nur wenige Präparate, in denen die Lymphozytenherde rein perivaskulär waren und bei denen nur geringe Tendenz zur Bildung von rundlichen Herden bzw. Lymphfollikeln zu finden war. Auch hier waren aber sonst keine Befunde von Entzündung zu erheben. Hie und da fanden wir gelapptkernige Leukozyten. Wenn wir also histologisch kaum von eigentlicher Entzündung sprechen können, so haben wir doch hie und da, bei diesen letztgenannten Befunden, klinische Beobachtungen oben

erwähnt, nämlich, daß in diesen Fällen vielfach Infektionen (namentlich Anginen) voraufgegangen sind. Ferner haben wir auf die Druckempfindlichkeit der Drüsen hingewiesen und ist auch zu erwähnen, daß therapeutisch hie und da von Salizyl und Chinin ein entschiedener Einfluß auf die Drüse und die Krankheitssymptome erzielt werden kann. Wenn wir also auch nicht von Entzündung im histologischen Sinne ohne weiteres sprechen können, so glauben wir doch einen Austritt von Lymphozyten aus dem Blute, auch histologisch, in einer großen Anzahl von Fällen annehmen zu müssen, also einen reaktiven Vorgang, den *Simmonds* durch das toxische Schilddrüsensekret hervorgerufen glaubt.

2. Die Lymphozytenherde können sich entwickeln durch Wucherung von vorhandenem embryonalen lymphadenoiden Gewebe. Es ist dies die Auffassung, die *Langhans* für seine Befunde bei den Papillomen geäußert hat. Dafür spricht nun vor allem das Vorhandensein typischer Lymphfollikel mit Keimzentren, Bildungen, die da, wo sie vorkommen, wenigstens bis jetzt als Bildungsstätten von Lymphozyten aufzufassen sind. Besonders charakteristisch für diese Auffassung ihrer Herkunft sind diejenigen Präparate, in denen sozusagen herdweise Gruppen von Lymphfollikeln sich finden, von denen alle größeren schöne Keimzentren aufweisen. Es gibt Fälle, wo sich neben diesen Follikeln keine unregelmäßigen Lymphozytenherde finden und wo auch die Lymphfollikel keine unregelmäßigen Fortsätze ins umliegende Gewebe zeigen, sondern ziemlich scharf gegen die Umgebung abgegrenzt sind. In diesen Follikeln ist auch der Bau demjenigen der Follikel in Lymphdrüsen analog. In der Peripherie eine mehr oder weniger dicke Schicht dichtgelegener Lymphozyten von gleicher Größe und gleichem Bau, im Zentrum mehr oder weniger zahlreiche größere Zellen, die den lymphoiden Zellen der Keimzentren entsprechen. Einmal konnten wir hier schöne Mitosen nachweisen, was *v. Werdt* und *Kappis* nicht gelungen ist. Damit scheint uns denn doch die Analogie eine vollständige zu sein. Was nun weiter für die Auffassung dieser Bildungen als echtes lymphadenoides Gewebe spricht, ist folgendes: Wir haben in einem solchen Falle auch im perithyreoidalen Gewebe, so z. B. mitten im Muskelgewebe, Lymphozytenherde und Lymphfollikel gefunden. Ferner haben wir in einer Reihe von Fällen die perithyreoidalen Lymphdrüsen, die, wie es von uns und *Müller*, sowie zahlreichen Autoren, schon längst nachgewiesen ist, in der Mehrzahl der Fälle von *Baselow* schon makroskopisch hyperplastisch sind, histologisch untersucht und stets eine bedeutende Zunahme in der Zahl und der Größe der Lymphfollikel gefunden. Zweimal allerdings fanden wir Bilder wie bei chronischer Lymphadenitis. Ferner ist hier, wie wir dies schon getan haben, an den großen Prozentsatz von *Baselow*-Erkrankungen, kombiniert mit Status lymphaticus, thymicus und Milzhyperplasie sowie an die Lymphozytose des Blutes bei allen ausgesprochenen *Baselow*-Fällen zu erinnern. Blutuntersuchungen bei Status lymphaticus sind überhaupt noch nicht publiziert. *v. Werdt* und *Simmonds* haben Schilddrüsen von Fällen von Status lymphaticus untersucht und keine Wucherung lymphadenoiden Gewebes gefunden. Der Schluß ist daher gewiß gerechtfertigt, daß sie nicht zum Bilde des Status lymphaticus gehören.

Wir haben nur gesagt, daß Status lymphaticus, Lymphozytose des Blutes und Lymphozytenherde in der Struma bei Basedow interessante, sehr häufige Befunde seien, die in gegenseitiger Beziehung stehen könnten. Soviel ist sicher, daß die Blutbefunde Theodor Kochers beim Basedow sowie die Sektionsbefunde am lymphatischen Apparat und der Thymus sowie das Vorhandensein lymphadenoiden Gewebes in Basedow-Schilddrüsen ein ganz besonderes Interesse für diese Dinge wachgerufen haben, wie die schon recht ansehnliche Literatur hierüber beweist.

Es scheint uns aber verfrüht, über die Beziehung von Schilddrüse und lymphatischen Organen und Blutbildung sich auszusprechen. Wir erwarten hier mehr Aufklärung von klinischer als von anatomischer Seite. Ganz besonders möchten wir hier noch erwähnen, daß in den Speichel- und Tränendrüsen eine ganze Anzahl von Tumoren beschrieben sind als Lymphomatosen. Thaysen, der diese Fälle gesammelt und eingehend studiert hat, kommt zu dem Schlusse, daß es sich dort mehr um Wucherung bereits vorhandenen lymphadenoiden Gewebes handelt und weniger um hämatogene, infiltrierende Lymphomatose. Die Lymphomatosen der Speicheldrüsen lassen sich in verschiedene Kategorien einteilen, wobei es sich einmal mehr um Formen, ähnlich Entzündungen, handelt, andere Male dagegen zugleich Lymphdrüsenanschwellungen und auch Lymphämie vorhanden war. Histologisch ist eine Trennung dieser Formen nur teilweise möglich, bei allen sind Veränderungen chronischer Entzündungen deutlich. Thaysen spricht dort, wie wir dies in unserer Mitteilung auf dem Chirurgenkongreß taten, von Substituierung der Drüsenelemente durch lymphatische Elemente, also eine Entwicklung von lymphadenoidem Gewebe auf Kosten des Bläschengewebes. Dies führt uns auf eine weitere von v. Werdt geäußerte Möglichkeit der Entstehung der lymphadenoiden Elemente in der Schilddrüse.

3. v. Werdt hält, angeregt durch Vermutungen von Kappis, es für möglich, daß wenigstens ein Teil der lymphoiden Zellen, namentlich in den Lymphfollikeln, einfach veränderte bzw. atrophische Epithelzellen seien. Wir müssen sagen, daß uns diese Auffassung ganz besonders interessiert. Wir haben im Verlauf unserer Untersuchungen uns diese Frage vielfach vorgelegt und sind immer und immer wieder darauf zurückgekommen. Was hier für die Basedow-Schilddrüse zunächst zu erwähnen ist, ist die Umwandlung der Epithelzellen, wie wir sie in ausgedehnterem Maße in den Gruppen mit unregelmäßiger Zellwucherung und Desquamation beschrieben haben, Umwandlung, die wir als Atrophie oder Erschöpfung bezeichnet haben. Wir haben schon erwähnt, daß gerade diese Zellen anfangs als Lymphozyten imponieren und überhaupt vielfach schwer von solchen zu unterscheiden sind. Übergänge der gewöhnlichen Epithelzellen in diese atrophischen Zellen sind stets vorhanden, jedoch nicht gerade besonders reichlich, so daß wir eher an eine schubweise Umwandlung bzw. Erschöpfung denken würden.

Wir haben nun auch in den Basedow-Drüsen, allerdings mehr in den noch kolloiden als in den andern, wie v. Werdt Bilder gesehen, wo ein Lymphfollikel im Läppchengewebe vorhanden war, der nicht so schön regelmäßig und

typisch gebaut ist wie die eben beschriebenen Lymphfollikel, die herdweise und ohne unregelmäßige Lymphozytenherde sich fanden. In diesen Lymphozytenherden fanden wir namentlich im Keimzentrum, als auch in der Peripherie, Zellen, die mehr Epithelzellen, als lymphoiden Zellen gleichen. Diese Follikel sind namentlich an der Peripherie unregelmäßig mit Ausläufern versehen und hie und da, allerdings sehr selten, findet man in der Peripherie oder im Zentrum wie Kolloid gefärbte Schollen und auch hie und da einen stark eosingefärbten Protoplasmaleib um einen Kern. Nun ist aber zu sagen, daß Übergänge solcher Follikel in typische nicht zu finden sind und, was noch viel wichtiger ist, daß wir nirgends Übergänge eines oder mehrerer Bläschen in solche Lymphfollikel sahen. Und zwar gerade in den Präparaten, in denen wir am meisten atrophische Zellen in den Bläschen fanden, waren solche Übergänge bzw. Übergangsfollikel nicht vorhanden. Ferner haben wir schon erwähnt, daß gerade in den atrophischen Läppchen, die wir beschrieben haben, Lymphfollikel nicht vorhanden sind und sogar in der Umgebung dieser Läppchen eher selten sind. Die Zellen in diesen atrophischen Läppchen entsprechen überhaupt mehr der Atrophie, wie sie v. W e r d t in 5 Strumen ohne lymphadenoides Gewebe beschreibt und wie sie G e t z o w und d e C o u l o n bei Kretinen fanden. Nur ist stets wieder ganz speziell hervorzuheben, daß der eigentliche Zelluntergang sehr selten ist, die Zellen bleiben noch lange erhalten, und daß die Bindegewebsentwicklung niemals höhere Grade erreicht.

Wir sind deshalb von der Annahme des Übergangs des Bläschengewebes in ein dem lymphadenoiden Gewebe morphologisch gleiches Gewebe wieder abgekommen. Es ist schon erwähnt und geht aus dieser Arbeit als einer der wichtigsten Befunde hervor, daß eine Zellatrophie in der B a s e d o w - Schilddrüse zustande kommt, wenn die Krankheit rasch progressiv ist und nicht zum Tode führt oder langsam progredient fort dauert. Diese Erscheinung ließe sich ja eventuell als Involution bezeichnen, wir halten aber den Ausdruck Erschöpfung für richtiger.

Betreffs der G e n e s e der Lymphozytenanhäufungen haben wir noch der Beziehung Erwähnung zu tun, die H e d i n g e r der Jodbehandlung der Strumen zur Bildung des lymphadenoiden Gewebes zuschreibt. Für die B a s e d o w - Struma und besonders für die Art der funktionellen Schilddrüsenstörung bei der B a s e d o w - schen Krankheit hat diese Auffassung ganz besonderes Interesse.

Für den B a s e d o w ist vor allem zu erwähnen, daß zahlreiche Präparate von Kranken, die nie mit Jod behandelt waren, reichlich Lymphozytenherde aufweisen und daß nicht alle Präparate von mit Jod behandelten B a s e d o w - Kranken solche aufwiesen. Wir haben eine ganz besondere Beziehung des Jodgehalts der Schilddrüse zum B a s e d o w in dieser Arbeit nachgewiesen und müßten demgemäß sagen, daß gerade diejenigen Drüsen, die viel Jod enthalten, am wenigsten lymphoides Gewebe aufwiesen. Daß also das Jod ohne weiteres die Entwicklung der Lymphozytenherde bedingt, ist sicherlich nicht richtig. Auch in den Präparaten von typischem Jod - B a s e d o w finden sich keineswegs immer Lymphozytenherde. Wir haben unsere Untersuchungen über die Beziehungen des

Jodgebrauchs auf die Schilddrüse und Struma zum Teil in dieser Arbeit gegeben und werden in der speziellen chemischen Arbeit genauer darauf zu sprechen kommen. Wir glauben mit Heding er an eine Beziehung des Jods zu dem Vorhandensein von Lymphozytenherden und Atrophie, jedoch kommt sie, wenigstens in der Basedow-Struma, nur da zum Ausdruck, wo kein Kolloid, d. h. keine Speicherung von Bläscheninhalt, mehr vorhanden ist.

Zusammenfassend halten wir daran fest, daß in der Basedow-Struma und zwar namentlich in der diffusen Form, Lymphozytenherde, Lymphfollikel und lymphfollikelähnliche Bildungen häufiger sind als in normalen Drüsen und gewöhnlichen Strumen. Wir heben nochmals hervor, daß sie aber kein Charakteristikum darstellen und nicht in ätiologischer Beziehung zur Basedowschen Krankheit stehen, wie uns irrümlicherweise in den Mund gelegt wurde. Wir halten es mit Simmonds für einen reaktiven Vorgang, der gemäß der chemischen Veränderung in der Schilddrüse bei Basedow sehr stark zum Ausdruck kommt.

Wir halten es aber nicht für richtig, wenn nun das Vorhandensein lymphatischen Gewebes als häufigste histologische Veränderung in der Schilddrüse bei Basedow hingestellt wird. Es wäre auch gar kein Fortschritt in der Erkenntnis der Krankheit gegeben, wenn wir sie als Lymphomatose der Schilddrüse bezeichnen wollten.

#### 15. Das Verhalten des Bindegewebes.

Über dasselbe können wir uns kurz fassen. Wir haben, wie fast alle Autoren, eine wesentliche Veränderung des Bindegewebes nicht gefunden. In den Fällen starker Zellproliferation ist das intralobuläre Stroma entschieden spärlich und wenig kernreich. Nur in wenigen Fällen fanden wir das intralobuläre Stroma etwas vermehrt, und zwar in Präparaten, wo sich besonders viele Zellen mit kleinen Kernen, wie Lymphozytenkerne, fanden und in Läppchen mit fast nur kleinen Bläschen. Jedoch ist dieser Befund eine Ausnahme, auch wo viele kleine Kerne sich finden. Die Bindegewebsneubildung um atrophische Herde, wie wir sie in Gruppen II, III und V fanden, ist im ganzen keine sehr erhebliche. Sie hat direkt mit dem Basedow nichts zu tun, sie kommt relativ langsam zustande. Wir fanden sie in Präparaten von lange dauernden Fällen relativ häufig, jedoch keineswegs immer. Es betraf namentlich Fälle von älteren Individuen; wie Clerc nachgewiesen hat, ist aber in normalen Drüsen älterer Individuen eine solche Bindegewebsproliferation stets zu finden. Von stärkerer, über das ganze Präparat sich erstreckender Proliferation des Bindegewebes in länger dauernden Fällen, welche häufig, namentlich von französischen Autoren, angeführt wird, aber eigentlich nirgends genau beschrieben ist, haben wir nichts gefunden. Die feste (meist als fibrös bezeichnete) Konsistenz der Basedow-Drüsen, die klinisch bei Abnahme der Vaskularisation, also in chronischen Fällen hie und da oder bei Gebesserten auffällt und die am Präparat häufig vorhanden ist, beruht auf der Zellhypertrophie.

### Vergleich der verschiedenen histologisch zu unterscheidenden Gruppen.

Nachdem wir so die Charaktere aller Basedow-Drüsen und ihre Beziehung zueinander beschrieben haben, haben wir zu sehen, ob die Einteilung in verschiedene Gruppen eine Einteilung der Fälle überhaupt ermöglicht. Es ist vor allem zu sagen, daß eine scharfe Trennung der verschiedenen Gruppen nicht möglich ist, wenn auch die besonders hervortretenden charakteristischen Partien bedeutende histologische Unterschiede darbieten.

Die Gruppen I und III bilden das Gros der ausgesprochenen Fälle. Bei ihnen finden wir die Abnahme und Verflüssigung des Bläscheninhalts und die starke regelmäßige (I) oder unregelmäßige (III) Zellvermehrung und -vergrößerung. Hingegen finden wir sozusagen in allen Fällen beide Arten der Zellveränderung, d. h. man findet stets neben schöner wandständiger Zylinderzellbildung auch Stellen mit Desquamation und unregelmäßiger Zellvermehrung. Auf der andern Seite sind in jeder Drüse, die starke Desquamation und unregelmäßige Zellvermehrung zeigt, Partien mit schönen randständigen Zylinderzellen zu finden. Hingegen findet man bei diesen Mischfällen öfters solche mit weit überwiegender Zylinderzellbildung, während die Fälle mit fehlenden Zylinderzellen lange nicht so häufig sind. Besonders auffällig ist die Lokalisation der noch gut erhaltenen Bläschen mit wandständigen Zylinderzellen an der Peripherie, in den peripherischen Läppchen, bei zentral überwiegender Desquamation.

Bei allen diesen Fällen fanden wir auch Partien mit färbbarem Bläscheninhalt, und zwar haben wir schon gesehen, daß dieser sogenannte Kolloidgehalt ein sehr wechselnder ist. Im großen ganzen ist in der I. Gruppe immer wenigstens noch etwas zentraler kompakter Inhalt vorhanden, während die peripherischen Partien des Bläschenlumens ein Netzwerk von Vakuolen bilden. Die Übergangsfälle von Gruppe I a zu III a zeigen keinen kompakten, gut färbbaren Bläscheninhalt. Im ganzen fanden wir überhaupt bei Desquamation viel weniger oder keinen stark färbbaren Bläscheninhalt. Jedoch ist auch hier ein Unterschied, und danach haben wir die Einteilung der Gruppe III in Untergruppen bestmöglich gemacht. Die Präparate nämlich, wo in der Mehrzahl der Bläschen neben den unregelmäßigen Zellen sich noch Zylinderzellen finden, die also eigentlich am ehesten den Übergangsfällen von I a in III a entsprechen, zeigen mit Ausnahme einiger etwa subkapsulärer Bläschen keinen kompakteren, stärker färbbaren Inhalt und am wenigsten färbbaren Inhalt von allen Präparaten überhaupt. Daneben haben wir bestmöglich in die Untergruppe III c Präparate eingereiht, in denen mehr partienweise sich Bläschengruppen mit Zylinderepithel neben andern Bläschengruppen ohne solches, aber mit mehrschichtig unregelmäßigem Epithel finden. Wir haben hier fast ausnahmslos Stellen gefunden, die auf das Vorherige Bestehen einer Kolloidstruma hindeuten. Hier verhält sich der Bläscheninhalt verschieden, da, wo Mehrschichtigkeit und Desquamation, ist kein kompakter, stark färbbarer Inhalt und mehr oder weniger dünnflüssiger, wenig färbbarer vorhanden. Diesen Präparaten

verwandt sind diejenigen aus Gruppe Ie, und da hier, wie wir schon in vorläufiger Mitteilung gesagt haben, auch ein klinischer Unterschied zu erkennen ist, so ist offenbar die Einteilung gerechtfertigt.

Für die Gruppe VIII, die mit Struma nodosa kombinierten Fälle, gilt dasselbe wie für die Gruppen I und III.

Wir haben den Beweis erbracht, daß in den Knoten, sowie bei noch reichlich daneben vorhandenem Drüsengewebe in diesem, dieselben Veränderungen gefunden werden, wie sie sich in Gruppe I und III diffus finden und daß wir auch hier einteilen können je nach Überwiegen der wandständigen oder der desquamativen Zellveränderung. Es ist jedoch besonders hervorgehoben worden, daß desquamative Zellwucherung in den Knotenstrumen bei Basedow entschieden häufiger ist als wandständige. Hingegen muß man nicht vergessen, daß ähnliche Zellveränderungen in Knotenstrumen auch ohne Basedow vorkommen. Der Unterschied betrifft auch hier den Bläscheninhalt. Nur bei intakter Vaskularisation wird bei der Zellveränderung auch der Bläscheninhalt entsprechend verändert, d. h. die vorhandene Zellveränderung ist nur da für die histologische Diagnose Basedow verwertbar, wo zugleich auch der Bläscheninhalt bzw. die Resorption und Sekretion verändert ist. Wir finden charakteristische Veränderungen meist nur an der Peripherie der Knoten. Es ist jedoch oft unmöglich, die Partien als charakteristisch anzuerkennen, da auch in Strumaknoten dieselben Bilder vorhanden sein können, mit gleichmäßiger Abnahme oder Fehlen von Bläscheninhalt. Zu unterscheiden waren die Bilder hier und da viel besser, wenn vor der Operation Jod verabfolgt wurde, dessen Bedeutung für das histologische Bild wir oben besprochen haben und das wir aus dem Vergleich mit Knotenstrumen ohne Basedow kennen. Es ist also unnütz, lange zu diskutieren, ob die histologischen Bilder bei Knotenstruma mit Basedow von denen ohne Basedow abweichen, und namentlich ungerechtfertigt, daraus Schlüsse auf die Bedeutung der Schilddrüse beim Basedow zu ziehen. Wenn man die Veränderungen am richtigen Orte sucht und unter Beachtung der Klinik beurteilt, so findet man sie immer, das Wichtige dabei ist aber gerade das, daß sie infolge der schon vorhandenen Strukturveränderung der Drüse, namentlich der Folgen der sekundären Zirkulationsstörungen, meist lange nicht so ausgedehnt auftreten können, d. h. daß wir in den Knoten meist neben verändertem Gewebe noch Partien mit verminderter Zirkulation haben, welche die Veränderung deshalb nicht eingehen können. Darin liegt die einfache Erklärung dafür, daß schwerer Basedow bei vorhandener Knotenstruma seltener ist und auch der Grund seines meist leichten Verlaufs und des rascheren und durchschlagenderen Erfolges der Therapie.

Es bleiben noch die Gruppen II und IV.

Die Gruppe II nimmt histologisch eine etwas gesonderte Stellung ein, jedoch umfaßt sie relativ sehr wenige Fälle. Es sind hier entschieden Übergänge zu der Gruppe III vorhanden, wir haben deshalb doch diese Drüsen, die zwar nur ganz selten, aber doch Partien mit Zylinderzellen darbieten, zur Gruppe III gezählt. Die wenigen Fälle, die danach noch in Gruppe II ver-

bleiben, zeichnen sich aus durch das Fehlen von Zylinderzellbildung bei ziemlich starker unregelmäßiger Zellwucherung, aber zurücktretender Zellvergrößerung überhaupt; zweitens durch die unregelmäßige Vergrößerung der verschiedenen Teile der Drüse bzw. die Mehrbeteiligung eines Lappens, durch das starke Vorwiegen der mittleren und kleinen Bläschen, ferner durch den häufigen Befund atrophischer Lappchen mit Bindegewebsvermehrung, ferner bei Fehlen schöner Zylinderzellen, durch relativ häufige degenerative Veränderung der desquamierten Zellen, was wir gerade sonst, im Gegensatz zur Desquamation ohne *Basedow*, seltener fanden. Diese Fälle gehören klinisch ganz zweifelsohne zum *Basedow*, jedoch mehr ins Gebiet der atypischen Fälle. Von Wichtigkeit erscheint der Befund, daß wir hier des öfteren eine Infektionskrankheit oder einen längeren toxischen Einfluß dem *Basedow* vorangehend gefunden haben oder, daß die Krankheit langsam unbemerkt aufgetreten ist, durch obige Ursache exazerbierend. Man muß hier unbedingt an eine bestimmte kausale Beziehung der Infektion, wenigstens zur Exazerbation der Krankheit, denken, insofern sie bei gegebenen Bedingungen die schon vorhandene Resorptions- und Sekretionsveränderung begünstigt. Insofern nur sind, wie wir schon oben sagten, die auch bei Entzündung vorhandenen histologischen Veränderungen für *Basedow* charakteristisch.

Es ist hier noch auf die relativ wenigen Lymphozytenherde und deren Unregelmäßigkeit sowie das Fehlen von ausgebildeten Lymphfollikeln aufmerksam zu machen. Dies ist um so mehr zu bemerken, als z. B. in Gruppe VII Fälle beschrieben sind, die reichlich Lymphgewebe und Lymphfollikel aufwiesen, deren Träger aber klinisch keinen *Basedow* hatten. Der Bläscheninhalt aber zeigt, wie wir sahen, überall charakteristische Veränderung, ebenso finden wir den Jodgehalt desselben in der einen oder andern Richtung für *Basedow* charakteristisch.

Ein Vergleich mit den Präparaten der Gruppe VII, nicht zu *Basedow* gehörend, erscheint für die Histologie der Drüsenerkrankung beim *Basedow* wichtig. Hier in der Gruppe II zeigt jeder Schnitt von jedem Teile der Drüse in allen Lappchen und in der Mehrzahl der Bläschen die charakteristischen Veränderungen des Bläscheninhalts und der Zellwucherung, dort in Gruppe VII muß man diese Bilder suchen, sie sind nicht häufiger als in der normalen Drüse, wenn man allerdings von der Größe des Präparates absieht.

Der Unterschied zu den übrigen *Basedow*-Präparaten liegt allein in der fehlenden starken Zellvergrößerung. Der Bläscheninhalt verhält sich entweder mehr wie bei den einen oder andern *Basedow*-Präparaten.

Wir müssen also klinisch einen Unterschied machen, ob starke Zellvergrößerung vorhanden ist oder nicht.

Eine Sonderstellung histologisch nehmen ferner die Drüsen der Gruppe IV ein, die an Zahl auch sehr gering sind. Sie zeichnen sich aus durch das Überwiegen der kleinen Bläschen, durch die relativ geringe Größe der Drüsen und durch den fast durchweg zentral kompakten, gut färbbaren Bläscheninhalt. Diese

Drüsen sind weitaus am ähnlichsten den normalen Drüsen und unterscheiden sich von diesen durch die relative Größe der Zellen und Kerne, die ganz ungewöhnlich starke Vakuolisierung am Rande des sonst kompakten, gut färbbaren Bläscheninhalts, dann aber durch das Vorhandensein, namentlich in den peripherischen Lappen, von Zylinderzellen und Faltung des Epithelbelags. Bläschen, wie wir sie also in Gruppe I b finden, nur von kleinerer Dimension. Ein weiterer Unterschied ist in dem doch etwas reichlichen Befunde von mehrschichtigem Epithel und von Haufen desquamierter Zellen im Bläscheninhalt gegeben. Ferner in den ziemlich zahlreichen inter- und intralobulären Lymphozytenherden und typischen Lymphfollikeln. Den Hauptwert müssen wir auf den Bläscheninhalt legen nämlich: während wir in normalen Drüsen sonst gleicher Provenienz in der Mehrzahl der Bläschen gleichmäßig helleosinroten oder heilgelben, in der Minderzahl dunkel gefärbten Inhalt haben, wobei nur der helle am Rande Vakuolisierung zeigt, die bis zum dunkeln abnimmt, ist hier die Mehrzahl der Bläschen mit dunklem Inhalt gefüllt, und dieser zeigt durchweg starke Randvakuolisierung. Dazu kommt nun der sehr hohe Jodgehalt der Drüsen und die starke Füllung der Kapillaren. Dazu kommt nun klinisch, daß einmal bei der Mehrzahl dieser Fälle die Krankheit ganz kurze Zeit gedauert hatte, daß bei drei etwas länger dauernden eine Jodbehandlung stattgefunden hatte, endlich daß bei der Mehrzahl dieser Fälle nur oder im Vordergrunde die toxischen Symptome bzw. diejenigen des reinen Hyperthyreoidismus vorhanden waren.

In der Gruppe V haben wir Präparate einiger langdauernder, aber im Grade der Krankheit sehr wechselnder Fälle beschrieben, wozu hier nichts Weiteres zu sagen ist. Sie illustrieren nur sehr gut den Unterschied zwischen remittierender und steter, namentlich stetig zunehmender Krankheit. Wir haben Präparate solcher Fälle in den Gruppen I a und III a und b beschrieben, sie unterscheiden sich in nichts von den übrigen, sind aber angesichts des gewöhnlich nicht protrahierten Verlaufs bei schwerer Erkrankung selten.

Über die Präparate der Gruppe VI siehe unten.

Die Präparate der Gruppe VII illustrieren am besten, was wir histologisch für die Diagnose eines echten Basedow verlangen müssen, sie illustrieren aber auch den Unterschied zwischen bloßem Hyperthyreoidismus und Basedow. Wie vielfach hervorgehoben wurde, besonders von klinischer Seite, soll es sich hier um bloß graduelle Unterschiede bzw. quantitative Unterschiede handeln. Dies ist nun histologisch, wie aus den Präparaten mit Sicherheit hervorgeht, nur bis zu einem gewissen Punkte richtig. Wir finden histologische Veränderungen an Bläscheninhalt und Zellen, wie sie auch Basedow-Strumen zukommen, aber in lange nicht so ausgedehntem Maße; sie sind nur insofern gegenüber normalen Drüsen reichlicher vorhanden, als wir es mit stark vergrößerten Drüsen zu tun haben. Jedoch fehlt das Progrediente, das den echten Basedow-Drüsen charakteristisch ist, die die ganze Drüse betreffende, stetig zunehmende Vergrößerung und Wucherung der Zellen unter Veränderung der Kerne und progredientem Schwunde des färbbaren Bläscheninhalts. Es ist deshalb nicht gerechtfertigt,

diese Fälle ohne weiteres in den gleichen Topf mit den Basedow - Fällen zu werfen.

#### Vergleich mit der normalen Schilddrüse und Struma ohne Basedow.

Daran anschließend müssen wir noch im allgemeinen einen Vergleich der Basedow - Drüsen mit den normalen Schilddrüsen und den diffusen Strumen ziehen. Für die größte Mehrzahl der Fälle ergibt sich der Unterschied ganz von selbst und ohne weiteres aus jedem histologischen Präparate. Für eine Anzahl von Fällen hingegen ist eine ausgedehnte Untersuchung nötig und die Berücksichtigung des Gesamtbildes zur Stellung der Diagnose. Im Ganzen genommen, handelt es sich in der Basedowdrüse nicht um das Auftreten ganz eigenartiger Veränderungen, sondern es sind bestimmte Charaktere der Bläschen, der Zellen, der Kerne und des Bläscheninhalts, die wir auch in normalen Drüsen finden, aber in viel geringerer Quantität und geringerem Maße. Charakteristisch ist ferner, daß diese Veränderungen die in der normalen Drüse nur stellenweise gefunden werden, bei Basedow progredient rascher oder langsamer die ganze Drüse befallen. In sehr vielen Fällen gleicht die Basedow - Drüse *ceteris paribus* am meisten der fötalen oder kindlichen Drüse und auch der Struma congenita, nur daß die Drüse und ihre Elemente entsprechend vergrößert sind. In andern Fällen wiederum sind große Ähnlichkeiten mit der gewöhnlichen hyperplastischen und namentlich diffusen Kolloidstruma vorhanden. Letzteres ist deshalb nicht erstaunlich, weil wir nachgewiesen haben, daß überhaupt sehr oft sich in einer früher hyperplastischen Drüse Basedow entwickelt. Die Hauptcharaktere der Basedow - Struma: vermehrte Vaskularisation, Verflüssigung des Sekretes, Vergrößerung und Vermehrung der Zellen, sind in jedem Falle vorhanden. Allerdings nicht bei oberflächlicher Untersuchung, sondern oft nur festzustellen unter Berücksichtigung des Verhaltens aller Drüsenelemente und auch des chemischen Verhaltens.

Dies führt uns auf einen außerordentlich wichtigen Punkt, der bisher keine Beachtung gefunden hat, nämlich das Verhalten der Schilddrüse vor dem Ausbruch der Basedowschen Krankheit. Daß dieses nicht in allen Fällen dasselbe ist, ist gemäß unseren histologischen und chemischen sowie auch klinischen Befunden außer allem Zweifel. Wenn wir die letzteren vorausnehmen, so ist eine Disposition zu Basedow im klinischen Sinne in einer Reihe von Fällen nicht zu leugnen. Dafür sprechen schon die nicht seltene Multiplizität der Fälle in einer Familie, das Vorgehen oder Vorkommen bei Mitgliedern derselben Familie von Erscheinungen oder Erkrankungen, die auf Funktionsveränderung anderer Drüsen mit innerer Sekretion hinweisen, endlich das Vorgehen gewisser Symptome, wozu wir namentlich auch eine spezielle Entwicklung rechnen, als deren Ausdruck Holmgreen in einer vorzüglichen Monographie speziell das rasche, abnorm starke und grazile Knochenwachstum hervorhebt. Unter dieser Kategorie finden wir Fälle, namentlich in der arbeitenden Klasse, wo weder

Patient noch Angehörige vom Bestehen einer *B a s e d o w* sehen Krankheit etwas wußten. Dann gibt es aber Fälle, bei denen von einer solchen Disposition nicht die Spur vorhanden ist, wo im Gegenteil vor dem Ausbruch der Krankheit ein absolut normaler gesunder Status hervorgehoben wird. Endlich gibt es Fälle, bei denen die Krankheit sehr langsam beginnt und auch langsam verläuft und eigentlich nie recht zum Ausdruck kommt.

*H i s t o l o g i s c h* ergeben sich aus unseren zahlreichen Untersuchungen Differenzen, die mit Sicherheit auf ein früher verschiedenes Verhalten der Schilddrüse hinweisen, und wenn wir die Präparate der früh Operierten, also die Anfangsfälle, betrachten, so können wir von drei verschiedenen in der Schilddrüse gelegenen Dispositionen sprechen: 1. Einmal finden wir Drüsen, und ihrer sind *s e h r v i e l e*, bei denen mit Sicherheit zu erkennen ist, daß früher eine Struma, d. h. eine diffuse sogenannte kolloide Hyperplasie, vorhanden war. Wir haben oben noch speziell auf die Beweise hierfür durch Untersuchung verschiedener Drüsenstücke von verschiedenen Perioden und bei verschiedener Behandlung hingewiesen. Wir haben auch speziell angeführt, daß die negative Anamnese und auch der negative Befund selbst von seiten eines Arztes durchaus nichtssagend ist, indem wir uns mit Sicherheit überzeugen konnten, daß oft ohne Auto- und hauptsächlich Biopsie eine genaue Größenbestimmung diffus hyperplastischer Drüsen unmöglich ist, indem wir bei den zahlreichen *B a s e d o w* - Operationen **ohne Ausnahme** feststellen konnten, daß alle Fälle, die von Klinikern und Ärzten, vielfach auch von uns selbst als Fälle ohne Struma angesehen waren, eine bedeutende Vergrößerung der Drüse darboten, die sich der Palpation, weil nach hinten zu gelegen, einfach entzieht. Übrigens ist bei der Mehrzahl der Fälle eine Untersuchung vor der Erkrankung an *B a s e d o w* gar nicht gemacht worden, da diffuse Hyperplasien, außer bei bedeutender Größe, im Publikum nicht als Strumen gelten und dafür kein Arzt befragt wird, die aber trotzdem mit dem Hausmittel, nämlich der Jodsalbe, behandelt werden. Es hat sich nun durch Untersuchungen von *O s w a l d*, *J o l i n* usw. und zahlreiche Bestimmungen, die wir gemacht haben, gezeigt, daß diese Strumen in ihrem vermehrten und eingedickten Bläscheninhalt viel Jod aufspeichern. Hierin wäre also, wie in den Drüsen sub 3, eine weitere Disposition zu *B a s e d o w* gegeben;

2. haben wir Drüsen, die ziemlich groß sein können, die jedoch selten bedeutende Dimensionen annehmen, die aber durch die sehr gleichmäßige Verteilung der histologischen Veränderungen über die ganze Drüse ausgezeichnet sind, deren histologische Elemente große Gleichmäßigkeit aufweisen, bei denen z. B. die Größe der Läppchen und Bläschen die Norm eigentlich nicht übersteigt, jedoch die Dimensionen fast aller Bläschen an der oberen Grenze des Normalen liegen, bei denen man eigentlich keine Schnitte findet, die ein einigermaßen normales Bild der Thyreoidea geben. Hierhin gehören ziemlich viele Frühfälle sowie die Fälle, deren Träger von *B a s e d o w* überhaupt nichts wußten. Sehr ähnliche Drüsen fanden wir hier und da, allerdings selten, ohne *B a s e d o w*, namentlich in der Pubertätsperiode und auch in der Schwangerschaft. Durch das histologische Verhalten auf-

merksam geworden, fanden wir nachträglich ganz deutliche Anzeichen der Krankheit, Basedow-Disposition, worunter allerdings die Patienten nicht litten. Diese Drüsen zeigten keine größeren kolloid gefüllten Bläschen, sondern überall ziemlich wenig färbbaren Bläscheninhalt, die Bläschen allerdings meist von regelmäßigerer Form, die Zellen ziemlich groß, eine große Anzahl zylindrisch, der Epithelbelag aber selten gefältelt und mehrschichtig. Diese Bilder sind am nächsten denen bei der fötalen Drüse bzw. Struma congenita. Auch bei diesen Basedow-Kranken ist es wahrscheinlich, daß schon vor dem eigentlichen Ausbruch der Krankheit die Drüse vergrößert war, also z. B. seit der Pubertätszeit. Dies ist die Basedow-Disposition sensu strictiori. Ob hier ein Status thymolympathicus und eine Störung der korrelierten Drüsen mit innerer Sekretion die Disposition unterstützt, wäre zu untersuchen.

3. fanden wir Drüsen, bei denen wir weder die unter 1 noch die unter 2 angegebenen Veränderungen fanden, bei denen wir also weder vorgehende Struma noch Basedow-Disposition fanden. Auch hier sind die Dimensionen der Drüse nie bedeutende, das Gewicht ist jedoch durchschnittlich etwas höher als bei den unter 2 genannten. Die Drüsenelemente, also das histologische Bild, nähern sich am meisten der normalen Drüse des Erwachsenen. Der Unterschied besteht hier nur darin, daß das Epithel etwas häufiger als in der Norm mehrschichtig ist und vielfach desquamiert, und daß wir ferner hier mehr als in den andern Gruppen Lymphozytenherde vorfanden. Hätten wir hier nicht den abnorm hohen Jodgehalt, so müßten wir die Veränderungen bei diesen Fällen als die geringsten bezeichnen, was mit dem Klinischen nicht stimmt. Aufmerksam gemacht durch diesen hohen Jodgehalt, fanden wir nun eine Veränderung des Bläscheninhalts, der uns vordem nicht aufgefallen war. Derselbe ist nämlich durchweg kompakt und dunkel gefärbt, was in der Norm keineswegs in allen Bläschen der Fall ist, zeigt aber nicht, wie hier, wenige Vakuolen oder konzentrische Retraktion bei Härtung, sondern große und zahlreiche Vakuolen.

Es hat sich nun gezeigt, namentlich durch die zahlreichen Untersuchungen Jolins, daß auch ganz normale Drüsen (leider fehlt allerdings die genaue histologische Untersuchung), ohne daß man eine Ursache dafür kennt, sehr viel Jod speichern können. Hierin sehen wir nun, gemäß unseren obigen Befunden bei Basedow, eine weitere Disposition, die wir als chemische bezeichnen können.

Am ähnlichsten diesen Fällen, aber mit viel weniger ausgedehnter Zellwucherung und Desquamation und auch geringerer Zahl und Ausdehnung der Lymphozytenherde, fanden wir die sogenannten unechten Basedow- bzw. Fälle mit wenigen Symptomen, z. B. auch mit thyreotoxischem Kropfherz. Fälle, die so oft, aber mit Unrecht, dem ausgesprochenen Basedow zugerechnet werden, namentlich in chirurgischen Statistiken.

Damit wären histologisch, chemisch und klinisch im Sinne der Disposition drei Typen gegeben, die entschieden unsere obige Gruppeneinteilung rechtfertigen und die auch für die Ätiologie von Bedeutung sind, die ferner bei einem verschiedenen

Verhalten der Schilddrüsen vor dem Basedow den wechselnden histologischen Befund erklären. Jedoch sind auch in dem klinischen, chemischen und histologischen Verhalten was wir schon oben gesagt haben, gewisse Kombinationen vorhanden und deshalb auch Mischformen oder, aber seltener, Übergangsformen im histologischen Charakter. Sie sind namentlich auch zu finden bei der Kombination mit Struma nodosa und bei Strumen mit diffusen Drüsenteilen neben Knoten. Wenn sich so eine Einteilung nach dem klinischen, chemischen und histologischen Verhalten, vor dem eigentlichen Ausbruch der Basedow'schen Krankheit machen läßt, so würden wir ohne weiteres auch einen Unterschied im Auftreten und im Verlauf der Krankheit erwarten (hierüber siehe den klinischen Teil) sowie auch in der Wirkung der Therapie.

#### Veränderung der Basedow-Drüsen durch die Therapie.

Bei den außerordentlichen Schwankungen, die die Basedow-Krankheit auch ohne eigentliche Therapie aufweist, ist eine diesbezügliche histologische Beurteilung sehr schwer. Nur die Fälle, wo während der klinischen Beobachtung die stete Progression oder aber bedeutende Besserung eingetreten ist, können hier verwendet werden. Aber der Vergleich wäre noch ein sehr mangelhafter, denn wir haben fast in jeder histologisch unterschiedenen Gruppe Krankheitsfälle von verschiedenem Grade und namentlich auch klinisch gebesserte Fälle. Es ist deshalb wohl besser, hier nur diejenigen Fälle herbeizuziehen, bei denen durch eine bestimmte Therapie ein klinisch beobachteter Erfolg oder Mißerfolg erzielt worden ist, zugleich unter Kontrolle der klinischen Veränderung der Schilddrüse.

Was die Einwirkung von Jodpräparaten anbelangt, so erklären sich aus dem oben Gesagten die vorhandenen Unterschiede und ist auch die Bedeutung derselben vor und für die Entstehung der Krankheit erklärt. Von der übrigen Therapie wollen wir hier nur die Schilddrüsenoperationen berücksichtigen, insofern wir histologische Untersuchungen dafür verwerten können:

#### 1. Veränderung der Basedow-Drüsen nach Arterienligatur.

1. haben wir die uns ziemlich zahlreich zur Verfügung stehenden Präparate von Basedow-Schilddrüsen zu besprechen, wo kürzere oder längere Zeit vorher Ligaturen von Arterien gemacht worden sind. Es handelt sich fast ausnahmslos um Drüsenhälften oder Drüsenstücke, bei vorgehender Ligatur der Arteria thyroidea superior. Es fällt hier vor allem auf die geringe Veränderung, die in der Mehrzahl der Fälle, besonders wenn die Ligatur einige Zeit zurückliegt, gefunden wird. Das Gewöhnliche ist, daß schon makroskopisch die Farbe des Oberhorns etwas dunkler ist als diejenige des Unterhorns, die Konsistenz etwas weicher, etwas reichlicher und dabei weniger dünnflüssiges Sekret abzustreifen ist. Histologisch ist nur der Unterschied zu finden, daß in den Bläschen des Oberhorns etwas mehr eosin färbbarer Bläscheninhalt zu finden ist und dementsprechend die Zellen etwas niedriger, weniger mehrschichtiges Epithel und namentlich auch weniger desquamierte Zellen. Jedoch ist die entsprechende Veränderung des

Epithels keineswegs immer vorhanden, wie wir dies schon oben dargetan haben, und verhält sich hier klinisch die Sache ebenso, wie wir sie oben auseinandersetzen, die entsprechend dem färbaren Bläscheninhalt eintretenden Zellveränderungen gehen proportional der Besserung der Krankheit. Ganz speziell müssen wir hier anführen, daß hierbei gar keine Jodzufuhr stattgefunden hat.

Im ganzen selten und in geringer Ausdehnung finden wir nach Ligatur der Arteria thyroidea superior, namentlich entlang dem inneren oberen Rande der Drüsenhälfte bis zum Isthmus, etwas vermehrtes, aber nicht einmal sehr kernreiches, intra- und interlobuläres Bindegewebe. Dies war namentlich der Fall bei den Fällen mit unregelmäßiger Zellwucherung und Desquamation und ist aber jedenfalls selten (da sie keineswegs nur nach Ligatur oder besonders im Bereich des Oberhorns vorkommt) die oben beschriebene Atrophie einzelner Läppchen auf die Ligatur zurückzuführen. In den etwas näher der Ligatur (5 bis 8 Tage nachher) gewonnenen Präparaten fanden wir hie und da multinukleäre Leukozyten, hauptsächlich im Stroma, und auch stärkere perivaskuläre Lymphozyteninfiltration als sonst. In einigen Drüsen, die bald nach der Ligatur untersucht wurden und bei denen eine besonders starke Besserung durch die Ligatur eingetreten war, fanden wir stärkere Degenerationserscheinungen am mehrschichtigen und namentlich desquamierten Epithel, als sonst dem Fall entsprach. Nur in einem Falle fanden wir 5 Tage nach der Ligatur im Bereich der Verästelung des medianen Astes der Arteria thyroidea superior, die ligiert worden war, in einzelnen Läppchen Nekrosen. Daß die Ligaturen von einer Arterie keine weitgehenden Strukturveränderungen nach sich ziehen, ist bei den ausgedehnten Anastomosen der Arterien der Thyroidea (Landstrom) nichts Erstaunliches. Um so mehr ist hier hervorzuheben, daß, wenn die Ligatur eine Besserung der Krankheitssymptome zur Folge hat, wir diese anatomisch nachweisen können durch Eindickung des Bläscheninhalts und Zurückgehen der Zellvergrößerung und -vermehrung. Eine Vermehrung oder auch nur eine besondere reichliche Zahl von Lymphozytenherden oder Lymphfollikeln im Verbreitungsbezirk ligierter Arterien haben wir nicht gefunden.

## 2. Histologische Untersuchungen von Schilddrüsenstücken verschiedener Perioden der Krankheit, von ein und demselben Individuum.

Es steht uns hier auch nur eine beschränkte Zahl von Präparaten zur Verfügung, da Resektionen der restierenden Drüsenhälfte aus früher publizierten Gründen nur selten gemacht werden. Ferner ist in Betracht zu ziehen, daß nur bei schweren Fällen bzw. bei nicht geheilten oder weiter verschlechterten Fällen eine Resektion der zweiten Schilddrüsenhälfte gemacht wurde.

Im ganzen finden wir keinen großen Unterschied im histologischen Bilde bei den verschiedenen Präparaten eines Individuums. Es stimmt dies mit unserer oben geäußerten Annahme, daß die Reaktion der Thyroideazelle auf die Base-

d o w - Schädigung auch von individuellen Verhältnissen abhängig ist. Wir haben nie etwa den einen Lappen im Sinne der einen histologischen Gruppe und den zweiten im Sinne einer andern verändert gefunden. Im übrigen war die Veränderung proportional der Einwirkung der ersten Operation auf die Krankheitssymptome. Sie bestand fast lediglich in einer Zunahme des Bläscheninhalts, Zunahme seiner Färbbarkeit und seiner Konsistenz. Seltener war die betreffende Zellveränderung hierbei eine geringe. Entsprechend war klinisch eine wesentliche Abnahme in der Größe der Drüse nicht zu konstatieren oder hatte nach Verkleinerung wieder eine Vergrößerung stattgehabt. Diese Veränderungen fanden sich bei Kranken, bei denen keine weitere therapeutische Beeinflussung der Schilddrüse stattgefunden hatte, bei denen kein Jod vor den Operationen eingewirkt hatte.

Wir haben oben die Fälle besprochen, wo unsere histologischen Befunde durch vorherige Jodverabfolgung beeinflußt waren, und die Art dieser Veränderung erklärt. So fanden wir einmal bei Jodverabfolgung unmittelbar vor der ersten Exstirpation und nicht vor der zweiten im ersten Präparat mehr eosingefärbten Bläscheninhalt als beim zweiten, jedoch keinen merklichen Unterschied in den Zellen. Also einigermaßen das Umgekehrte des gewöhnlichen Befundes. In einem zweiten Falle war vor der ersten Exstirpation kein Jod gegeben, wohl aber unmittelbar vor der zweiten. Hier fanden wir, wie oben angegeben, neben dem veränderten Befund am Bläscheninhalt einen deutlichen Unterschied im Verhalten der Zellen, so daß wir Bilder wie bei diffuser Kolloidstruma im zweiten Präparate feststellen konnten. Dies zeigt vor allem, wie vorsichtig wir in der Beurteilung der histologischen Bilder sein müssen. Vergleichen wir dies mit dem, was wir von experimentellen Veränderungen der Schilddrüse wissen, so scheint hier eine gleiche Beeinflussung des histologischen Bildes wie bei normalen und hyperplastischen Tier-schilddrüsen stattzuhaben. Wir sagen hier ausdrücklich, es s c h e i n t dies der Fall zu sein, da gemäß den oben gegebenen Befunden diese Beeinflussung eine sehr verschiedene ist. Wir haben oben dargetan, daß bei Besserung der B a s e d o w - Symptome eine Vermehrung des färbbaren Bläscheninhalts und eine Konsistenzvermehrung desselben stattfindet, zugleich mit einer Vermehrung des Jodgehalts, daß bei Verschlimmerung der B a s e d o w - Symptome diese Zunahme der Färbbarkeit und der Konsistenz des Sekretes nicht so zu konstatieren sei und daß dabei der Jodgehalt nur kurze Zeit nach der Medikation ein vermehrter sei. Unsere Untersuchungen beziehen sich fast ausnahmslos auf Einwirkungen kleiner Jodquantitäten. Größere Quantitäten wirken ja, wie jetzt fast allgemein anerkannt ist, stets schädlich. Wir haben seinerzeit darauf aufmerksam gemacht, daß kleine bzw. minimale Dosen Jod, innerlich verabfolgt, gut wirken können, was seither auch in praxi bestätigt worden ist und namentlich in den Vereinigten Staaten, wo wir dies seinerzeit mitgeteilt hatten, neuerdings betont worden ist. Jedoch ist dies keineswegs immer der Fall, die Erfahrungen, die, wie eben angeführt, im histologischen Befund ihre Erklärung finden, gehen dahin, daß Jod nur dann gut wirkt, wenn durch Ruhe, passende Ernährung usw. schädliche Einflüsse vermieden werden, daß es aber dann schlecht wirkt, wenn es in einem Erregungs-

zustand oder bei Anstrengung gegeben wird bzw. ohne andere Behandlung. Noch wichtiger erscheint uns aber, daß auch kleine Dosen Jod, wenn sie längere Zeit gegeben werden, schlecht wirken, und daß wir verschiedentlich nach einer kurzen Jodbehandlung, während der eine deutliche Besserung zu konstatieren war, eine bedeutende Verschlimmerung ohne ersichtliche andere Ursache eintreten sahen. Dies entspricht aber unseren histologischen und chemischen Befunden, indem auch eine kurze Speicherung von Jod, das durch die *Basal*-Drüse lebhaft in großer Quantität aufgenommen wird, bei wieder vermehrter Resorption im gegenteiligen Sinne wirkt. Es kommt eben bei der Besserung nicht darauf an, daß Jod in die Drüse aufgenommen wird, denn das ist ja immer der Fall, sondern daß es zurückgehalten, gespeichert wird, wobei noch chemische Umsetzungen stattfinden. Schließlich haben wir hier zum Vergleich diejenigen Präparate von Kranken herbeizuziehen, die vor der Operation lange und mit viel Jod behandelt worden sind. Da wäre nun die erste Frage die, können wir diese Fälle zusammengruppieren, und ist vielleicht unsere Gruppeneinteilung hierdurch überhaupt gegeben angesichts der genannten Beeinflussung des histologischen Bildes durch die Jodverabfolgung? So einfach liegt jedoch die Sache nicht. Wir haben in allen Gruppen Fälle, die vor der Operation kürzere oder längere Zeit mit größeren Dosen Jod behandelt waren. Wenn wir auch bei Jodbehandlung gerade vor dem Erhalten des Präparates eine Beeinflussung des histologischen Bildes mit Sicherheit erwarten können, so ist dies bei längerer, weiter zurückliegender Behandlung keineswegs der Fall. Wenn wir auch im allgemeinen nach früherer intensiver Jodbehandlung mehr Präparate mit färbbarem reichlicherem Bläscheninhalt finden, so betrifft dies die Fälle, bei denen wir Anhaltspunkte haben für die Annahme, daß früher diffuse kolloide Hyperplasien oder Knotenstruma vorhanden waren. Daneben haben wir ausnahmsweise aber Fälle, die lange mit Jod behandelt waren, sozusagen ohne gefärbten Bläscheninhalt gefunden. (Gar keinen gefärbten Bläscheninhalt haben wir ja, wie oben angegeben, in keinem einzigen Falle gefunden.) Die Fälle, die wir als reine *Basal*-Fälle bezeichnen können, sind gerade Fälle von Knotenstruma oder sicherer vorgehender diffus kolloider Struma. Aber gerade diese verhalten sich im genau betrachteten histologischen Bilde ganz anders als die experimentell durch Jodgebrauch von *des Ligneris* zuerst erhaltenen Bilder. Wir finden hier ohne Ausnahme Zeichen vermehrter Resorption, während dort das Gegenteil der Fall ist. Das Verhalten ist ja schon makroskopisch, wie *des Ligneris* mit Recht hervorhebt, ein ganz verschiedenes. Während die experimentell mit Jod behandelte Drüse an Volum nicht zunimmt, die kolossale Vermehrung und Eindickung des Bläscheninhalts also auf Kosten von Epithel und Blutgehalt geht, ist beim *Basal* eine Vergrößerung der Drüse mit starker Blutfüllung und Zellvergrößerung, neben der relativen Vermehrung des Bläscheninhalts, vorhanden. Besonders zu bemerken ist aber, wie wir dies in der ganzen Arbeit stets betont haben, daß der Bläscheninhalt nicht eingedickt, sondern relativ dünnflüssig ist, wenn auch vermehrt gegenüber der Norm.

### 3. Histologische Untersuchungen von Schild- drüsen geheilter Basedow-Kranker.

Wir haben unsere Befunde oben in der Gruppe VI beschrieben und besprochen; wie dort ersichtlich, steht uns nur ein Präparat zur Verfügung, eines durch einseitige Strumaexzision vollkommen geheilten Basedow.

Das Präparat der rechtsseitigen, während des ausgesprochenen Basedow exzidierten Drüsenhälfte haben wir nicht selbst untersucht, da es vor die Zeit unserer Arbeit fällt, jedoch entspricht der Bericht des Pathologischen Instituts in Bern ganz dem Befunde der Präparate der Gruppe III c.

Das zweite Präparat stammt vom Isthmus und der andern Seite der Drüse, das entfernt wurde aus ästhetischer Gründen, weil stark prominent, infolge der bekannten Verschiebung nach einseitiger Exzision. Die Schnitte von diesem Präparate zeigen das gewöhnliche Bild einer diffusen Kolloidstruma in allen ihren Elementen. Eine Anzahl Läppchen mit vergrößerten Bläschen mit stark eosin gefärbtem dickflüssigen Follikelinhalt, die Bläschen ganz ausfüllend mit der gewöhnlichen, durch die Fixierungsmittel hervorgerufenen Retraktion. Das Epithel durchweg niedrig kubisch oder abgeplattet. Daneben Läppchen mit mittelgroßen Bläschen mit regelmäßig kubischem Epithel und gleichem Bläscheninhalt, nur mit etwas mehr Retraktionserscheinungen als in den großen Bläschen. Im ferneren das Stroma nicht vermehrt. Die Gefäße ohne Besonderheiten, in den Gefäßen hie und da hyaliner Inhalt. Nirgends Desquamation, nirgends Lymphozytenherde.

Daneben haben wir die in Gruppe VI beschriebenen Fälle zu besprechen, die von sozusagen geheilten Kranken herrühren. Verglichen mit dem ganz geheilten Falle, sehen wir, daß bei ihnen, wenn auch nur stellenweise, so doch ohne Ausnahme noch deutliche Zeichen von Zellvergrößerung und -vermehrung und von stärkerer Verflüssigung des Bläscheninhalts vorhanden waren. Ferner fanden wir hier ohne Ausnahme, aber allerdings in verschiedener Zahl, Lymphozytenherde und schöne Lymphfollikel mit Keimzentren. Auffällig war uns hier, wie oben beschrieben, das Vorhandensein von atrophischen Läppchen bei mehreren dieser Drüsen. Wir haben das Bild und die Bedeutung derselben schon oben besprochen und machen nur hier wiederum darauf aufmerksam, daß eine solche Atrophie als eine natürliche Funktionsausschaltung von Drüsengewebe, denselben günstigen Einfluß hat, wie die operative Reduktion des funktionierenden Gewebes. Ob auch hier akute Infektionen, wie wir sie oben für die Atrophien der Gruppe II zum Teil verantwortlich machen konnten, für die Atrophie mitspielen, ist nur in einem Falle, wahrscheinlich, für die übrigen nicht festzustellen.

Neben diesen Strumen finden sich unter den fast geheilten Fällen noch mehrere große diffuse Kolloidstrumen, bei denen, im Gegensatz zu der eben beschriebenen, die von einer vollständig geheilten Patientin stammt, sich in der Mehrzahl der Bläschen niedrig- bis hochzylindrisches Epithel findet. Hingegen sind alle Bläschen mit stark eosinfärbbarem Inhalt prall gefüllt, mit sehr wenig Resorptionserscheinungen in der Peripherie. Dann fanden wir in diesen Präparaten eine große

Anzahl von falschen Papillen, d. h. Resten von zerrissenen Septen, in den größeren Bläschen. Hier sind die Zellen, wie bei der gewöhnlichen Struma diffusa colloides, niedrig. Auffällig war bei diesen Strumen die dunklere Farbe der Schnittfläche, die stärkere Transparenz, die Prominenz einzelner Bläschen und namentlich die Konsistenz bzw. Klebrigkeit des reichlichen Sekretes. Alles Befunde, die wir bei ausgesprochenem Basedow nicht haben. Das Gewicht dieser Drüsen war höher als das gleich großer Drüsen bei ausgesprochener Erkrankung. Desquamation war hier nirgends vorhanden. Einige nicht sehr zahlreiche, aber gut ausgebildete Lymphfollikel aber ohne Keimzentren.

Wenn wir diese Befunde mit denjenigen bei ausgesprochenen Basedow-Fällen vergleichen, so müssen wir zunächst sagen:

daß es nicht nur auf das Vorhandensein der beschriebenen histologischen Veränderungen, sondern auf das quantitative Verhalten derselben ankommt.

Bei vollständiger Heilung können wir wohl annehmen, daß die Drüse die vor der Basedow-Erkrankung vorhandene Beschaffenheit wieder angenommen hat, und sehen in den vorliegenden Präparaten einen weiteren Beweis für unsere oben gemachte Angabe, daß die Schilddrüse vor der Erkrankung mindestens sehr häufig nicht normal ist.

Wir sehen ferner aus diesen Präparaten, daß wir den Gesamtbefund zur Beurteilung herbeiziehen müssen und nicht die Veränderung einer histologischen Einheit als spezifisch ansehen dürfen.

Dieser Fehler erklärt unsere und anderer Autoren frühere Angaben, daß ein übereinstimmender charakteristischer histologischer Befund bei Basedow nicht vorhanden sei. Jedoch geht aus dieser gerade aus dem Grunde so voluminösen Arbeit hervor, daß wir uns nicht etwa zu der Annahme so vieler Autoren bekehren, welche in der Zellhypertrophie das Charakteristische und in der diffusen parenchymatösen Struma das Paradigma des Basedow sehen. Wir haben durch unsere zahlreichen alle Grade, Stadien, Alter und Provenienz der Erkrankung umfassenden Präparate und die entsprechenden chemischen Untersuchungen bewiesen, daß die wichtigste Veränderung in der Schilddrüse bei Basedow diejenige des Bläscheninhalts ist, mit der die Zellveränderung Hand in Hand einhergeht.

#### Grad der Krankheit.

Derselbe ist aus der histologischen Untersuchung schwer zu bestimmen, da so viele Faktoren in Betracht kommen. Wir können sagen, daß, falls bei ausgedehnter Untersuchung eine wesentliche Zellvergrößerung und Zellwucherung nicht gefunden wird, wir es höchstens mit einem sehr kurzdauernden oder keinem ausgesprochenen Falle von Basedow zu tun haben. Auf der andern Seite ist eine Veränderung des Bläscheninhalts und proportionale Zellveränderung ceteris paribus stets vorhanden, auch dann, wenn klinisch nur Basedow-Symptome, also keine ausgesprochene Krankheit vorhanden ist.

In sonst makroskopisch und mikroskopisch gleichen Drüsen deutet das Vorhandensein von weniger färbbarem Bläscheninhalt auf längere Dauer oder stärkeren Grad der Krankheit hin. Gut färbbarer Inhalt in kleineren Bläschen, bei sonst gleichen Veränderungen, deutet auf kürzere Dauer der Krankheit hin.

Ein weiterer Befund, der für den Grad der Erkrankung von Bedeutung ist, ist das Verhalten der gewucherten Zellen. Bei den Fällen der Gruppe I, bei denen die Zellvergrößerung und Wucherung eine regelmäßige ist, kommen sozusagen keine regressiven Erscheinungen vor, mit Ausnahme der kleinen atrophischen wandständigen Zellen zwischen den Zylinderzellen. Hier ist ein Rückschluß auf den Grad der Krankheit, wie aus dem klinischen Teile mit Sicherheit hervorgeht, nur aus dem Grade der Vaskularisation und dem Verhalten des Bläscheninhalts zu schließen.

Einen sehr wichtigen Befund, der gestattet, auf die Art des Verlaufs der Krankheit Rückschlüsse zu machen, haben wir dagegen bei den Fällen mit unregelmäßiger Zellwucherung und Desquamation gefunden. Es handelt sich um die von uns als atrophisch bezeichneten Veränderungen. Man findet einmal um eine Anzahl von ziemlich stark verkleinerten Läppchen verbreitetes Stroma. In diesen Läppchen ist die Bläschenzeichnung mehr oder weniger deutlich, die Zellen durchschnittlich von mittlerer Größe oder kleiner, seltener etwas größere Zellen. Die Kerne aber fast alle klein, ganz dunkel gefärbt, meist jedoch scharfe Zellgrenzen und sehr selten freie Kerne, sozusagen niemals Kernbröckel. Hier findet man wenige Gefäße. Daneben findet man auch Läppchen, wo nur noch ganz wenige Bläschen als solche erkennbar sind, sonst nur unregelmäßige Haufen von Zellen, die in der Mehrzahl Lymphozyten sind. Dann findet man in der Nachbarschaft dieser atrophischen Läppchen die oben beschriebenen Haufen, die nur aus Lymphozyten bestehen, und dann auch Lymphozytenhaufen, die wir nach ihrem ganzen histologischen Verhalten als Lymphfollikel mit Keimzentren ansehen. Diese atrophischen Läppchen hat schon A s k a n a z y beschrieben und von hypertrophischer Zirrhose gesprochen. Die Lymphozytenherde kommen nun, wie wir sahen, in der Mehrzahl der Strumen bei B a s e d o w vor und sind keineswegs an das Vorhandensein solcher atrophischer Läppchen gebunden. Eine Einwanderung von Lymphozyten in die Drüsenbläschen von den Lymphozytenherden aus haben wir nur in Ausnahmefällen gefunden, wenn auch gelapptkernige Leukozyten vorhanden waren. Eine entzündliche Veränderung liegt also histologisch hier nicht vor. Nun finden wir aber weiter außer in diesen atrophischen Läppchen und Lymphozytenherden die gleich aussehenden Kerne auch in einem kleineren oder größeren Teile der Zellen der gut erhaltenen Bläschen, und hier auch, wenn auch seltener, in den wandständigen Zellen und nicht nur in denjenigen der inneren Schichten oder in den desquamierten Zellen. Dies könnte nun zunächst bei oberflächlicher Betrachtung das Bild einer Entzündung vortäuschen, wie S u d e c k noch letzthin schreibt: „Die Struma erscheint ganz von Lymphzellen durchsetzt.“ Wir glaubten im Anfang auch, es mit eingewanderten Lymphozyten zu tun zu haben. Es hat sich jedoch gezeigt, daß dies falsch ist und, wie wir durch unsere

zahlreichen Präparate bewiesen haben, es sich um neugebildete, zum Teil desquamierete Epithelzellen handelt, deren Kerne genau wie Lymphozytenkerne aussehen; man sieht jedoch stets einen gut erhaltenen Zelleib um den Kern herum, der oft von etwas verschiedener Form ist, und man findet, wie schon gesagt, hie und da, aber ganz selten, auch freie solche Kerne. Es hat sich nun gezeigt, daß die Anzahl dieser kleinen Zellen mit Kernen in den verschiedenen Präparaten eine sehr wechselnde ist, daß die kleinen Kerne im ganzen da am zahlreichsten sind, wo relativ wenige größere Zellen sich finden und wenige oder gar keine Zylinderzellen, und daß die Zahl der kleinen Kerne mit der Dauer der Krankheit zuzunehmen scheint. Jedoch haben wir oben speziell erwähnt, daß wir im ganzen wenige Übergangsformen finden und daneben stets eine größere oder kleinere Zahl Zellen mit kleinem und Zellen mit größerem Kern. Der Übergang macht sich also nicht konstant und stetig progredient, sondern offenbar schubweise. Schließlich hat es sich gezeigt, daß, selbstverständlich *ceteris paribus*, die Fälle klinisch eher leichter oder gebessert erscheinen, bei denen sich viele kleine Kerne finden. Dasselbe ist der Fall mit der Quantität der atrophischen Läppchen und der Lymphozytenherde bzw. Lymphfollikel. Auf die detaillierten klinischen Unterschiede können wir hier nicht eingehen.

Es ergibt sich also für uns der Schluß, daß diese Zellen mit den kleinen Kernen, wie oben gesagt, offenbar ihre Funktion allmählich einbüßen, inaktiv werden bzw. sich erschöpfen.

Wie wichtig dies für die Erklärung der Vorgänge in der *Baselow*-Drüse ist und wie wichtig für den Verlauf der Krankheit, liegt auf der Hand.

#### V e r l a u f d e r K r a n k h e i t .

Hierüber möchten wir noch ein Wort in speziellem Kapitel sprechen, da sich aus unseren histologischen Untersuchungen manches ergeben hat. Dieser Verlauf ist schon gemäß den histologischen Befunden ein sehr verschiedener. Es ist einer andern Arbeit vorbehalten unter Berücksichtigung des Klinischen, diesen Verlauf genauer zu skizzieren. Wir müssen hier vor allem hervorheben, daß wir bei denjenigen histologischen Formen, die weitaus das Hauptkontingent der Fälle ausmachen, eine Rückbildung insofern möglich gefunden haben, daß eine Regression der Epithelzellen stattfinden kann, eine Regression im Sinne einer einfachen Atrophie, bei der es zu einer Verkleinerung der Drüse kommt und nur langsam und gar nicht immer zu einer bindegewebigen Umwandlung. Ganz besonders möchten wir hier hervorheben den histologischen Befund, daß bei nicht atrophierten, in den Bläscheninhalt desquamierten Zellen stets ein schöner aufgehellter Hof im noch gefärbten kompakteren Bläscheninhalt sich findet, zum Beweise des lebhaften Stoffwechsels zwischen Zell- und Bläscheninhalt. Etwas Ähnliches ist bei atrophierten desquamierten Zellen nicht vorhanden.

Eine ganz andere Frage ist es nun allerdings, ob diese Atrophie als Heilungsvorgang zu bezeichnen ist. Wir möchten dies verneinen. Es ist eine Regression, die selbstverständlich durch Reduktion des sezernierenden Parenchyms zu Besse-

rung führen kann, jedoch haben wir durch die durch Ligatur gebesserten Fälle und die Befunde sozusagen geheilter Fälle dargetan, daß die eigentliche Heilung auf einer Restitutio ad oder procul integrum beruht.

2. Bei der histologischen Gruppe I haben wir eine solche Atrophie nicht gefunden, da die Zellen in situ bleiben, abgesehen von den relativ seltenen atrophischen Zellen zwischen den andern in situ. Eine Veränderung haben wir nur insofern gefunden, als die Zellen, ohne sich zu verkleinern, homogen blaß gefärbtes Protoplasma bekommen und namentlich die Kerne groß, hell, ganz chromatinarm werden. Es ist hervorzuheben, daß dies fast nur in kleineren Bläschen vorkommt. Wir halten dies auch für einen regressiven Prozeß oder wenigstens einen Inaktivitätszustand. Es mag darauf beruhen, daß die Restitutio ad integrum bei den Fällen mit starker Zellvergrößerung (hierher gehören auch die Fälle der Gruppen III a und b) seltener ist bzw. in länger dauernden Fällen nicht leicht eintritt.

3. Eine weitere besondere Art des Verlaufs haben wir histologisch festgestellt, sie betrifft die Basedow-Strumen der Gruppen I c und III c, wo wir Bilder der diffusen Kolloidstruma stets fanden (allerdings ist zu bemerken, daß ein solches Verhalten in den Gruppen I und III a und b bei langdauernden starken Fällen histologisch nicht sicher festzustellen ist). Hier kann, wie wir gesehen haben, eine Besserung bzw. Heilung der Basedow-Symptome unter Ausbildung einer Struma colloides diffusa gewöhnlicher Art histologisch stattfinden. Wir haben dies als Rückkehr zum Status der Schilddrüse Ante-Basedow bezeichnet. Diese ist selbstverständlich von der eben genannten Atrophie sehr verschieden.

4. In der histologisch unterschiedenen Gruppe II (und auch, allerdings viel schwerer, in Gruppe VII) kommt die unter 1 genannte Atrophie auch vor, ja wir haben sie gerade dort relativ häufig gefunden.

Daß aber etwa die eben beschriebenen Vorgänge als ganz gewöhnliche oder notwendige Folgen oder Ausgänge lange dauernder Krankheit aufzufassen wären, dafür haben wir keine Anhaltspunkte. Wir haben im Gegenteil den Eindruck, daß es hierfür besonderer Umstände bedarf, und haben schon oben diesbezüglich das Überstehen von Infektionen angeführt.

Diese histologischen Befunde (Atrophie und auch Übergang in gewöhnliche Kolloidstruma) der Krankheit haben für uns klinisch eine andere, viel wichtigere Bedeutung, weil sie uns Aufschluß geben über die Beziehungen der Basedowschen Krankheit zum Hypothyreoidismus und namentlich die Möglichkeit, aber nicht etwa die Notwendigkeit des Übergangs des einen ins andere und das Bestehen von Symptomen von Hypothyreoidismus neben solchen von Hyperthyreoidismus. Wir werden, abgetrennt von dieser Arbeit, einschlägige Fälle publizieren, mit histologischen Befunden, die unsere Ansicht beweisen.

Unter den in dieser Arbeit beschriebenen Präparaten sind solche von sehr lange dauernder Erkrankung, die keine Spuratrophischer Erscheinungen zeigen, es sind aber auch Präparate, wo bei kurzer Dauer der

Krankheit sich solche ziemlich reichlich zeigen. Zu bemerken ist der relativ häufige Befund atrophischer Lläppchen, bei rezidivierenden bzw. intermittierenden Fällen.

#### Abnorme Einlagerungen in der Schilddrüse bei Basedow.

Im Anschluß an die Besprechung des lymphadenoiden Gewebes in der Schilddrüse bei Basedow müssen wir noch anderer Befunde Erwähnung tun, die wohl auch als Einlagerung fremden Gewebes aufzufassen sind. Es gehören hierzu zunächst die von uns in mehreren Fällen gefundenen kleineren und größeren Zellgruppen, die ganz von den übrigen Zellen sich differenzieren und im Schnitt sofort durch ihre intensiv rote Färbung mit Eosin auffallen. Es sind verschieden große, aber meist sehr große kubische und polyedrische, auch rechteckige Zellen mit bläschenförmigem runden oder ovalen mittelgroßen, aber meist großen oder sehr großen Kernen; sie finden sich meist in Strängen oder Gruppen, die sich verzweigen, oder aber seltener zu Bläschen angeordnet. Nur selten enthalten diese Bläschen einen Inhalt, der wie der Bläscheninhalt der gewöhnlichen Bläschen färbbar ist. Gewöhnlich ist kein färbbarer Inhalt vorhanden. Das Protoplasma der Zellen ist fein bis etwas gröber gekörnt, die Körnelung gleichmäßig, die ganze Zelle einnehmend. Die Kerne nicht immer zentral, sondern verschieden gestellt. Die meisten oval, mit schöner, zarter Kernmembran, hellem Körper mit einem bis drei meist zentral gelegenen runden Kernkörperchen, sie enthalten sehr wenig Chromatin. Selten in den etwas kleineren Kernen etwas mehr Chromatin.

Diese Zellherde finden sich in den betreffenden Präparaten sehr verschieden zahlreich und sehr verschieden groß; nie nehmen sie ein ganzes Lläppchen ein, meistens finden sich nur einige Zellstränge oder Zellgruppen im Anschluß an das interlobuläre Bindegewebe. In ihrer Nachbarschaft findet man häufig, aber nicht immer, Lymphozytenansammlungen.

Wir haben diese Zellgruppen in gewöhnlichen Strumen und Schilddrüsen nicht gefunden, jedoch keine größere Anzahl von Präparaten speziell daraufhin untersucht. Wir können uns deshalb darüber nicht weiter aussprechen und behalten dies einer speziellen Beschreibung vor. Am meisten Ähnlichkeit haben die Zellen mit denen im vorderen Lappen der Hypophysis cerebri. Bei Askanaazy fanden wir ähnliche, aber nicht genau beschriebene Zellen, angeführt in Basedow-Drüsen.

Hier ist ferner zu erwähnen, daß Ehrlich und Klose im Schilddrüsengewebe bei Basedow umschriebene Herde gefunden haben, die aus Lymphozyten mit Trabekeln und Hassalschen Körpern bestanden, also Thymuseinschlüsse.

Diese Befunde sind zu vereinzelt, um größere Bedeutung für die Histologie der Basedow-Schilddrüse zu haben, sind aber sehr interessant betreffs besonderer Anlage und Korrelation der verschiedenen Drüsen mit innerer Sekretion.

Tumoren und entzündliche Prozesse in der Schilddrüse  
bei Basedow.

Es wird gewöhnlich behauptet, daß man in der Schilddrüse bei Morbus Basedow i i histologisch alles Mögliche finde und gefunden habe. Dies wurde namentlich benutzt zur Bekämpfung der Auffassung, daß eine charakteristische histologische Veränderung vorliege.

Was zunächst die Entzündung anbetrifft, so glauben wir im Obigen zur Genüge dargetan zu haben, daß es sich bei Basedow nicht um Entzündung handelt. Wir glauben auch ohne weiteres behaupten zu können, daß es nicht richtig ist, die unregelmäßige Zellwucherung und Desquamation sowie die Verflüssigung bzw. den Kolloidschwund als Folge entzündlicher und auch toxischer Reize aufzufassen. Einmal kommt sie in normalen Drüsen vor und zweitens ist sie hier keineswegs häufiger oder ausgedehnter in Präparaten, die von Individuen stammen, die an Infektion oder Intoxikation gestorben sind.

Eine Entzündung erkennen wir nur dann an, wenn im Präparat eine Einwanderung von Leukozyten aus den Gefäßen nachweislich ist. Zur Entzündung gehört auch die zunehmende bindegewebige Organisation. Von einer solchen Einwanderung von Leukozyten haben wir bei Basedow nie etwas gesehen. Ganz ausnahmsweise fanden sich gelapptkernige Leukozyten im Gewebe. Wir nehmen dies nur als Folge des durch die Operation gesetzten Traumas an (leichte traumatische Entzündung). Eine ausgedehnte Einwanderung ins Bläschengewebe war aber auch hier nicht vorhanden, und es fehlte auch das Auftreten von fremden Zellen (Riesenzellen), die de Quervain bei Thyreoiditis beschrieben hat. Dieser Befund, den Farner einmal hatte, steht einzig da. Es fehlte ferner auch die Entwicklung kernreichen Bindegewebes. Wir möchten aber hier, des Mißverständnisses halber, hervorheben, daß, wenn wir auch eine eigentliche Entzündung histologisch in Basedow-Drüsen nicht annehmen können, wir nicht etwa die Beziehung von Entzündungen zur Basedow sehen Krankheit leugnen. Wir haben im Gegenteil oben genügend hervorgehoben, daß fieberhafte infektiöse toxische Einflüsse sowohl in ursächlicher als namentlich exazerbierender, hie und da aber auch günstiger Beziehung zur Basedow sehen Krankheit stehen, daß sie jedoch keine Entzündung in der Schilddrüse hervorrufen, sondern nur die histologischen Basedow-Veränderungen befördern. Hier ist noch speziell zu erwähnen, daß durch entzündlich-toxische Einflüsse, eben auch die in der Schilddrüse vorhandenen lymphadenoiden Herde, die Stätten der Bildung von Lymphozyten, an und für sich beeinflußt werden.

Der Vollständigkeit halber möchten wir noch anführen, daß uns nur mündlich Bericht über einen Fall von Tuberkulose der Schilddrüse bei Basedow gemacht worden ist. Da der Fall nicht publiziert ist, so können wir schwer darüber urteilen, möchten aber darauf aufmerksam machen, wie außerordentlich selten Tuberkulose in der Schilddrüse vorkommt (abgesehen von der Miliartuberkulose) und wie schwer sie dann noch histologisch zu erkennen ist. Wir müßten in einem solchen Falle unbedingt die bakteriologische Diagnose verlangen.

v. W e r d t erwähnt in einer Struma nodosa, die er unter die Rubrik B a s e d o w setzt, Tuberkel. Klinisch ist aber nur Exophthalmus notiert!

Ob es gerechtfertigt ist, die Präparate von B a s e d o w - Strumen, wo eine stärkere Wucherung lymphoiden Gewebes stattfindet, als chronische Entzündung aufzufassen, erscheint uns zum mindesten fraglich. Wir werden, wie schon oben gesagt, diesbezügliche Fälle noch etwas genauer studieren und für sich publizieren, da sie sehr selten sind.

Eine weitere Frage ist die Beziehung von L u e s zu der Schilddrüse bei B a s e d o w. Befunde von sicherer Syphilis der Thyreoidea, kombiniert mit B a s e d o w, liegen nicht vor. Auf der andern Seite ist es außer Zweifel, daß nicht so selten B a s e d o w bei früher Luetischen auftritt. Es ist hier zu erinnern an die Jodbehandlung der Lues. Wir können hier Fälle erwähnen von Jodismus und auch Thyreoidismus durch Jodbehandlung Luetischer, bei denen wir in der nachher untersuchten Schilddrüse nicht die normale Speicherung von Jod fanden. Häufiger noch sind Fälle von B a s e d o w, namentlich jüngerer Individuen, mit Zeichen kongenitaler Lues, oder auch nur das, daß Lues der Eltern anamnestisch angegeben wird.

Maligne Tumoren in der Schilddrüse bei B a s e d o w oder B a s e d o w - Symptome bei malignen Schilddrüsentumoren sind verschiedentlich publiziert worden: Ehrhardt, Cornil, Haemig, Boeckel, Harmer, Tillaux.

Es steht uns nur ein Präparat zur Verfügung von einer Patientin, bei der leichte Symptome von B a s e d o w vorhanden waren und deren nur wenig vergrößerte Schilddrüse klinisch Verdacht auf Malignität erweckte. Es ist zu erwähnen, daß die B a s e d o w - Symptome mit Zunahme der Struma nicht zunehmend waren. Nach der halbseitigen Thyreoidektomie ist die Patientin radikal geheilt und hat die B a s e d o w - Symptome ganz verloren. Es sind jetzt etwas Hypothyreoidismuserscheinungen vorhanden. Die Struma gehört in die Gruppe der Papillome, wie sie von L a n g h a n s und Z ü l l i g in letzter Zeit genau beschrieben sind.

Das Präparat zeigt neben dem Tumorgewebe, d. h. zwischen den als Knoten imponierenden malignen Partien, solche von Schilddrüsengewebe mit Läppchenbau. Die Läppchen klein, das Stroma eher etwas vermehrt. Im Stroma und Läppchengewebe zahlreiche etwas unregelmäßige, aber auch rundliche Herde von Lymphozyten und auch schöne Lymphfollikel mit Keimzentren. Die Läppchen bestehen alle aus kleinen bis mittelgroßen rundlichen und ovalen Bläschen, die von einem regelmäßig einschichtigen Zellbelag von kubischen, nicht besonders großen Zellen ausgekleidet sind. Das Protoplasma gut eosingefärbt, schön transparent, die Kerne zentral, mittelgroß, bläschenförmig, mäßig chromatinhaltig. Alle Bläschen mit ziemlich kompaktem, gut gefärbtem Inhalt ausgefüllt, der an der Peripherie kleine Vakuolen zeigt. Als Zeichen der Malignität findet man hier im interlobulären Stroma der an die Knoten anstoßenden Läppchen, sowie in der dünnen bindegewebigen Kapsel, die die Knoten umgibt, Spalten, die von unregelmäßigem

Zylinderepithel bekleidet sind. Die Zellen entsprechen den Zellen in den Papillomknoten. Diese haben einen Durchmesser von  $\frac{1}{2}$  bis 3 cm. Sie bestehen aus einem unregelmäßigen bindegewebigen Netz, dessen Maschen ganz mit unregelmäßig verzweigten schlanken Papillen ausgefüllt sind. In allen Papillen eine gefäßführende Achse mit wenig Bindegewebe. Das Epithel überall hochzylindrisch, etwas wechselnd in der Breite. Nirgends Keulenform der Zellen. Die Zellgrenzen nicht immer deutlich. Das Protoplasma ziemlich stark gefärbt, aber trüb. Die Kerne ziemlich groß, 7 bis 8  $\mu$ , längsoval bläschenförmig, mit wenig Chromatinfäden und deutlich sichtbaren Kernkörperchen. Die Kerne sind meist basal in den Zellen gelegen. Neben diesen größeren und kleineren, eigentlich zystischen Hohlräumen, die ein Gitterwerk aus Papillen bestehend darstellen, finden sich noch Partien mit kleineren bis größeren Drüsenbläschen, die durch schmalere und breitere bindegewebige Septa getrennt sind. Diese Bläschen enthalten zum Teil zentral gefärbten Bläscheninhalt mit starker Randvakuolisierung. Das Epithel ist meist zylindrisch, aber nicht sehr hoch, hie und da noch kubisch. Hier sind beginnende Papillen vorhanden, wie wir sie aus der Gruppe I unserer B a s e d o w - Fälle kennen. Das Protoplasma der Zellen ist hier allermeist noch transparent, gegen das Bläschenlumen zu aufgehellt. Nur in den Bläschen, wo kein färbbarer Inhalt sich findet, finden sich auch Zellen mit stark gefärbtem trübem Protoplasma. Die Kerne dieser Zellen unterscheiden sich von denen der papillomatösen Räume dadurch, daß sie etwas kleiner sind und chromatinreicher. Sie entsprechen den Kernen der B a s e d o w - Drüsen Gruppe I. Eigentliche Übergangsbilder von diesen Drüsenbläschen in die papillomatösen Hohlräume sind jedoch nicht vorhanden. Makroskopisch ist bei diesem Präparat hervorzuheben, daß die Farbe des Durchschnitts derjenigen der B a s e d o w - Drüsen der Gruppe I a entspricht, nur daß die Transparenz hier eine geringe ist. Ferner läßt sich hier sehr wenig Saft abstreifen, und dieser Saft ist etwas trübe.

Wenn wir an Hand dieses einen Präparates die Frage des Zusammenhangs der Malignität und des B a s e d o w besprechen wollen, so finden wir hier nur in den zuletzt beschriebenen Partien, in den noch erhaltenen Drüsenbläschen, neben den malignen Partien die Veränderungen, die für B a s e d o w charakteristisch sind, d. h. gleichzeitige Veränderung von Bläscheninhalt und Epithel. Wir können hier sogar sehr schön den Unterschied zwischen den noch funktionierenden Zellen und den malignen sehen und können auch das Verhalten des Bläscheninhalts in beiden Fällen sehr schön beurteilen. Wir müssen für diesen Fall sagen, daß er den Präparaten der Gruppe VIII entspricht, in denen wir im diffusen Anteil des Präparates keine charakteristischen Veränderungen finden, wohl aber in den Partien ohne Läppchenbau. Und hier müßten wir annehmen, daß, um uns kurz auszudrücken, die basedowkranken Partien maligne entartet sind. Wir würden dann annehmen, daß der Reiz, den die B a s e d o w - Noxe auf die Schilddrüse ausübt, die maligne Entartung unterstützt. Jedenfalls spricht das relativ häufige Vorkommen von Papillomen mit B a s e d o w - Symptomen in diesem Sinne. Aber noch mehr, der Befund von sehr vielem lymphadenoiden Gewebe in den

diffusen Partien um das Papillom herum entspricht ganz dem, was wir in Gruppe VIII unserer Basedow-Drüsen beschrieben haben. Wir führen ferner an, daß L a n g h a n s in drei von fünf Papillomen diesen selben Befund von reichlichem lymphoiden Gewebe im diffusen Gewebe um die malignen Partien herum erhoben hat. L a n g h a n s bringt dies in Beziehung zur Genese der Papillome, und es ist uns dies um so interessanter, als auch wir uns oben gefragt haben, ob nicht die Blutveränderung der Status lymphaticus und thymicus und das lymphadenoide Gewebe in der Schilddrüse als Disposition für Basedow anzusehen seien. Vergleiche auch die Arbeiten von E p p i n g e r, H e s s, K o s t l i v y, C a p e l l e und B a y e r. Wir müßten dann entschieden eine Beziehung des lymphadenoiden Gewebes zur Zellwucherung in der Schilddrüse annehmen. Nicht etwa zur malignen Entartung des Gewebes, denn wir finden sie in andern malignen Strumen selten.

Auch kombiniert mit Basedow sind andere maligne Tumoren aus der epithelialen und Bindegewebsreihe beschrieben worden. In welcher Beziehung histologisch die malignen Veränderungen zu den Basedow-Veränderungen sich fanden, ist nicht untersucht worden. Hierzu müßten auch genaue Krankengeschichten betreffs Entstehung von Basedow und Struma maligna gegeben werden. An eine Basedowifikation maligner Anteile der Schilddrüse glauben wir nicht. Hingegen ist gewiß relativ häufig ein Jod-Basedow, durch starke Jodbehandlung beginnender maligner Strumen, zu beobachten. Hier haben wir es wohl immer mit vorher vorhandenen Kolloidstrumen zu tun.

### S c h l u ß f o l g e r u n g e n .

Die genaue histologische Untersuchung der Schilddrüse bei Basedow-scher Krankheit ergibt ohne Ausnahme und dem klinischen Bilde entsprechend Veränderungen gegenüber der normalen Drüse und auch gegenüber der gewöhnlichen Struma.

Zur richtigen Beurteilung der histologischen Veränderungen ist es jedoch notwendig, die makroskopischen (anatomisch-physikalischen) und auch chemischen Befunde herbeizuziehen.

Bei weitaus der Mehrzahl der ausgesprochenen Fälle kann man auf jedem Schnitt das Wesentliche der histologischen Veränderungen sehen, eine sichere Beurteilung des Falles läßt sich aber nur durch ausgedehnte Untersuchung des Präparates geben.

Die Basedow-Veränderung betrifft fast ausnahmslos die ganze Schilddrüse, insofern nicht Teile derselben durch sekundäre Veränderungen degeneriert, d. h. von der Funktion ausgeschaltet sind (degenerierte Knotenstruma).

Die Basedow-Veränderung in der Schilddrüse ist eine rascher oder langsamer progrediente.

Die Veränderung der Schilddrüse bei Basedow-scher Erkrankung besteht zunächst in einer Vergrößerung des Organs, die stets vorhanden ist. Die Annahme, daß es Basedow-sche Krankheit ohne Vergrößerung der Schilddrüse gibt, sollte nun endlich aufgegeben werden, nachdem K o c h e r per

autopsiam operativam in 800 wirklich ausgesprochenen Basedow - Fällen, ohne Ausnahme, eine solche gefunden hat, auch in allen den Fällen, wo vorher klinisch eine Vergrößerung nicht sicher diagnostiziert werden konnte.

Die Vergrößerung der Drüse ist eine sehr wechselnde, sie geht nicht immer proportional mit dem Grade der Krankheit. Die Vergrößerung beruht klinisch teilweise auf der vermehrten Blutfüllung der Drüse. Diese ist histologisch nur an injizierten Präparaten vorhanden, z. B. bei solchen, wo bei der operativen Entfernung der Drüse die Venen vor den Arterien ligiert werden.

Histologisch finden wir als Grundlage der Vergrößerung der Drüse:

a) eine Vermehrung und, in der Mehrzahl der Präparate, eine Vergrößerung der Drüsenläppchen gegenüber der Norm,

b) eine Vermehrung und eine Vergrößerung einer größeren oder kleineren Zahl der Drüsenbläschen gegenüber der Norm.

Beides ist gemäß der so verschiedenen Größe der Drüse bei der Krankheit sehr verschieden stark ausgesprochen und kann nicht ohne weiteres als Charakteristikum angesehen werden. Beides ist in einer großen Anzahl der Fälle aufzufassen als Ausdruck einer schon vorher vorhandenen Hyperplasie des Organs.

Das Wesentliche der histologischen Veränderung in der Schilddrüse bei Basedow betrifft den Bläscheninhalt und die Epithelien und besteht

1. in einer Verflüssigung des normal vorhandenen gespeicherten, mehr oder weniger reichlichen und mehr oder weniger eingedickten Bläscheninhalts (des sogenannten Kolloids) und in dem Fehlen einer Aufspeicherung und Eindickung von neuem Material,

2. in einer Vergrößerung und Vermehrung der Epithelzellen.

Diese Veränderung des Epithels kommt wesentlich in drei Arten zum Ausdruck:

a) Die Zellvergrößerung ist bedeutender und die Zellwucherung resp. Zellvermehrung geringer. Hierbei sind die Zellen alle wandständig, ihre Vergrößerung geschieht hauptsächlich im Sinne der Bildung von zylinder- oder keulenförmigen Zellen. Die Kerne bleiben sozusagen alle von normaler Beschaffenheit. Die Zellproliferation findet statt in Form von Faltung der Epithelmembran nach dem Lumen zu, mit Bildung von hügeligen Vorsprüngen und von einfachen und verzweigten Papillen.

b) Die Zellvergrößerung ist geringer, die Zellvermehrung ist stärker. Hierbei findet eine unregelmäßige Wucherung der Zellen gegen das Bläschenlumen zu statt, das Epithel wird mehrschichtig, in den inneren Schichten ist der Zellverband meist, aber nicht immer, ein lockerer, es sind mehr oder weniger zahlreiche desquamierte, im Bläscheninhalt schwimmende Zellen vorhanden. Die Zellvergrößerung ist eine ungleichmäßige, die Form der Zellen wechselt etwas, die Kerne wechseln in der Größe bedeutend, neben mittelgroßen finden sich sehr große und

auch sehr kleine Kerne. Die Anzahl der verschiedenen Kerne ist in ein und derselben Drüse eine sehr wechselnde. Übergangsformen sind im ganzen selten.

c) Es finden sich, und zwar betrifft dies die Mehrzahl der Präparate, beide Arten von Zellveränderung in ein und derselben Drüse. Entweder finden sich Partien (Läppchen) mit regelmäßiger Zylinderzellbildung und -wucherung neben solchen mit unregelmäßig mehrschichtiger Zellwucherung oder es finden sich in einer größeren oder kleineren Anzahl von Bläschen beide Zellveränderungen nebeneinander.

Ausschließlich regelmäßige Zylinderzellbildung findet man relativ selten, etwas häufiger in Präparaten von kurz dauernden Krankheitsfällen.

Wir konnten feststellen, daß auch klinische Unterschiede bestehen in den Fällen mit starker oder geringer Zellvergrößerung und mit starker oder geringer Zellwucherung.

Die charakteristische Veränderung von Bläscheninhalt und Epithel ist schon makroskopisch am Präparat in allen ausgesprochenen Fällen zu diagnostizieren:

- a) aus dem dünnflüssigen abstreifbaren Saft,
- b) aus der Kompaktheit des Gewebes und
- c) aus der helleren bis grauweißlichen Farbe der Schnittfläche.

Neben diesen makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen ergeben unsere hier mitgeteilten Untersuchungen

3. Eine chemische Veränderung, die sich gemäß unseren bisherigen Kenntnissen dahin zusammenfassen läßt:

daß bei Basedow der noch vorhandene gespeicherte Bläscheninhalt abnorm stark jodhaltig ist, während der dünnflüssige vorhandene Bläscheninhalt abnorm wenig Jod enthält.

Die charakteristische histologische Basedow-Veränderung des Bläscheninhalts und des Epithels findet sich in den einzelnen Basedow-Schilddrüsen in sehr wechselndem Grade ausgeprägt.

Wir haben alle Übergänge gesehen von den Basedow-Drüsen, in denen wir nur eine starke Randverflüssigung eines gegenüber der Norm kompakteren, jodhaltigeren Bläscheninhalts fanden, bei nur relativer Zellvergrößerung und geringer Zellvermehrung, mit geringer Hyperplasie des Organs, bis zu den sehr großen Drüsen, wo in keinem Schnitt ein Bläschen mit einigermaßen normaler Struktur sich findet. Jedoch ist hervorzuheben, daß wir bei jedem ausgesprochenen Basedow von nicht zu kurzer Dauer stets ausgedehnte Veränderungen fanden.

Diese verschiedenen Befunde sind bedingt:

1. durch den Grad und die Dauer der Krankheit,
2. durch die verschiedene Ätiologie,
3. durch das Verhalten der Schilddrüse vor der Erkrankung.

ad 1. Die Fälle mit den quantitativ und qualitativ geringen histologischen Veränderungen sind entweder Fälle ganz kurzer Dauer oder sehr geringen Grades oder unechte Fälle. Die letzteren sind von den ersteren histologisch dadurch mit

Sicherheit zu unterscheiden, daß die Veränderungen nicht progredient sind und daß sich kein durchweg proportionelles Verhalten zwischen Veränderung von Bläscheninhalt und Zellveränderung findet.

So ist auch klinisch wie histologisch der Begriff Hyperthyreoidismus und Basedow ganz zu trennen dadurch, daß das eine eine nicht progrediente, meist vorübergehende, das andere eine progrediente, wir möchten fast sagen, maligne Erkrankung darstellt.

ad 2. Für die Beziehungen zwischen dem histologischen Bilde und dem verschiedenen klinischen und anamnestisch-kausalen Verhalten der Krankheit müssen wir auf den klinischen Teil und die Publikation in den Verhandlungen der D. Ges. f. Chir. Bd. 40, 1911 verweisen.

ad 3. Daß die Basedow'sche Erkrankung nicht immer, ja wahrscheinlich in der Minderzahl der Fälle nicht, Individuen mit vorher ganz normalen Schilddrüsen betrifft, geht aus unserer Arbeit mit Sicherheit hervor.

Wir glauben danach eine Disposition zu Basedow in der Schilddrüse selbst nachweisen zu können.

1. ist eine solche gegeben in einer Struma, gemäß den häufigen degenerativen Vorgängen, viel seltener in einer Knotenstruma als in einer diffusen Struma. Die anatomische Disposition ist hier gegeben in der Hyperplasie mit reichlicher Speicherung und Eindickung von Bläscheninhalt, mit welcher sich die Möglichkeit einer sehr weitgehenden Speicherung von Jod verbindet. Wir erwähnen hier den Jod-Basedow.

2. Gemäß den chemischen Befunden kann eine Disposition in einer sonst anscheinend normalen Schilddrüse dadurch gegeben sein, daß dieselbe ungewöhnlich viel Jod aufgespeichert hat, anscheinend ohne weitere Veränderung. Jolin hat nachgewiesen, daß eine ziemliche Anzahl normaler Drüsen einen sehr hohen Jodgehalt aufweisen. Er konnte die Ursache nicht immer in künstlicher Jodzufuhr zum Organismus finden.

3. muß unserer Ansicht nach noch eine dritte Disposition auch in der Schilddrüse gelegen sein, die Holmgren klinisch nachgewiesen hat. Sie besteht in der Vergrößerung der Drüse namentlich in der Pubertätszeit; sie zeigt den basedowschen sehr ähnliche histologische Veränderungen, die sich von diesen dadurch unterscheiden, daß sie viel geringer und nicht progredient sind. Diese Disposition findet sich z. B., wenn in der Aszendenz Funktionsstörungen der Schilddrüse vorhanden waren. Möglicherweise beruht auf derselben Disposition der dabei häufig vorhandene Status thymico-lymphaticus und die Funktionsalteration korrelierter Drüsen innerer Sekretion. Ob wir diese Disposition in der Drüse so auffassen dürfen, daß die Schilddrüse bei derartig Belasteten Individuen im Wachstumsstadium stehen geblieben ist bzw. den kindlichen Typus beibehalten hat, dem sie histologisch am nächsten kommt, statt sich zu involvieren, d. h. ins Ruhestadium des Erwachsenen einzutreten, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Ebenso, ob dieses Stehenbleiben auf dem Wachstumsstadium auf ein gesteigertes Bedürfnis oder eine vermehrte Ausgabe hinweist.

Die hier mitgeteilten histologischen und chemischen Untersuchungen erbringen also den Beweis, daß in der Schilddrüse selbst Unterschiede vorhanden sind, die dem sehr verschiedenen klinischen Bilde der Basedowschen Krankheit entsprechen können und auch wirklich entsprechen (siehe den klinischen Teil). Sie erklären ebensowohl auch den verschiedenen Verlauf als die Tatsache, daß verschiedene Ursachen zu der gleichen Veränderung in der Schilddrüse führen können bzw. zu derselben pathologischen Wirkung auf den Gesamtorganismus.

Es ist also nach unseren Untersuchungen nicht richtig, daß es Fälle von Basedow gibt, bei denen in der Schilddrüse jegliche Veränderungen, die das klinische Bild erklären können, fehlen; jedoch gibt es histologisch ebenso wenig wie klinisch einen bestimmten Typus, der für alle Basedow-Fälle zutrifft. Es ist demgemäß nicht notwendig, nach Erkrankung anderer Organe zu suchen, die in ursächlicher Beziehung zum Basedow stehen sollen. Damit soll aber selbstverständlich die große Bedeutung des Verhaltens der übrigen Drüsen mit innerer Sekretion bei Basedow keineswegs negiert werden. Im Gegenteil haben wir ja bei der Besprechung der Disposition auf das Verhalten korrelierter Drüsensysteme aufmerksam gemacht. Wir verweisen speziell auf eine Arbeit Pettavels, der das Basedow-Sektionsmaterial der chirurgischen Klinik in Bern histologisch bearbeitet und die nächstens publiziert werden wird. Es ist gerade in dieser Beziehung sehr nötig, daß einmal genauere pathologisch-anatomische Untersuchungen veröffentlicht werden, da aus den klinisch experimentellen Arbeiten bisher wenig Positives zu schließen ist. Daß gewisse Organe, wir nennen hier nur das chromaffine System, die blutbildenden Organe, Thymus, Milz, Lymphdrüsen und Pankreas, bei Basedow sehr häufig nicht normal sind, ist anatomisch und klinisch festgestellt.

Die Häufigkeit von Lymphozytenherden und Lymphfollikeln in der Basedow-Schilddrüse und ihre Tendenz zur Wucherung, auf welche wir zuerst aufmerksam gemacht haben, wird neuerdings immer mehr bestätigt. Über ihre Beziehung zum Basedow siehe oben. Wir finden sie bei Basedow am häufigsten in Drüsen und Drüsenpartien, wo Kolloidschwund und unregelmäßige Epithelwucherung sich finden.

Puncto Verlauf und Besserung bzw. Heilung der Basedowschen Krankheit haben unsere Untersuchungen folgendes ergeben:

1. Durch genauen Vergleich des klinischen Bildes mit dem Präparat haben wir nachweisen können, daß die Veränderung in der Schilddrüse mit der Zunahme der Krankheit ebenfalls progredient ist. Die Progression ist jedoch eine verschieden rasche, meist rascher im Anfang oder periodisch. Die Präparate der an vorgeschrittener Krankheit gestorbenen Patienten zeigten in Übereinstimmung damit ausgedehnte und hochgradige Veränderungen, die Präparate bedeutend gebesserter oder geheilter Fälle zeigten nur geringe oder gar keine charakteristischen Veränderungen mehr.

2. Eine Heilung in Form einer Restitutio ad integrum haben wir in der

Schilddrüse insofern nachweisen können, als wir erstens in einigen Drüsen geheilter Fälle in der Hauptsache ganz normale Bläschen gefunden haben und ferner bei einigen geheilten Fällen eine diffuse Kolloidstruma ohne Basedow-Veränderungen, also eine Rückkehr zu dem Verhalten der Drüse vor der Basedow-Erkrankung (Anamnese), fanden.

In beiden Fällen ist es bemerkenswert, daß wir öfters neben den normalen bzw. diffus kolloiden Partien Herde von Atrophie (atrophische Läppchen) und Herde von Lymphozyten und Lymphfollikeln fanden. Daß jedoch in allen Stadien der Krankheit eine Heilung unter Rückkehr der Schilddrüse zum normalen histologischen Verhalten oder zum status quo ante morbum möglich ist, das können wir an der Hand unserer Untersuchungen nicht annehmen.

3. Als Ausdruck der Besserung fanden wir histologisch eine Eindickung des Bläscheninhalts und eine Abnahme der Zellhypertrophie und -hyperplasie. Wir fanden dies konstant in den Fällen, von denen wir ein zweites Stück Schilddrüse nach späterer zweiter Operation untersuchen konnten und die durch die erste Operation bedeutend gebessert waren.

Im übrigen, also bei Fällen, die ohne Operation gebessert waren, fanden wir jedoch diese Veränderungen nicht so konstant. Es hat sich hier gezeigt, daß wir bei Besserung im weitesten Sinne des Wortes reichlich atrophische Kerne bzw. Zellen, atrophische Läppchen und reichlich lymphoides Gewebe finden. Es ergaben sich aber klinische Unterschiede, die sehr beachtenswert sind, wenn bei Besserung Atrophie oder Eindickung von Bläscheninhalt ohne Atrophie sich vorfand.

4. Insofern nicht tödlicher Ausgang oder Heilung bzw. bedeutende Besserung der Krankheit mit den genannten Veränderungen in der Schilddrüse eintritt, ist für den weiteren Verlauf der Krankheit hauptsächlich maßgebend, ob die Hyperplasie und Hypertrophie des Epithels weitergeht oder ob es zu einer mehr oder weniger ausgedehnten Erschöpfung, Atrophie oder Degeneration des Parenchyms mit Wucherung von lymphoidem Gewebe kommt. Präparate, in denen die lymphoiden Veränderungen sehr ausgedehnt sind, sind auch bei jahrelang dauernder Krankheit selten. Vielmehr finden sich, mehr vereinzelt, über das ganze Präparat verteilt eine Mehr- oder Minderzahl der Epithelzellen der Atrophie verfallen, während die übrigen im Gegenteil funktionskräftig, hypertrophisch und mit Sekret gefüllt bleiben.

Von einem Ausgang in ausgedehnte Atrophie können wir also nur in Ausnahmefällen sprechen. Von einer Induration oder Zirrhose (Renaut) ist nichts vorhanden, wie schon Simmonds des bestimmtesten hervorgehoben hat.

Wenn wir endlich aus den vorliegenden Untersuchungen über die pathologische Funktion der Schilddrüse bei Basedow urteilen wollen, so ist folgendes von Wichtigkeit:

Wir finden in der Basedow-Schilddrüse nicht etwas histologisch Spezifisches oder Pathognomonisches, insofern man hierunter die Bildung besonderer Drüsenelemente versteht, die sich ohne Basedow in der Schilddrüse nicht

fänden. Wir finden vielmehr charakteristische quantitative und progrediente Veränderungen des normalen Parenchyms:

eine gewaltige Vermehrung im übrigen normaler Drüsenelemente oder eine Vergrößerung einer Mehrzahl oder aller Drüsenelemente, wie wir sie in normal großen und vergrößerten Schilddrüsen Erwachsener nur ganz spärlich, dagegen in kindlichen Schilddrüsen und bei wachsenden Individuen schon häufiger finden. Ferner finden sich gewisse Zell- und Kernveränderungen, die man ohne B a s e d o w selten und nicht so reichlich findet, über deren Ätiologie und Natur man (abgesehen von B a s e d o w) noch nichts Bestimmtes aussagen kann. Ferner besteht eine Veränderung des Bläscheninhalts, deren Nachweis, namentlich histologisch, wegen des verschiedenen Verhaltens vor der Erkrankung und des daherigen Mangels bestimmter Vergleichsobjekte schwierig ist.

Was können wir aus diesen Befunden für die Funktion der B a s e d o w - Schilddrüse für Schlüsse ziehen?

1. Die Verflüssigung und Verminderung des Bläscheninhalts deutet auf eine vermehrte Absorption desselben hin, und in gleichem Sinne ist die damit Hand in Hand gehende Zellvergrößerung als Ausdruck des vermehrten Zellstoffwechsels zu deuten. Wenn wir die ätiologischen Momente, die wir einteilen können in neurogene, auf dem Wege der Gefäßnerven und eventuell sekretorischen Nerven einwirkende und in toxische (chemische und infektiöse), in ihrer Wirkung auf die Schilddrüse betrachten, so erzeugen dieselben zunächst eine Hyperämie, als deren Folge wir die genannten Veränderungen des Bläscheninhalts und der Zellen wohl ansprechen dürfen. Maßgebend ist bei B a s e d o w aber die rasche Absorption des quantitativ und qualitativ veränderten, d. h. vermehrten oder verstärkten oder vermehrten und verstärkten Bläscheninhalts (siehe auch unsere chemischen Untersuchungen).

2. Die Veränderung in der B a s e d o w - Schilddrüse ist aber, nach diesem Initialstadium, noch weiter progressiv. Sie schreitet fort, auch wenn der vorhandene gespeicherte Bläscheninhalt absorbiert ist. Das ist gerade charakteristisch für B a s e d o w, daß auch in kolloiden Strumen bei nicht sehr akutem oder raschem Fortschreiten der Krankheit man neben Bläschen, in denen nicht aller gespeicherte Inhalt absorbiert ist, solche findet, wo dies der Fall ist, aber die Zellveränderung trotzdem progredient ist. Selbst wenn aller gespeicherte Bläscheninhalt aus der Drüse absorbiert ist, schreitet die Hyperämie und Zellveränderung fort und dauern die Krankheitserscheinungen an.

Es fragt sich, ob wir diese fortschreitende Veränderung einfach als kompensatorische Hyperplasie auffassen können. Der Mangel gespeicherten Bläscheninhalts, der absorbiert bzw. verbraucht worden ist, kann ja durch das hierdurch gegebene gesteigerte Bedürfnis, den Reiz zur Hyperplasie abgeben. Es wären so in der Schilddrüse selbst die Bedingungen für einen Circulus vitiosus gegeben. Indes handelt es sich schon histologisch, keineswegs in allen Fällen, ja in der Mehrzahl nicht, um das, was wir als reine Hyperplasie bezeichnen können. Wir erinnern nur an die Seltenheit von Neubildung von Bläschen, an die unregelmäßige Zell-

wucherung, an die Kernveränderung, an die Wucherung lymphoiden Gewebes, an die Zellatrophie. Wir müssen vielmehr annehmen, daß wohl hauptsächlich, gemäß der Einwirkung weiterer ursächlicher Schädlichkeiten, eine verschiedene Wirkung auf das Drüsenparenchym zustande kommt. Für das Fortschreiten und Andauern der Krankheitssymptome würde auch die bloße kompensatorische Hyperplasie eine ausreichende Erklärung nicht geben. Es ist durch die Absorption des quantitativ oder qualitativ verstärkten und deshalb toxisch wirkenden Bläscheninhalts ein abnormer Reiz gegeben, der seinerseits wieder auf das Drüsenparenchym einwirkt. Dieser toxische Reiz wirkt aber zugleich auch auf andere Organe, von denen aus wiederum eine Rückwirkung auf die Schilddrüse zustande kommt. Es ist dies durch eine Reihe von interessanten experimentellen klinischen und anatomischen Befunden, namentlich an den übrigen Organen innerer Sekretion, dargetan worden (Eppinger, Falta, Hess, Kostlivy, Newburgh, Nobel, Pettavel, Schweeger, Wiener, Schmorl). Es ist also wohl anzunehmen, daß für das Andauern und Fortschreiten der Veränderungen in der Schilddrüse und dementsprechend der Krankheitssymptome, bei Fehlen erneuter kausaler Reize, ein *Circulus vitiosus* verantwortlich gemacht werden muß, der einerseits in der Schilddrüse selbst, andererseits auf dem Wege anderer Drüsensysteme zustande kommt. Wir finden nun, wie gesagt, in der Schilddrüse die fortschreitende Veränderung in etwas verschiedener Weise: einmal mehr im Sinne einer reinen Hyperplasie oder mehr als unregelmäßige Zellwucherung, einmal mit mehr oder weniger ausgedehnter Kernveränderung und Zellatrophie (Erschöpfung), das andere Mal mit hypertrophischen, sekretgefüllten Zellen ohne Kernveränderung, sehr häufig mit Bildung und Wucherung lymphoiden Gewebes. Es können sich auch diese verschiedenen Veränderungen nebeneinander in derselben *Basedow*-Struma finden.

Nehmen wir dazu, daß die übrigen Organe innerer Sekretion, durch deren Vermittlung eine weitere Schädigung auf die Schilddrüse ausgeübt wird, sich ebenso wie die Thyreoidea vor der *Basedow*schen Krankheit in verschiedenem Zustande befinden können, so kommen wir zu dem Schlusse, daß es sich bei *Basedow* um eine sehr komplizierte Funktionsstörung der Schilddrüse handelt.

Reichliche rasche oder plötzliche Absorption gespeicherten, mehr oder weniger vermehrten oder verstärkten Drüsenmaterials (Bläscheninhalt) mit mehr oder weniger Hyperplasie oder Hypertrophie, unter teilweiser Erschöpfung und Degeneration des Parenchyms und fehlender Speicherung neuen Materials in den Follikeln, sind die wesentlichen Veränderungen in der *Basedow*-Schilddrüse. Daraus geht ohne weiteres hervor, daß klinisch verschiedene\* Krankheitsformen und Krankheitsverläufe bestehen müssen. Daß wir auch wirklich dementsprechende klinische Unterschiede finden, haben wir im Deutschen Chirurgenkongreß 1911 mitgeteilt und wird im klinischen Teil genauer ausgeführt werden.

Aus dem Obigen geht hervor, inwieweit wir berechtigt sind, von quantitativ oder qualitativ abnormer Funktion der Drüse bei *Basedow* zu sprechen. Es scheint uns nicht gerechtfertigt, sich zu streiten, ob Hyperthyreose oder Dysthyreose.

Das sind nur Namen, aber keineswegs klare Definitionen. Wenn wir einmal wissen, welcher Teil der Schilddrüsenfunktion den Zellen zukommt und welcher sich im Bläschenlumen abspielt, und welche Bedeutung die Speicherung von Material in den Follikeln hat, dann werden wir etwas präziser urteilen können. Weitere Beiträge zu dieser Erkenntnis werden wir in der chemischen Arbeit geben.

Bern, 31. Dezember 1911.

### Literatur.

- Askanazy, Arch. f. klin. Med. 1898, Bd. 61. — Achar d et Jeoffroy, Arch. d. Méd. experiment. V, 807, 1893. — Brissaud u. Renault, Sem. méd. 1895 No. 39. — Bacaloglu, Gaz. des hôp. Paris LXXIII. 33, 1900. — Bertoye, Thèse de Lyon 1888. — Boeckel, Gaz. des hôp. Paris 1884. — MacCallum, Journ. of Amer. Med. Assoc. 1907 Okt. 5. — Derselbe, John Hopkins Hosp. Bullet. XVI. 173, 1905 Aug. — Michel Clarke, Bristol med. Journ. 1887, 17. — Cornil, Arch. de Physiol. 1875. — Eger, D. med. Wschr. 1880, 13. — Edmunds, Journ. of Path. 1896, Jan. — Derselbe, Brit. med. Journ. 1895, 1146. — Ewing, NewYork med. Journ. 1906, LXXXIV. — Ehrich, Beitr. z. klin. Chir. XXVIII, 1, 1900. — Ehrhardt, D. Chir. XXXVIII, 1901. — Derselbe, Beitr. z. klin. Chir. XXXV, 1902. — Erdheim, Zieglers Beitr. XXXIII. — Farner, Virch. Arch. 1896, Bd. 143. — Fränkel, D. med. Wschr. 1911, 1291. — Greenfield, Brit. med. Journ. 1893, S. 1260. — Gibson, Brit. med. Journ. Sept. 1893 p. 67. — v. Graupner, Münch. med. Wschr. 1810, p. 1695. — v. Gierke, Aschoffs Lehrbuch 2. Aufl. Bd. II. — Horsley, Lancet 1886, 1163. — Derselbe, Brit. med. Journ. 1896, 1624. — Haemig, I.-Diss. Zürich 1897. — Derselbe, Langenbecks Arch. Bd. 55 H. I. — Harmer, Wien. klin. Wschr. 1899. — v. Hansemann, Berl. klin. Wschr. 1905. — Hübschmann, Verh. d. Naturf.-Vers. 1910, Bd. 2. — Hediñger, Frankfurter Ztschr. Bd. 3. — Hesselberg, I.-Diss. Bern 1910. — Jolin, Festschr. f. Hammarsten, 1906. — Isenschmid, I.-Diss. Bern 1910. — Th. Kocher, Arch. f. klin. Chir. Bd. 87. — Derselbe, Brit. med. Journ. 1906, Bd. 1. — A. Kocher, Verh. d. D. Gesellsch. f. Chir. Bd. 39, 1910. — Derselbe, ibidem Bd. 40, 1911. — Derselbe, Mitt. aus d. Grenzgeb. Bd. 19. — Derselbe, ibidem Bd. 9. — Kappis, Mitt. aus d. Grenzgeb., Bd. 21, 1910. — Lubarsch u. Marchand, 67. Vers. d. Naturf. u. Ärzte 1895. — Lewis, Dean, D., Surg. Gynecol. Obstetrics III. 4, 1906 Okt. — Lubarsch, Ztbl. f. allg. Path. u. Anat. 1895 Bd. VI, p. 716. — Langhans, Virch. Arch. Bd. 189, 1907. — Derselbe, ibidem Bd. 206, 1911. — Lobenhoffer, Mitt. aus d. Grenzgeb. Bd. 20 H. 4, 1909. — L. R. Müller, Zieglers Beitr. Bd. XIX, 1896. — Murray u. Horsley, Brit. med. Journ. 1896, S. 893. — Möbius, Nothnagels Handb. Bd. XXII. — Mallié, Thèse de Toulouse 1901. — Mumford, Boston Med. and Surg. Journ. CLXII, 22. Juni 1910. — Moses, Beitr. z. klin. Chir. LVI, 2, 1907. — Matthes, Verh. d. 15. Kongr. f. inn. Med. — Michaud, Virch. Arch. Bd. 186, 1906, S. 422. — Oswald, Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 23. — Otto, Arb. aus d. pathol. Institut Tübingen 1910, Bd. 7. — de Quervain, Mitt. aus d. Grenzgeb. 2. Supplbd. 1904. — Recklinghausen, Deutsche Klinik 1883. — Renault, Congrès d. méd. aliénistes, Bordeaux 1895. — Reinbach, Zieglers Beitr. Bd. XVI, S. 596. — Shingleton Smith, Bristol med. chir. Journ. XXIII, 1905, 90. Dez. — Simmonds, D. med. Wschr. 1911, Nr. 47. — Sanderson, Frankfurter Ztschr. Bd. 6 H. 2. — Tillaux, Bull. et Mém. d. l. Soc. d. Chir. de Paris Bd. 7, 1881. — Tschikste, D. med. Wschr. 1911, 48. — Wilson, Transact. Assoc. Amer. Physic. 1908, XXIII. — Derselbe, Americ. Journ. of Amer. Sciences CXXXVI, 1908, 6. — Derselbe, Surg. Gynec. Obstetrics VIII, 1909, 6. — Wolf, Eugen, I.-Diss. München 1909. — Wegelin, Frankfurter Ztschr. Bd. 4 H. 1. — v. Werdt, ibidem, Bd. 8 H. 3.

### Erklärungen der Textfiguren 4, 5, 7, 9, 12 und der Abbildungen auf Taf. II—VI.

- Fig. 1 und 2. Schnitte aus Gruppe Ia: Regelmäßige Zylinderzellproliferation. Verbreiterung der Zellen am freien Ende, hier Aufhellung des Protoplasmas. Kolloidreste im Zentrum der Follikel, sehr starke Vakuolenbildung in der Peripherie des Bläscheninhalts.
- Fig. 3. Schnitt aus Gruppe Id: Kurzdauernder, noch nicht schwerer Basedow, beginnende ausgedehnte Papillenbildung. Man beachte die Füllung der Gefäße (es wurden bei der Operation die großen Venen vor den Arterien unterbunden).
- Fig. 4. Schnitt aus Gruppe II: Unregelmäßige Zellwucherung, mehrschichtiges Epithel. Polymorphie der Zellen und namentlich Kerne. Keine Zylinderzellen.

- Fig. 5. Schnitt aus Gruppe III a: Unregelmäßig mehrschichtiges Epithel mit desquamierten Zellen. Übergang von Zylinderepithel in mehrschichtig polymorphes Epithel. Wenige Zellen mit kleinen atrophischen Kernen. Sehr wenig und nur dünnflüssiger Bläscheninhalt.
- Fig. 6. Schnitt aus Gruppe III b: Dasselbe wie Fig. 5, aber weniger Zylinderzellen. Noch größere Polymorphie, namentlich der Kerne, zahlreiche kleine, strukturlose Kerne. Im Stroma Ansammlung von Lymphozyten, etwas auf das Bläschengewebe übergreifend.
- Fig. 7 und 8. Atrophische Läppchen aus Gruppen III a und III c. Fig. 7 beginnende Atrophie. Bläschenzeichnung noch deutlich. In der Mehrzahl der Zellen noch bläschenförmige Kerne. Kein färbbarer Bläscheninhalt. Fig. 8 Bläschenstruktur undeutlich. Zellgrenzen nicht überall scharf, weitaus die Mehrzahl der Kerne klein, strukturlos, aber alle Kerne gut erhalten. Intralobuläres Stroma ein wenig vermehrt.
- Fig. 9. Schnitt aus Gruppe III c; nicht schwerer Fall. Zeigt den Übergang des einschichtig zylindrischen Epithels in unregelmäßig mehrschichtiges. In den kleinen Bläschen überall unregelmäßig mehrschichtiges Epithel; Bläscheninhalt dünn, wenig färbbar.
- Fig. 10. Schnitt aus Gruppe IV: zeigt die starke Randverflüssigung des sonst sehr kompakten Bläscheninhalts. Epithel zum Teil schon etwas höher. Links oben ein Bläschen mit Resten von Zwischenwänden zum Beweis, daß früher ein Platzen von Follikeln resp. eine prallere Füllung vorhanden war, hier noch abgeplattetes Epithel. Anfangsfall.
- Fig. 11 und 12. Schnitte aus der Gruppe V: Protrahierte, rezidivierende Krankheitsfälle. Es sind die Partien dargestellt, in denen wir die charakteristischen Veränderungen vermissen, wo sich kleine Bläschen, aber in nicht ganz regelmäßig gleichmäßiger Anordnung finden. Teilweise mit kompaktem vom Rande konzentrisch retrahiertem Bläscheninhalt, wie wir sie sonst bei Basedow nicht finden. In Fig. 12 sind Lymphozytenherde vorhanden, in wesentlich perivaskulärer Anordnung.
- Fig. 13. Schnitt aus Gruppe VI: Von einem sozusagen geheilten Falle, zeigt keine wesentlichen Veränderungen; ein großer Lymphfollikel.
- Fig. 14. Schnitt aus Gruppe VIII: Aus einem größeren Knoten. Randpartie. Das Bild ist dem in Fig. 6 am ähnlichsten, dieselbe Polymorphie der Zellen und Kerne.

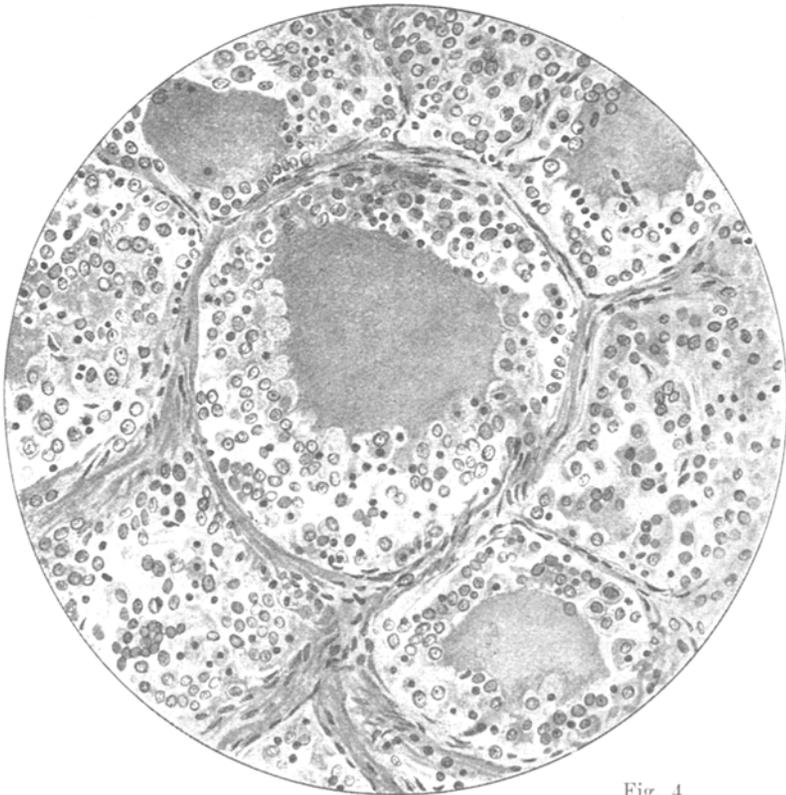
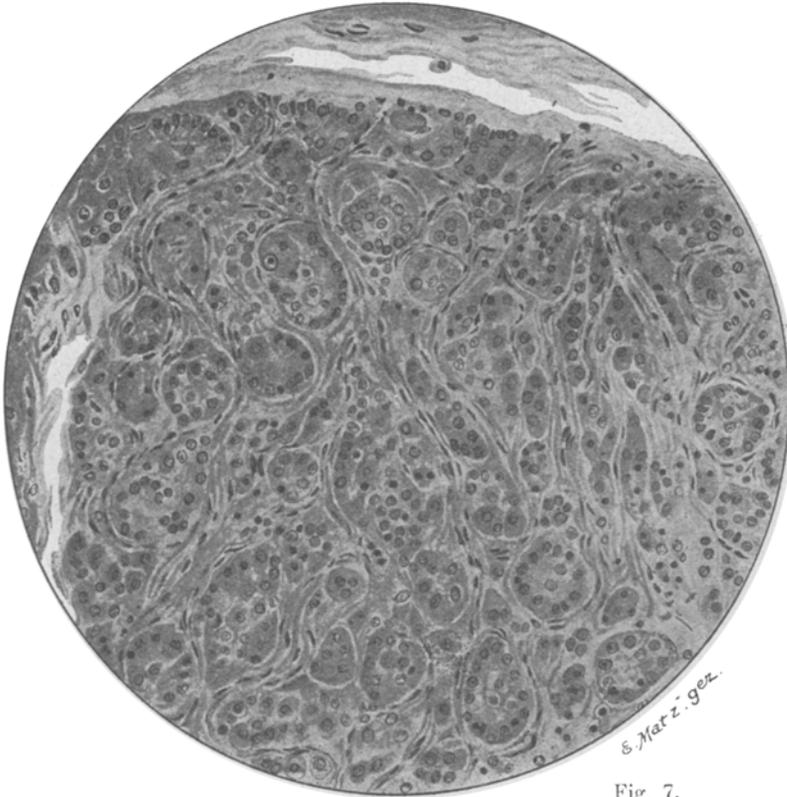


Fig. 4.



*E. Metz 99*

Fig. 5.



*E. Metz.gez.*

Fig. 7.

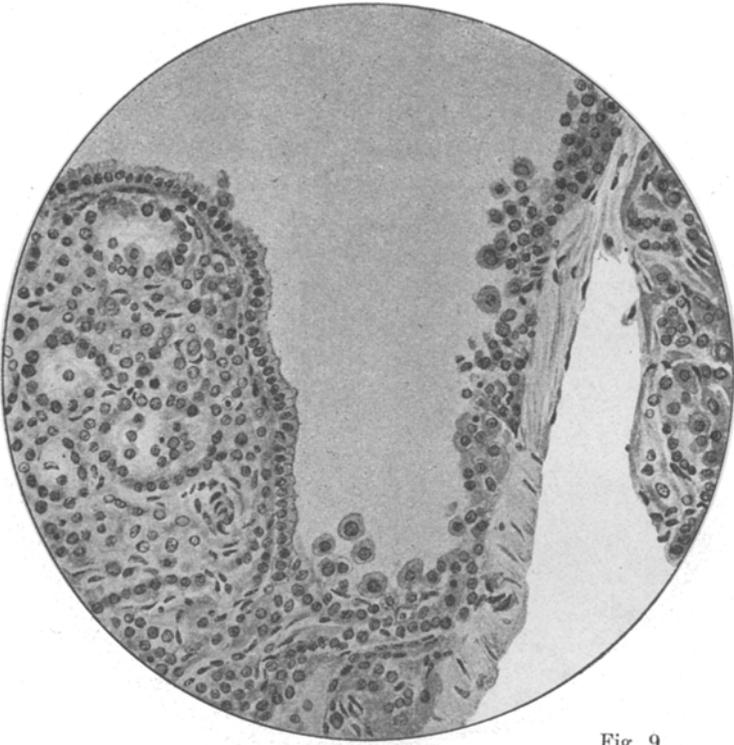
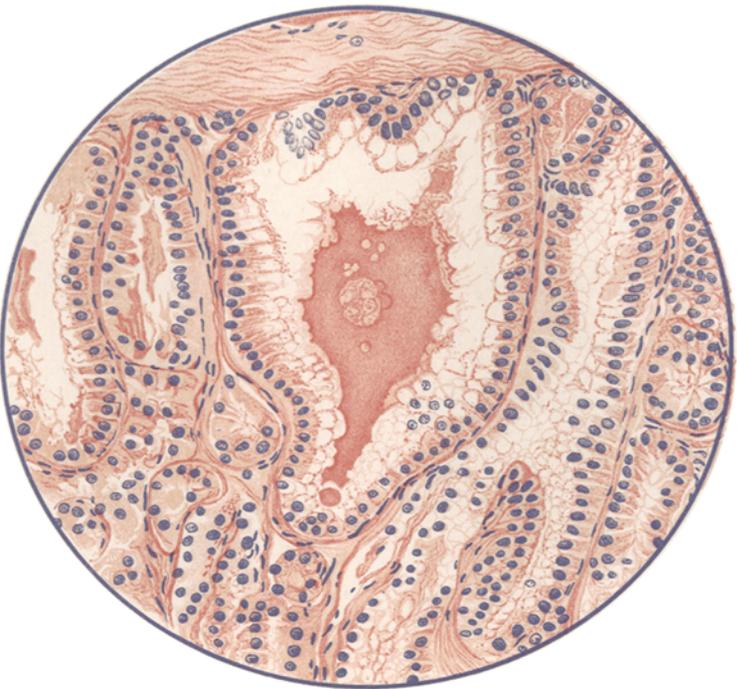


Fig. 9.

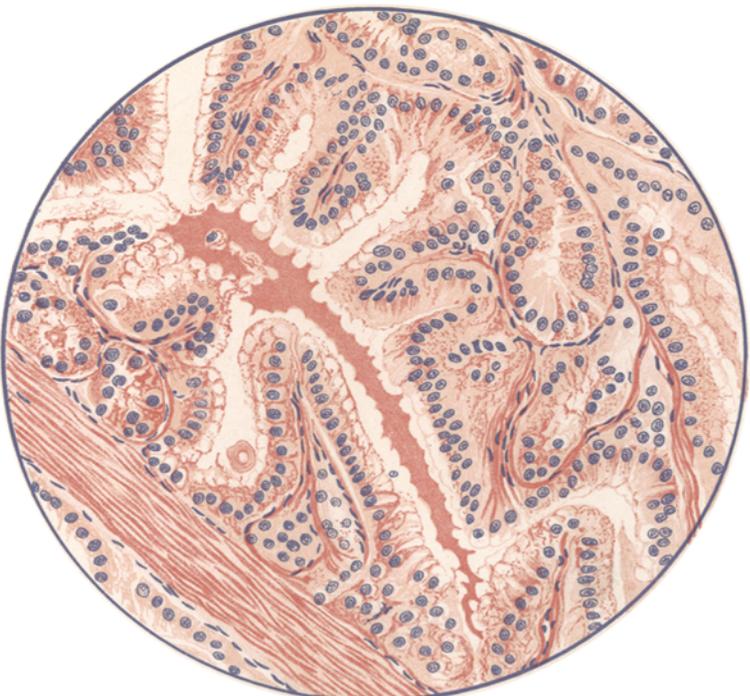


*E. Met. sez.*

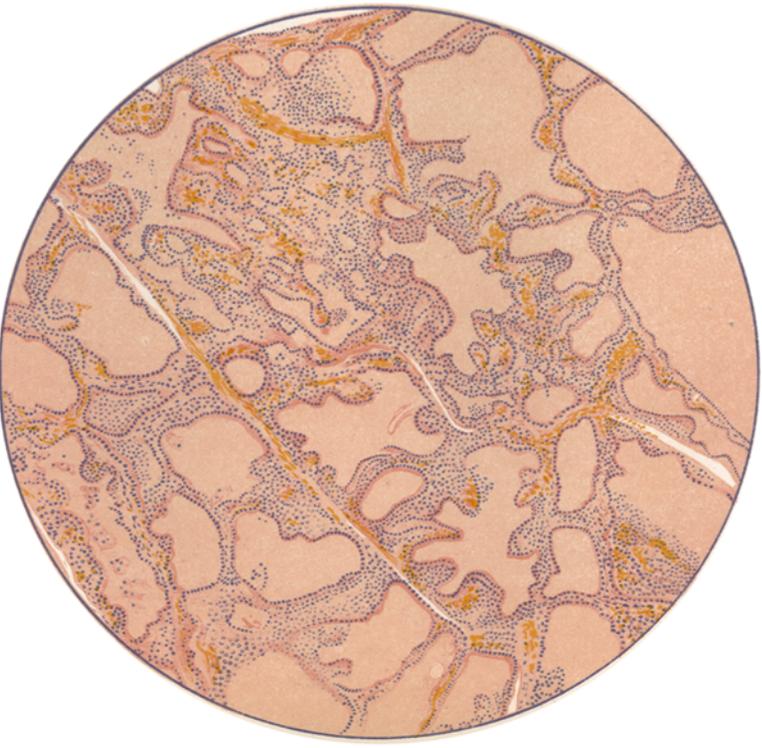
Fig. 12.



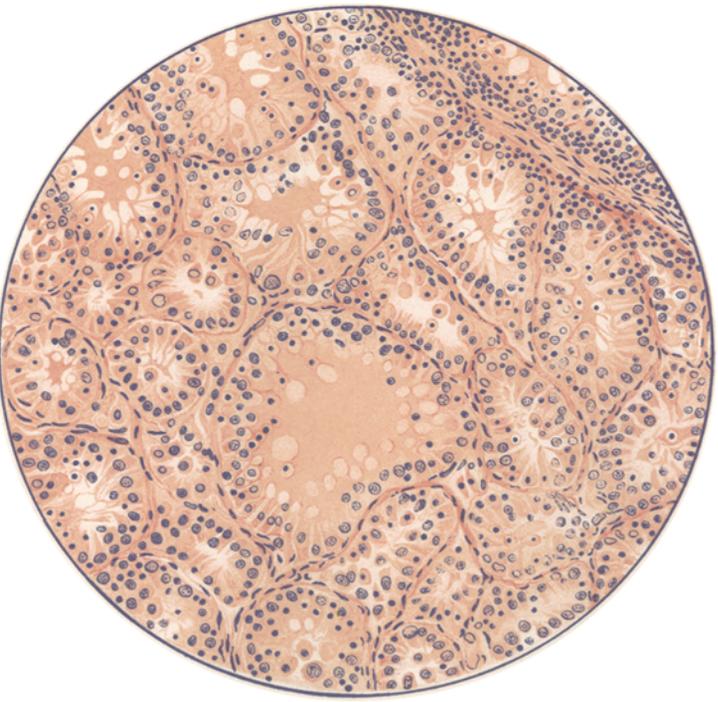
*Fig. 1.*



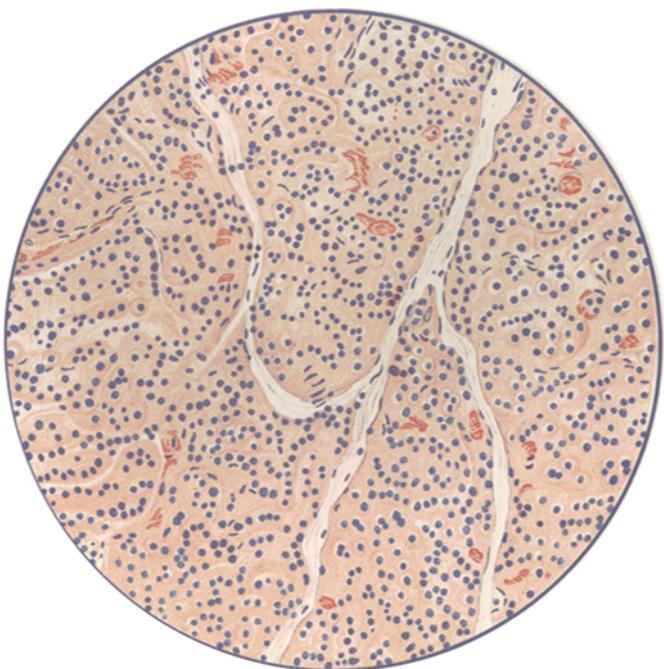
*Fig. 2.*



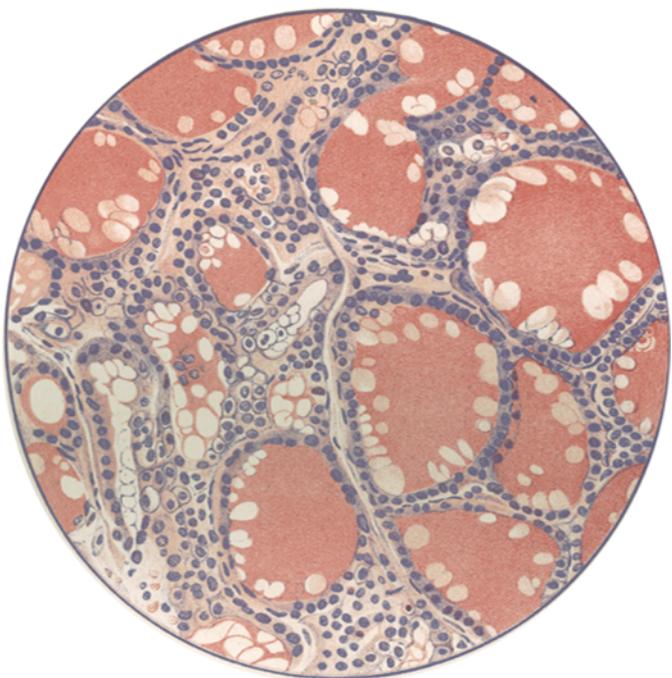
*Fig. 3.*



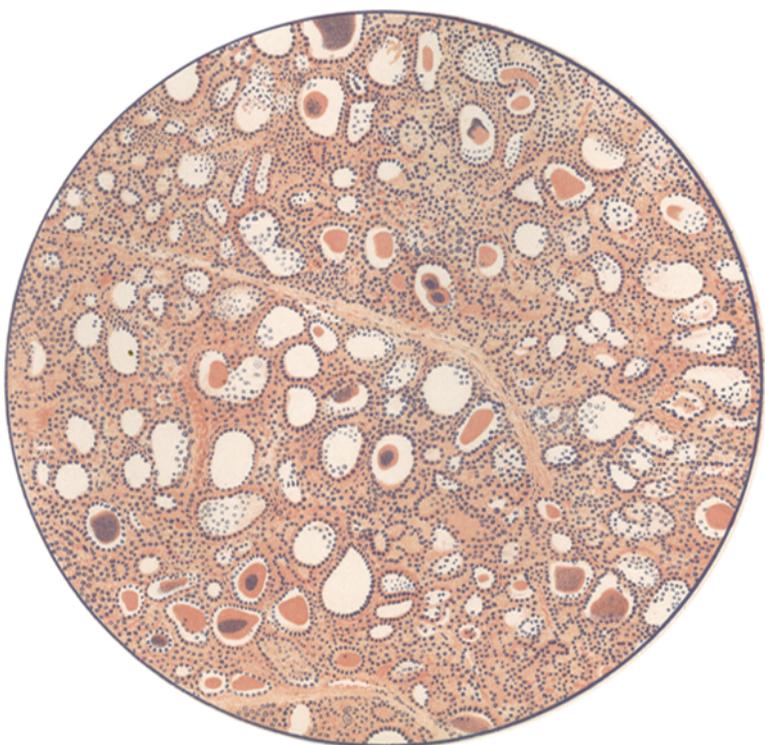
*Fig. 6.*



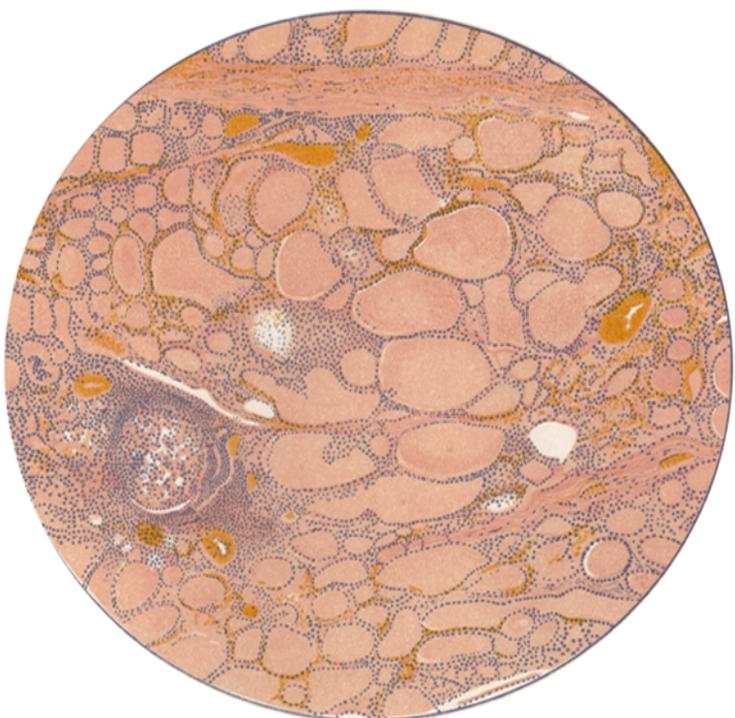
*Fig. 8.*



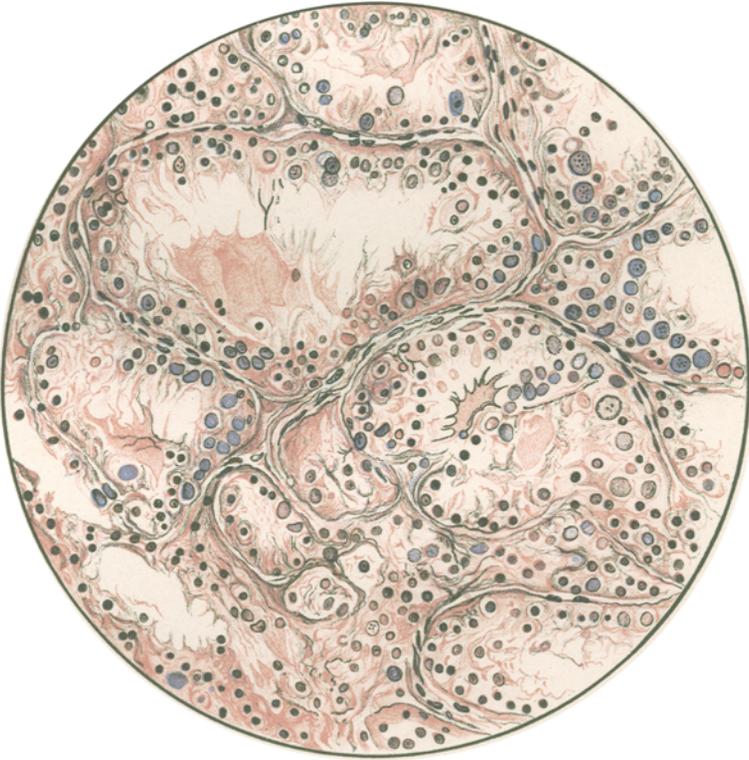
*Fig. 10.*



*Fig. 11*



*Fig. 13*



*Fig. 14.*