

Die experimentelle Kropfforschung

Autor(en): **Wegelin, Carl**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft Bern**

Band (Jahr): - **(1917)**

PDF erstellt am: **16.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-571156>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Carl Wegelin.

Die experimentelle Kropfforschung.

(Aus dem pathologischen Institut Bern).

Das Kropfproblem hat der medizinischen Forschung bisher mehr Enttäuschungen als erfreuliche Errungenschaften gebracht. Denn jedesmal, wenn ein Fortschritt sich zu verwirklichen schien, stellten sich neue Schwierigkeiten ein.

So haben uns die letzten Jahre zwar neue, wichtige Kenntnisse über das Wesen und das Vorkommen des Kropfes gebracht, aber vom eigentlichen Ziele, der Aufdeckung der Ursachen des Kropfes, sind wir weiter entfernt als vorher, weil auch das vordem als sicher geltende ins Wanken geraten ist. Noch vor wenigen Jahren glaubte man, dass in dem dunklen Gebiet der Kropf-ätiologie wenigstens das eine sicher feststehe, dass der Kropf durch Vermittlung des Trinkwassers erzeugt werde, wobei es zunächst nicht so sehr darauf ankam, ob die betreffende im Wasser enthaltene Schädlichkeit von bestimmten geologischen Formationen (H. u. E. Bircher) oder von der Beschaffenheit des Humusbodens (Th. Kocher) abhängig sei. Für die Praxis liess sich wenigstens aus jener Erkenntnis die wichtige Schlussfolgerung ziehen, dass bei Trinkwasserversorgungen bestimmte Quellen nach Möglichkeit auszuschalten und durch solche aus kropffreien Gegenden zu ersetzen seien, wobei in der Schweiz namentlich der Jura als kropffrei oder kropfarm gelten konnte. Das klassische Beispiel von Rapperswil bei Aarau, in welcher Ortschaft der Kropf nach Einführung einer Jurawasserversorgung nach den Angaben von H. Bircher fast ganz verschwunden war, hatte lange Zeit die Beweiskraft eines Experimentes. Da aber die Möglichkeit einer Wasserversorgung aus kropffreien Gegenden für viele Teile unseres Landes nicht vorliegt, so glaubte man, wenigstens durch Kochen das kropferzeugende

Trinkwasser unschädlich machen und dadurch den Kropf verhüten zu können, wobei es freilich der Aufklärungstätigkeit der Ärzte und dem Bildungsgrad und der Energie des Publikums überlassen blieb, diese Prophylaxe durchzuführen. Die wichtige Frage, welcher Art denn die kropferzeugende Schädlichkeit sei, ob sie einen Mikroorganismus, ein organisches oder anorganisches Gift darstelle, schien sich dann mit einem Mal ihrer Lösung zu nähern, als bekannt wurde, dass der Kropf in endemischer Weise auch bei Tieren vorkomme und dass er sich experimentell erzeugen lasse.

Grosses Aufsehen erregten in der medizinischen Welt schon die Mitteilungen von Marianne Plehn und Pick, wonach bei Salmoniden und zwar speziell bei Forellen (*Salvelinus fontinalis*) in Fischzuchtereien endemische Geschwülste der Schilddrüse auftreten, welche von den genannten Autoren als Krebse gedeutet wurden. Diese Geschwülste, welche namentlich in den Fischzuchtereien Nordamerikas ausserordentlich verbreitet sind, sind in den letzten Jahren von Marine und Lenhart, Gaylord und Marsh sehr eingehend studiert worden, wobei die ersteren Autoren die Ansicht vertreten, dass es sich mehr um eine gutartige Hyperplasie der Schilddrüse handle, während die letzteren die Krankheit als echten Krebs bezeichnen. Allerdings ist zu betonen, dass dieser Krebs sich vom menschlichen Krebs beträchtlich unterscheidet, indem er namentlich bei Wiederherstellung natürlicher Lebensbedingungen (reines Wasser und natürliche Nahrung) einer spontanen Rückbildung fähig ist und sich ferner durch Jod, Quecksilber und Arsen sehr leicht beeinflussen lässt. Erstere beide Substanzen können sogar in millionenfacher Verdünnung eine Heilung der Geschwulst herbeiführen. Bei wilden Forellen ist die Geschwulst sehr selten, hingegen tritt sie in endemischer Weise in Teichen mit langsam fliessendem Wasser und bei Fütterung mit roher Leber, Herz, Lungen und andern Proteiden auf. Bei Kochen der Nahrung wird der Ausbruch der Krankheit verzögert, ihre Häufigkeit nimmt mit dem Alter der Fische zu. Eine direkte Übertragung der Krankheit von einem Tier auf das andere gelingt nicht. Nach Gaylord und Marsh ist es möglich, durch Verfütterung von ungekochtem, ausgeschabtem Material aus hölzernen Fischbottichen, in welchen

die Krankheit endemisch ist, bei Hunden und Ratten diffuse Hyperplasien mit beträchtlichen Vergrößerungen der Schilddrüse zu erzeugen. Aus allen diesen Tatsachen ziehen diese Autoren den Schluss, dass die Ursache der Erkrankung ein lebender Organismus ist.

In neuerer Zeit sind Geschwülste der Schilddrüse, welche freilich mehr den gutartigen Hyperplasien gleichen, auch bei Meerfischen, welche in Aquarien gehalten wurden, beobachtet worden, z. B. bei *Squalus* (Cameron und Vincent) und *Serranus* (Marsh und Vonwiller).

Mit Rücksicht auf die Frage, ob auch bei uns in einer Gegend, wo der menschliche Kropf sehr verbreitet ist, Vergrößerungen der Schilddrüse bei den Fischen auftreten, habe ich Fräulein Dr. Reicher veranlasst, eine grössere Zahl von Forellen zu untersuchen, welche zum Teil in der Kiese bei Konolfingen wild gefangen wurden, teils in der Fischzuchtanstalt des Herrn von May auf Schloss Hünigen bei Stalden im Emmental aufgezogen worden waren. Die Untersuchungen sind zwar noch nicht abgeschlossen, aber bis jetzt konnte bei den Tieren aus der Fischzüchtereie in einzelnen Fällen nur eine leichte Hyperplasie der Schilddrüse mit starker Colloidfüllung der Follikel gefunden werden, während die wild lebenden Tiere normale Schilddrüsen zeigten. Hingegen konnte ich bei einer Anzahl von Forellen, welche ich der Güte von Herrn Dr. Marine in Cleveland verdanke, viel stärkere Veränderungen der Schilddrüse feststellen. Diese Forellen stammten aus einer amerikanischen Fischzuchtanstalt und zeigten alle Übergänge von einer einfachen Hyperplasie mit zahlreichen, gut colloidhaltigen Follikeln bis zu bösartigen Geschwülsten, welche vom histologischen Standpunkt aus als Krebse bezeichnet werden müssen. Auch diese letzteren Geschwülste bestehen zwar aus Schläuchen und Bläschen mit kubischem oder zylindrischem Epithel, wobei das Lumen manchmal noch reichlich Colloid enthält, aber sie verraten ihren bösartigen Charakter durch die Eigenschaft, benachbarte Gewebe (Knorpel, Knochen und Muskeln) zu zerstören. In einem Fall habe ich auch ein Carcinosarkom gesehen, in welchem sich zwischen Schläuchen und Bläschen ein vorwiegend aus Spindelzellen zusammengesetztes, sarkomatöses Stroma befindet. Immer-

hin ist zu betonen, dass bei den Forellen Schilddrüsenvergrößerungen vorkommen, bei welchen histologisch dieselben Bilder zu finden sind wie beim Krebs, bei welchen aber das destruierende Wachstum fehlt. Es ist also unmöglich, zwischen gutartigen Hyperplasien und bösartigen Geschwülsten eine scharfe Grenze zu ziehen.

Die Unsicherheit in der Beurteilung der Schilddrüsenvergrößerung bei den Fischen rührt grösstenteils davon her, dass die Schilddrüse der Fische kein kompaktes, scharf abgegrenztes Organ darstellt, sondern aus einzelnen Bläschen besteht, welche in der Nähe der ventralen Aorta zwischen dem 1. und 3. Kiemenbogen verstreut liegen. Für Rückschlüsse auf den menschlichen Kropf sind Säugetiere viel geeigneter und es war deshalb für die Kropfforschung ein grosser Fortschritt, als Wilms und Bircher im Jahre 1910 als geeignetes Versuchstier für die experimentelle Kropferzeugung die weisse Ratte bezeichneten. Zwar hatten Grassi und Munaron schon früher an Hunden Tränkungsversuche mit sogenanntem Kropfwasser angestellt; aber für Versuche im grossen, welche allein genügende Beweiskraft besitzen, ist natürlich die Ratte viel geeigneter. Es lag nun am nächsten, eine Kontrolle der Trinkwassertheorie an der Ratte vorzunehmen und solche Versuche sind denn auch in grosser Zahl durch Wilms, E. Bircher, Répin, Blauel und Reich, Messerli ausgeführt worden. Alle diese Autoren beantworteten die Frage nach der Wirksamkeit des Trinkwassers als Kropferzeuger in bejahendem Sinne. Nach Wilms wird die kropferzeugende Schädlichkeit des Wassers beim Erhitzen auf 80° zerstört, während Filtration durch Berkefeld-Filter keinen Erfolg hat. Hieraus schliesst Wilms, dass der Kropferreger ein giftiger Stoff aus organischen Substanzen sei, wobei die Schilddrüse eine entgiftende Wirkung ausübe und infolgedessen hypertrophiere. E. Bircher geht noch einen Schritt weiter und bezeichnet die Kropfschädlichkeit als eine colloide, chemische Substanz, die bei der Dialyse zurückgehalten wird. Diese Substanz verliert durch Kochen, längeres Stehenlassen, starkes Schütteln, Versetzung mit chemischen Agentien und bei stärkerer Abkühlung (z. B. im Winter) ganz oder teilweise ihre Wirksamkeit. Die Kropffreiheit der Juragegenden gegenüber der Molasse glaubt Bircher dadurch

erklären zu können, dass das Kropfwasser bei längerem Kontakt mit Jurakalk seine giftige Eigenschaft einbüßen soll, indem z. B. Ratten, welche mit so behandeltem Kropfwasser getränkt wurden, keinen Kropf mehr bekamen. Die Veränderung der Schilddrüse denkt sich E. Bircher in der Weise, dass das Kropfgift direkt auf die Schilddrüse wirke und sogar degenerative Veränderungen hervorrufen könne. Blauel und Reich, welche in Tübingen und Umgebung Tränkungsversuche an Ratten vornahmen, schliessen sich im ganzen den Ausführungen E. Birchers an, erwähnen aber speziell, dass ihre Ratten zum Teil auch bei Verabreichung von gekochtem Wasser einen Kropf bekamen.

Nach Répin ist es besonders die Beschaffenheit der Calciumionen, welche dem Kropfwasser seine Wirksamkeit verleihen soll. Die Calciumionen der kropferzeugenden Quellen sollen leichter in den Körper diffundieren und eine Hypercalcification erzeugen, auf welche die Schilddrüse mit einer Hyperplasie reagiert. Messerli hingegen behauptet, dass diejenigen Quellen im Stande seien, Kropf zu erzeugen, welche durch zahlreiche Bakterien verunreinigt sind. Bei seinen in Lausanne vorgenommenen Tränkungsversuchen an Ratten erhielt er bei den Tieren, welche Wasser aus der Kropfgegend von Payerne bekamen, positive Resultate, während das Leitungswasser von Lausanne aus den Waadtländeralpen wirkungslos blieb. Die oberflächlichen und schlecht gefassten Quellen von Payerne wiesen einen hohen Gehalt an Darmbakterien auf. Messerli glaubt deshalb, dass der Kropf durch eine Darminfektion zu Stande komme, welcher die Schilddrüse als entgiftendes Organ mit einer vermehrten Funktion und anschliessenden Vergrösserung begegnen würde. Er befindet sich in diesem Punkte in Uebereinstimmung mit Sasaki und Mac Carrison. Diese letzteren Autoren vermochten durch Fütterung mit Fäkalien von Ratten oder kropfigen Menschen bei Ratten Kropf zu erzeugen, und Mac Carrison hat mitgeteilt, dass allein durch den Aufenthalt von Ratten in schmutzigen Käfigen Kropf entstehen könne. Mac Carrison war auch der erste, welcher aus der Theorie der Darminfektion die praktischen Konsequenzen zog und durch Desinfektion des Darmes den Kropf beim Menschen bekämpfte. Nach seinen und Messerlis Mitteilungen soll durch eine derartige Behandlung eine erhebliche Besserung oder Heilung des Kropfes erzielt werden können.

Von grosser Bedeutung für die Frage des Rattenkropfes sind in neuerer Zeit die sehr sorgfältig durchgeführten Versuche von Hirschfeld und Klinger geworden. Diese Autoren erhielten bei Ratten, welche in einer Kropfgegend (Ringwil im Zürcher Oberland) gehalten wurden, auch dann Kropf, wenn ausschliesslich destilliertes oder gekochtes Wasser verabreicht wurde. Dabei zeigten diese Ratten denselben Grad von Schilddrüsenvergrößerung wie die mit dem ortseigenen, rohen Wasser getränkten. In einer kropffreien Gegend (Bözen im Fricktal) liess sich auch bei ausschliesslicher Tränkung mit Wasser aus einer Kropfgegend (Ringwil) kein Kropf erzeugen. Tränkungsversuche in Zürich mit dem dortigen Leitungswasser ergaben zuerst negative, später aber wenigstens in einem Teil der Rattenkisten positive Resultate, während in andern Kisten die Ratten dauernd kropffrei blieben. Hieraus ziehen die beiden Forscher den Schluss, dass die kropferzeugende Schädlichkeit unmöglich nur im Wasser vorkomme, und dass der Kropf auch ganz unabhängig vom Wasser zu Stande kommen könne. Ein direkter Kontakt zwischen kropfigen und nichtkropfigen Tieren scheint für die Uebertragung der Krankheit nicht in Betracht zu kommen, da kropfige Ratten, welche aus einer Kropfgegend in eine kropffreie Gegend gebracht wurden, andere Ratten nicht ansteckten, sondern im Gegenteil ihren Kropf beinahe verloren. Auch in Kropfgegenden beschleunigt der direkte Kontakt mit kropfigen Ratten die Entstehung des Kropfes nicht. Fütterung mit Darminhalt von kropfigen Ratten hatte ebenfalls keine besondere Wirkung auf die Schilddrüse. Ueber die Ursachen des Kropfes äussern sich die Autoren sehr vorsichtig, sie geben zwar zu, dass vielleicht eine bestimmte Bakterienflora in einzelnen Rattenkisten (beim Menschen eventuell in bestimmten Häusern) für die Entstehung der Schilddrüsenanschwellung günstige Bedingungen schaffen könnte, aber an anderer Stelle sprechen sie den Gedanken aus, dass der endemische Kropf nicht notwendig als eine Intoxikation chemischer oder infektiöser Natur aufgefasst werden müsse, sondern sehr wohl auch auf einer pathologischen Veränderung des Stoffwechsels, hauptsächlich des Eiweissstoffwechsels beruhen könne.

Zu ganz ähnlichen Resultaten wie Hirschfeld und Klinger kommen auch Landsteiner, Schlagenhauer u. von Wagner.

Auch sie sind der Ansicht, dass das Trinkwasser nicht die einzige Quelle der kropferzeugenden Schädlichkeit sei, da sie an einem Kropforte (Feistritzgraben in Steiermark) auch bei Tränkung mit gekochtem Wasser aus Wien bei Ratten stets Kropf erhielten, während in einer annähernd kropffreien Gegend (Wien) die Tränkung mit Wasser aus einer Kropfgegend erfolglos blieb. Im übrigen sei noch erwähnt, dass Grassi und Munaron bei ihren Versuchen an Hunden, welche in Kropfgegenden (Veltlin und Aostatal) gehalten wurden, ebenfalls bei ausschliesslicher Tränkung mit gekochtem Wasser und Fütterung mit gekochter Nahrung Kropf auftreten sahen, während anderseits junge Hunde, welche an einem kropffreien Orte mit Wasser aus einer Kropfgegend getränkt wurden, kropffrei blieben. Grassi glaubt, dass der Kropf weder eine infektiöse noch eine direkt ansteckende Krankheit sei, dass er hingegen durch verschiedene Faktoren, wie schlechte Nahrung, feuchte, finstere und schlecht gelüftete Wohnung, Wasser, das reich an organischen Substanzen sei, hervorgerufen werden könne.

Aus dieser kurzen Zusammenstellung geht hervor, dass die Rolle des Trinkwassers, welches früher als ausschliesslicher Träger der kropferzeugenden Schädlichkeit galt, heutzutage auf Grund der Experimente sehr verschieden bewertet wird. Während auf der einen Seite E. Bircher, Wilms, Répin, Blauel und Reich geneigt sind, im Trinkwasser die wichtigste, wenn nicht alleinige Ursache des Kropfes zu erblicken, betonen Hirschfeld und Klinger, Landsteiner, Schlagenhauser u. von Wagner sowie Grassi und Munaron, dass der Kropf ganz unabhängig vom Trinkwasser entstehen könne und dass zur Zeit kein Beweis dafür bestehe, dass es «Kropfwässer» gibt. Einen mehr vermittelnden Standpunkt nehmen Mac Carrison und Messerli ein, welche der infektiösen Theorie huldigen und annehmen, dass der Mikroorganismus, welcher den Darm infiziert und indirekt zur Vergrösserung der Schilddrüse führt, sowohl durch das Trinkwasser, als durch Nahrung, Boden und andere Medien in den Körper eindringen könne. Allerdings ist dieser Mikroorganismus bis jetzt trotz aller Bemühungen noch nicht entdeckt worden, und auch die Versuche, mittelst serologischer Reaktionen dem Erreger auf die Spur zu kommen, sind ohne Erfolg geblieben

(Kolle). Dass der menschliche Kropf in mancher Beziehung, namentlich wegen seiner spontanen Rückbildung in kropffreien Orten, nicht mit den gewöhnlichen chronischen Infektionskrankheiten zu vergleichen ist, hat Kolle ausdrücklich betont.

Mit der Histologie des experimentell erzeugten Rattenkropfes haben sich hauptsächlich E. Bircher, Blauel und Reich und Mac Carrison eingehend befasst. Bircher legt das Hauptgewicht auf das Vorkommen der sogenannten Struma nodosa, wobei im Schilddrüsengewebe circumscripte Epithelwucherungen auftreten, die zum Teil als knotenförmige Adenome, d. h. echte Geschwülste aufzufassen sind. Daneben erwähnt er freilich auch eine zweite Form, nämlich eine parenchymatös-hyperplastische, welche zumeist mit degenerativen Veränderungen am Epithel verknüpft sein soll. Blauel und Reich sowie Mac Carrison hingegen betonen, dass der Rattenkropf hauptsächlich durch diffuse hyperplastische Vorgänge charakterisiert sei und dass bei den Ratten sich zuerst eine Struma diffusa parenchymatosa entwickle. Adenome wurden von diesen Autoren nur ganz selten beobachtet.

In den Jahren 1911—13 wurden nun von der schweizerischen Kropfkommission auch umfangreiche Experimente mit weissen Ratten angestellt. Durch das freundliche Entgegenkommen des Vorsitzenden dieser Kommission, Herrn Prof. Kolle in Bern, sowie von Herrn Prof. Kocher, hatte ich Gelegenheit, eine grosse Zahl von Rattenschilddrüsen und Rattenkröpfen, im ganzen gegen 150 Exemplare, einer genauen mikroskopischen Untersuchung zu unterziehen, wobei sich am Anfang Herr Prof. Langhans, mein verehrter Lehrer und Vorgänger, auch an den Untersuchungen beteiligte. Diese Arbeit wurde im Frühjahr 1914 abgeschlossen und sollte mit andern Mitteilungen der schweizerischen Kropfkommission erscheinen, konnte aber leider bis jetzt wegen des Krieges noch nicht publiziert werden. Im folgenden sollen nur die Hauptergebnisse kurz mitgeteilt werden.

Die Ratten, deren Schilddrüsen uns übermittelt wurden, wurden während mehrerer Monate bis über ein Jahr in verschiedenen Ortschaften der Schweiz gehalten und dort einer Tränkung mit bestimmten Wässern unterworfen, wobei die Versuchsbedingungen in einzelnen Stationen variiert wurden. Als

Kontrolltiere dienten Ratten, welche während der ganzen Versuchsdauer kein Wasser, sondern neben der gewöhnlichen vegetabilischen Nahrung nur ungekochte Kuhmilch erhielten. Einzig in der Versuchsgruppe von Herrn Prof. Kocher und bei einigen in Bern gehaltenen Tieren war die Nahrung vorwiegend animalisch (Leber, Fleisch, Eier).

Was zunächst die maximale Grösse der normalen Rattenschilddrüse anbetrifft, so haben wir nach zahlreichen Messungen an Berliner Ratten als obere Grenze 6:3:2¹/₂ mm angenommen, wobei diese Maasse sich nur auf einen Lappen des Organs beziehen.

Um ein Urteil über die Struktur der normalen Rattenschilddrüse zu gewinnen, haben wir zunächst eine grössere Anzahl von Ratten, welche frisch aus Berlin, einer nahezu kropffreien Gegend, eingeführt wurden, untersucht. Das histologische Bild der Schilddrüsen war bei diesen Tieren ziemlich einheitlich. Die Grösse der Bläschen beträgt im Zentrum der Lappen ca. 45—60, in der Peripherie ca. 90—120 μ , das Epithel ist kubisch oder leicht abgeplattet, das Colloid in den Bläschen reichlich, aber im ganzen nur schwach färbbar. Desquamirte Epithelien sind im Lumen nur vereinzelt anzutreffen. Papillen und Schläuche sind in der normalen Rattenschilddrüse höchst selten. Das Stroma ist sehr spärlich und grenzt keine deutlichen Läppchen ab, die Gefässe sind sehr zahlreich und ein dichtes Netz von Capillaren umspinnt die Bläschen.

Die Schilddrüsen der Ratten, welche an den verschiedenen Versuchsstationen gehalten wurden, zeigten nun folgendes Bild:

1. Bern (Bakteriologisches Institut). Versuchsdauer 6—12 Monate.

- a) Tränkung mit Berner Leitungswasser. 5 Tiere. Schilddrüse nicht vergrössert. In 2 Drüsen leichte Epithelwucherung.
- b) Tränkung mit Lauterbrunner Bachwasser. 2 Tiere. Schilddrüse nicht vergrössert, histologisch normal.
- c) Tränkung mit Wasser von Bolligen bei Bern (sog. Kropfquelle). 7 Tiere. Bei 2 fragliche Vergrösserung. Histologisch bei 4 Drüsen geringe Epithelwucherung.
- d) Tränkung mit dialysiertem Bolliger Wasser. 7 Tiere. Schilddrüsen nicht vergrössert. Histologisch in einer Drüse leichte Epithelwucherung, in 4 Drüsen ziemlich starke Degeneration.

e) Tränkung mit Wasser aus der Stockeren-Quelle bei Bolligen (Versuchsreihe von Herrn Prof. Kocher). Fütterung mit Eiern, Milch, Leber. 37 Tiere. Schilddrüse bei 27 Tieren vergrössert, zum Teil sehr beträchtlich. Starke Hyperaemie. Histologisch hauptsächlich degenerative Veränderungen bei normaler Grösse oder nur geringer Verkleinerung der Bläschen.

2. Scherli bei Bern. Kropfegend. Versuchsdauer 4½—6 Monate. Tränkung mit Wasser aus dem dortigen Brunnen. 4 Tiere. Schilddrüse nicht vergrössert, histologisch normal.

3. Sumiswald im Emmenthal. Kropfegend. Versuchsdauer 7 und 8 Monate. Tränkung mit Brunnenwasser. 2 Tiere. Bei 1 Schilddrüse vergrössert. Histologisch geringe Epithelwucherung, diffuse Colloidstruma.

4. Aarau. Kropfegend. Versuchsdauer 6 Monate. Tränkung mit dortigem Leitungswasser durch Herrn Dr. E. Bircher. 7 Tiere. 4 Schilddrüsen vergrössert. Histologisch in den vergrösserten Drüsen und in 1 nicht vergrösserten Drüse Zeichen von Epithelwucherung. Bei 1 Drüse starke Degeneration.

5. Lauterbrunnen. Kropfegend. Versuchsdauer 8 Monate bis 1 Jahr.

a) Tränkung mit Bachwasser. 8 Tiere. 3 Schilddrüsen vergrössert. Histologisch mässige Epithelwucherung, auch bei den nicht vergrösserten Drüsen.

b) Tränkung mit gekochtem Bachwasser. 3 Tiere. Schilddrüse nicht vergrössert. Histologisch in 2 Drüsen leichte Epithelwucherung.

c) Tränkung mit Bachwasser mit Zusatz einer geringen Menge von Jodkali. 5 Tiere. Schilddrüse auffallend klein. Histologisch reichlich stark färbbares Colloid.

d) Tränkung mit Wasser aus der neuen Leitung von Wengen. 3 Tiere. 2 Schilddrüsen vergrössert. Histologisch starke Epithelwucherung bei allen Drüsen, in der nicht vergrösserten Drüse eine Adenomanlage.

e) Tränkung mit Berner Leitungswasser. 3 Tiere. Schilddrüse bei 1 Tier vergrössert. Histologisch in 2 Drüsen Epithelwucherung.

6. Naters im Wallis, bei Brig. Kropfegend. Versuchsdauer 6½ Monate.

a) Tränkung mit Brunnenwasser. 1 Tier. Schilddrüse vergrössert. Histologisch Epithelwucherung.

b) Tränkung mit Milch. 1 Tier. Schilddrüse nicht vergrößert. Histologisch Epithelwucherung.

7. Kazis im Domleschg (Graubünden). Kropfgegend. Versuchsdauer 7¹/₂—12 Monate.

a) Tränkung mit Brunnenwasser. 6 Tiere. Schilddrüse bei allen vergrößert. Histologisch starke Epithelwucherung. Struma diffusa parenchymatosa.

b) Tränkung mit Milch. 11 Tiere. Schilddrüse bei 10 vergrößert. Histologisch dasselbe Bild wie bei Tränkung mit Wasser.

8. St. Immer im Jura. Wenig Kropf. Versuchsdauer 9—15 Monate.

a) Tränkung mit Leitungswasser. 10 Tiere. 9 Schilddrüsen vergrößert. Histologisch Epithelwucherung, zum Teil sehr stark, stellenweise auch Degeneration, mehrere Adenomanlagen und 3 grössere Adenome.

b) Tränkung mit Milch. 1 Tier. Schilddrüse nicht vergrößert. Histologisch ziemlich starke Degeneration.

Die erzielten Schilddrüsenvergrößerungen sind am bedeutendsten in der Gruppe von St. Immer, in welcher 2 Drüsen die Maasse von 13:5:4,5 und 13:4:4 mm erreichten. An 2. Stelle folgt die Gruppe von Kazis, sowie die mit Wasser aus der Stockeren-Quelle getränkte Gruppe von Prof. Kocher. Auch eine der Aarauer Ratten zeigte eine starke Vergrößerung. Bei den übrigen positiven Fällen war die Vergrößerung nicht bedeutend. Auffallend klein waren andererseits die Drüsen der mit Jodkali behandelten Ratten von Lauterbrunnen.

Auf Grund der histologischen Untersuchung dürfen wir nun behaupten, dass die Schilddrüsenvergrößerung in erster Linie auf einer Epithelwucherung beruht. Dies geht erstens daraus hervor, dass in manchen Drüsen die Epithelkerne sehr deutliche Mitosen zeigen. Besonders zahlreich sind die Mitosen bei den Ratten von Kazis. Zweitens finden wir in den vergrößerten Drüsen häufig Drüsenschläuche und Papillen, welche letztere in das Lumen der Bläschen hineinragen. Beides sind epitheliale Formationen, welche normalerweise nur in der wachsenden Schilddrüse in grösserer Zahl vorkommen. Durch Verwachsung von Papillen, sowie durch Sprossung und Abschnürung kleiner Teile der Schläuche können sich neue Bläschen bilden. Drittens ist in den meisten ver-

grösserten Drüsen gegenüber der Norm die geringe Grösse der Bläschen auffallend. Auch diese Tatsache kann nur durch lebhaftes Wachstum des Epithels erklärt werden, wobei aus den alten, grösseren Bläschen zahlreiche junge und kleine entstehen. Es muss also bei den aus kropffreien Gegenden importierten Tieren eine Umwälzung der histologischen Struktur der Schilddrüse stattfinden. Da der Gehalt an Colloid bei den meisten Drüsen mit Epithelwucherung gering ist, so sind wir berechtigt, von einer *Struma diffusa parenchymatosa* zu sprechen. Es erscheint uns jedoch wichtig zu betonen, dass auch in nicht vergrösserten Schilddrüsen Zeichen von Epithelwucherung häufig vorkommen, so dass diese Schilddrüsen auch nicht mehr als normal zu betrachten sind. Die histologische Untersuchung ist demnach ein wertvolles Hilfsmittel für die Erkennung der Anfangsstadien des Kropfes.

Echte Adenome in Form von gut abgegrenzten, selbständigen Wucherungen des Drüsengewebes haben wir nur 4 Mal angetroffen, davon 3 Mal in der Gruppe von St. Immer. Auch Adenomanlagen, d. h. *circumscripte* stark verzweigte, meist schlauchförmige Wucherungen des Drüsengewebes mit Neubildung von Bläschen haben wir nur selten gesehen. In der normalen Schilddrüse sind sie uns nie begegnet. Dass in der Rattenschilddrüse relativ selten scharf abgegrenzte Adenomknoten entstehen, erklären wir aus dem Mangel einer Läppcheneinteilung des normalen Schilddrüsenorgans, und somit auch eines interlobulären Stromas, während letzteres bei der menschlichen Schilddrüse die Kapsel der Adenomknoten liefert und sie schon bei geringer Grösse gegen das umgebende Gewebe scharf abgrenzt.

Zu diesen Wucherungserscheinungen von seiten des Epithels gesellen sich nun in zahlreichen Drüsen Veränderungen des Epithels, welche nur degenerativer Natur sein können. Solche sind auch in Drüsen anzutreffen, bei welchen eine rein cadaveröse Veränderung auszuschliessen ist (gute Konservierung des Trachealepithels). Die Degeneration äussert sich zum Teil in einer starken Desquamation, teils in Veränderungen des Epithels, welches die Wandung der Bläschen bildet. Hier zeigen die Kerne Pyknose und Karyorrhesis, das Protoplasma Vacuolisierung, Quellung oder Auffaserung gegen das Lumen hin.

Manchmal finden sich in derselben Drüse primär degenerierte Stellen mit Bläschen von annähernd normaler Grösse, während andere Stellen starke Epithelwucherung zeigen mit beträchtlich kleineren Bläschen. Besonders stark und diffus ausgebreitet sind die degenerativen Veränderungen in der Versuchsgruppe von Prof. Kocher und bei einigen in Bern und St. Immer gehaltenen Ratten.

Zu den degenerativen Veränderungen gehören sehr wahrscheinlich auch noch gewisse Eigentümlichkeiten des Epithels, welche wir nur in den Schilddrüsen der Kropfgegenden angetroffen haben. Es sind dies erstens abnorm grosse Kerne, welche den doppelten Durchmesser des normalen erreichen können. Zweitens haben wir häufig epitheliale Riesenzellen mit einer grösseren Anzahl von Kernen gesehen. Diese beiden Erscheinungen deuten darauf hin, dass die Fähigkeit zur Teilung des Kernes oder der Zelle, welche normalerweise bei einer bestimmten Grösse eintritt, gelitten hat.

Das Colloid ist in fast allen vergrösserten Drüsen, aber auch in zahlreichen nicht vergrösserten, gegenüber der Norm vermindert. Ganz besonders spärlich ist es in denjenigen Drüsen, welche stärkere Degeneration zeigen. Nur selten begegnen wir in vergrösserten Drüsen einer guten Colloidfüllung der Bläschen, so dass man dann von einer Struma diffusa colloides sprechen kann; doch sind auch in solchen Drüsen stets Zeichen von Epithelwucherung vorhanden. Am stärksten ist der Colloidgehalt in den kleinen Drüsen der mit Jodkali behandelten Lauterbrunner Ratten. Was die Qualität des Colloids anbelangt, so ist das wenig konzentrierte, mit Eosin färbbare Colloid in den vergrösserten Drüsen recht selten, während stark glänzende, mit Haemalaun gefärbte und oft konzentrisch geschichtete, rundliche Schollen recht häufig vorkommen. Ein Teil dieser Schollen ist kalkhaltig.

Das bindegewebige Stroma zwischen den Bläschen ist nur in einzelnen sehr stark vergrösserten Drüsen deutlich vermehrt und stellenweise sogar hyalin. Hie und da haben wir auch eine leichte Verdickung der bindegewebigen Kapsel gesehen.

Von den Blutgefässen ist zu bemerken, dass in vielen vergrösserten und nicht vergrösserten Drüsen eine beträchtliche Hyperaemie vorhanden ist. In den stark degenerierten Drüsen

erreicht dieselbe die höchsten Grade. Interessant sind namentlich auch die Veränderungen der Arterien, denen wir in mehreren Drüsen (Gruppe von St. Immer, Aarau, Lauterbrunnen, Naters) begegnet sind. Sie bestehen in einer Verdickung der Intima, zu welcher in einzelnen Fällen noch eine Verkalkung und Verfettung hinzutritt, ganz analog der menschlichen Arteriosklerose. Auch Verdickungen der Media sind nicht selten und in einem Fall wurde auch eine vacuoläre Degeneration der Media beobachtet. Die Arterienveränderungen treten in unserem Material ausschliesslich in den stark vergrösserten Drüsen auf.

Die hier beschriebenen Merkmale des Rattenkropfes stimmen in den Hauptzügen mit den Schilderungen von E. Bircher, Blauel und Reich und Mac Carrison überein. Nur möchten wir in Übereinstimmung mit den letzteren Autoren die Entwicklung der primären Struma diffusa parenchymatosa in den Vordergrund stellen, welche vielleicht von E. Bircher etwas zu wenig gewürdigt worden ist.

Was aber für uns noch wichtiger ist, das ist die Übereinstimmung der Histologie des Rattenkropfes mit dem endemischen Kropf des Menschen, wie er sich hauptsächlich während des Wachstumsalters in unserer Gegend vorfindet. Haben doch die Arbeiten aus der Langhans'schen Schule gezeigt, dass nicht nur Volumen und Gewicht bei den Berner Drüsen grösser sind als bei den Drüsen kropffreier Gegenden in entsprechenden Altersklassen, sondern dass auch deutliche histologische Unterschiede in den Drüsen verschiedener Herkunft existieren. Die Berner Drüsen zeichnen sich durch die Kleinheit der Bläschen (also Epithelwucherung), grosse, chromatinreiche Epithelkerne, Neigung zu Dequamation, Vermehrung des Stromas und frühzeitige Sklerose der Schilddrüsenarterien aus. Es ist also auch beim Menschen eine Struma diffusa parenchymatosa als Anfangsstadium des endemischen Kropfes vorhanden. Erst etwas später, meistens nach dem 10. Lebensjahre, entsteht dann die Struma nodosa mit ihren Adenomknoten, welche aus circumscribten Wucherungen des Drüsengewebes hervorgehen.

Wenn wir nun die Trinkwassertheorie an unserem Material auf ihre Richtigkeit prüfen, so ergibt sich, dass manche Resul-

tate ihr widersprechen, denn auch die mit Milch getränkten Kontrolltiere zeigen zum Teil grosse Kröpfe, ja in der Gruppe von Kazis sind sie sogar bei den mit Milch getränkten Tieren grösser, als bei den mit Wasser getränkten, und histologisch zeigt sich ganz dieselbe Epithelwucherung bei beiden Versuchsbedingungen.¹⁾ In andern Gruppen zeigten die mit Milch getränkten Ratten zwar keine Vergrösserung, aber doch histologische Veränderungen der Schilddrüse. Ferner wurde in Lauterbrunnen eine Ratte kropfig, die mit Berner Leitungswasser getränkt wurde, während letzteres in Bern gar keine Schilddrüsenvergrösserung bewirkte. Andererseits blieb das Lauterbrunner Bachwasser in Bern ohne Wirkung. Es scheinen also die lokalen Umstände von grösserer Bedeutung zu sein als die Art des Trinkwassers.

Die Versuche mit Kochen, Dialysieren und Stehenlassen des Trinkwassers ergaben bei den betreffenden Tieren keine Vergrösserungen der Schilddrüse und scheinen also auf den ersten Blick mit der Trinkwassertheorie in Einklang zu stehen. Bei Berücksichtigung der histologischen Struktur ergibt sich jedoch, dass einige dieser Drüsen auch eine deutliche Epithelwucherung oder degenerative Veränderungen zeigen. Hier ist also bei einzelnen Drüsen unzweifelhaft ein Anfang der Kropfbildung vorhanden. Wir können also auch bei unserem Material konstatieren, dass sich die Kropfbildung nicht allein aus der Beschaffenheit des Trinkwassers erklären lässt und befinden uns somit in Übereinstimmung mit den oben angeführten Resultaten anderer Autoren. Immerhin wäre es möglich, dass das Trinkwasser wenigstens zum Teil als Träger der kropferzeugenden Schädlichkeit in Betracht käme und dass sich durch Kochen, Dialysieren etc. des Trinkwassers wenigstens eine unter mehreren Bedingungen für die Kropfentstehung ausschalten oder wenigstens abschwächen liesse. Hierfür würde der Umstand sprechen, dass bei den Tieren, welche derartig behandeltes Trinkwasser erhielten, keine einzige Schilddrüsenvergrösserung aufgetreten ist. Doch sind die von uns untersuchten Fälle zu spärlich, als dass wir auf die nega-

¹⁾ Es liegt allerdings die Möglichkeit vor, dass ein im Wasser enthaltenes Toxin in die Kuhmilch übergeht, worauf auch in der Diskussion zu diesem Vortrag von Herrn Prof. Huguenin hingewiesen wurde.

tiven Resultate grosses Gewicht legen könnten. Dass andere Forscher (Hirschfeld und Klinger, Landsteiner, Schlagenhauer und von Wagner) auch bei Kochen des Wassers in Kropfgegenden durchwegs positive Resultate erhielten, wurde schon oben erwähnt.

Besonders hervorheben möchten wir noch, dass die histologische Struktur in einzelnen Versuchsgruppen unseres Materials einen nahezu einheitlichen, charakteristischen Typus aufweist. So z. B. zeichnen sich die Drüsen der Ratten von Kazis durch die Grösse der Epithelien und die zahlreichen Mitosen aus, während in der Gruppe von Prof. Kocher, welche mit Wasser aus der Stockernquelle getränkt und mit animalischer Nahrung gefüttert wurde, die Hyperaemie und die degenerativen Veränderungen vorherrschen. Auch dies spricht dafür, dass nicht ein im Trinkwasser enthaltenes Virus allein den Kropf erzeugt, sondern dass andere Faktoren massgebend sind. Denn sonst würden die Schilddrüsenveränderungen an verschiedenen Orten doch gleichmässiger sein.

Auffallend ist in unserem Material, wenigstens an einzelnen Stationen, die Verschiedenheit zwischen dem Ratten- und Menschenkropf in Bezug auf Häufigkeit und Intensität. In Bern z. B., wo der Kropf in der Bevölkerung nach unseren Erfahrungen am Sektionstisch und nach der Statistik von Dr. Marthe sehr verbreitet ist, sind die Versuche bei den Ratten fast durchwegs negativ geblieben. Aehnlich verhält sich Lauterbrunnen, wo nach der Kocherschen Kropfkarte aus den Jahren 1883 und 84 90% der Schulkinder mit Kropf behaftet sind, während bei den Ratten verhältnismässig wenige und geringe Schilddrüsenvergrösserungen erzielt wurden. Im Gegensatz dazu sehen wir in St. Immer bei den Ratten zum Teil sehr grosse Kröpfe auftreten, während dort die Bevölkerung nur in sehr mässigem Grade von Kropf befallen ist. Diese Inkongruenz zwischen Menschen- und Rattenkropf, welche mit den Ergebnissen anderer Autoren zum Teil in Widerspruch steht, spricht ebenfalls nicht zu Gunsten der ausschliesslichen Trinkwassertheorie. Ebenso wenig kann die lokale Bodenbeschaffenheit ausschlaggebend sein, sei es nun, dass sie durch das Trinkwasser oder durch Ausdünstung wirken soll.

Damit ist freilich über die Trinkwassertheorie des menschlichen Kropfes noch nicht das letzte Wort gesprochen. Genaue ärztliche Beobachtungen über die Möglichkeit einer Verhütung des Kropfes durch Kochen des Trinkwassers wären jedenfalls dringend erwünscht. Die Theorie von Bircher, wonach der menschliche Kropf von bestimmten geologischen Formationen abhängig ist, konnte allerdings in neuerer Zeit von allen Forschern, welche sie einer Nachprüfung unterzogen haben (Hesse, Schittenhelm und Weichardt, Dieterle, Hirschfeld u. Klinger, Pagenstecher, Mac Carrison, Messerli) nicht bestätigt werden. Speziell kann auch von einem Erlöschen der Endemie in Rapperswil nach Dieterle, Hirschfeld und Klinger nicht die Rede sein, da diese bei einer erneuten Untersuchung immer noch 30% der Einwohner kropfig fanden. Gegen die Bedeutung der geologischen Verhältnisse und davon abhängiger Eigenschaften des Wassers spricht übrigens auch das sehr seltene Vorkommen des Kropfes bei wild lebenden Fischen. Trotzdem die Schilddrüse der Salmoniden offenbar sehr leicht mit Kropfbildung reagiert, sehen wir letztere erst bei abnormen Lebensbedingungen auftreten. Auch die hygienischen Verhältnisse, welche nach Mac Carrison und Grassi eine so grosse Rolle spielen sollen, sind wahrscheinlich beim Menschen nicht von grosser Bedeutung, dagegen spricht vor allem das häufige Vorkommen des Kropfes auch bei den besser situierten Klassen, bei welchen Lebensunterhalt und Sauberkeit nichts zu wünschen übrig lassen.

Es wird sich nun vor allem darum handeln, zu erforschen, ob der Kropf mit einer bestimmten Darmbakterienflora zusammenhängt, welche ihrerseits wieder durch Eigenschaften der Nahrung oder eventuell des Trinkwassers bedingt sein könnte. Nimmt man einen Mikroorganismus als einzigen Erreger des Kropfes an, so müsste derselbe, wie Hirschfeld und Klinger sehr richtig bemerken, anscheinend stets erneut von aussen zugeführt werden. Denn nur so erklärt sich die Tatsache, dass kropfige Ratten, in eine kropffreie Gegend verbracht, nach kurzer Zeit eine Verkleinerung ihrer Schilddrüse zeigen. Hiemit stimmen übrigens auch die Erfahrungen beim Menschen vollständig überein. Einer besondern Erforschung bedarf auch noch die Frage, ob die Schilddrüse auf eine bestimmt zusammengesetzte Nahrung mit

einer Vergrößerung reagiert. Unsere eigenen Erfahrungen, sowie diejenigen anderer Autoren, sprechen wenigstens dafür, dass eine sehr eiweissreiche Nahrung im Stande ist, eine Epithelwucherung und Hyperaemie der Schilddrüse auszulösen. Auch beim Kropf der Fische scheint die Art der Ernährung eine grosse Rolle zu spielen.

Wenn nun auch das histologische Bild des Kropfes beim Menschen und bei der Ratte durchaus gemeinsame Züge aufweist, so scheint mir doch in einer Beziehung bei der Uebertragung der an Ratten gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen eine gewisse Vorsicht am Platze. Denn ein Moment spielt sicherlich beim Menschen eine viel grössere Rolle als bei der Ratte und das ist die individuelle Disposition. Die Ratten reagieren innerhalb einer Gruppe ziemlich gleichmässig, beim Menschen hingegen treten die individuellen Verschiedenheiten viel stärker hervor und dazu kommt auch noch die Beeinflussung der Schilddrüse von Seiten der Genitalorgane, welche ja vor allem beim weiblichen Geschlecht nicht zu unterschätzen ist. Vielleicht müssen also beim Menschen innere und äussere Ursachen zusammenwirken, damit das anatomische Bild entsteht, welches wir Kropf nennen.

Wenn wir somit in der Frage nach den Ursachen des Kropfes vorläufig ein «Ignoramus» bekennen müssen, so geht doch wenigstens das eine mit Sicherheit aus den Versuchen der schweizerischen Kropfkommission hervor, dass sich nämlich der Kropf bei der Ratte durch sehr geringe Dosen von Jodkali verhüten lässt. Die günstige Wirkung des Jods auf den menschlichen Kropf, wenigstens auf die diffusen Anfangsstadien desselben, sind ja schon lange bekannt und in gleicher Weise reagiert, wie wir gesehen haben, auch der Kropf der Salmoniden auf Jodzufuhr mit einer beträchtlichen Verkleinerung. Ob das Jod direkt auf Mikroorganismen oder Gifte zerstörend wirkt oder ob es nur im Stoffwechsel die Schilddrüse entlastet, ist noch weiter zu untersuchen. Die Tatsache, dass bei den Salmoniden auch Quecksilber und Arsen eine ähnlich günstige Wirkung entfalten, lässt freilich die erstere Annahme eher zutreffend erscheinen. Jedenfalls aber dürfte eine geeignete Jodzufuhr in sehr kleinen, nicht gesundheitsschädlichen Dosen als

prophylaktisches Mittel gegen den Kropf im Kindesalter ernstlich in Erwägung gezogen werden.

Zum Schlusse sei noch kurz die Frage berührt, ob sich der Kropf bei der Ratte und beim Menschen als reine Hyperplasie erklären lässt, welche bei Annahme einer entgiftenden Funktion der Schilddrüse allein durch die vermehrte Beanspruchung des Organs bewirkt würde. Die Schilddrüse hätte dann die toxischen Produkte, die aus Bakterien oder zerfallenden Eiweisskörpern stammen, zu neutralisieren. Die Epithelwucherung, die Colloidverarmung und die Hyperaemie lassen sich nun zwar ohne Zwang als funktionelle Anpassung deuten. Ob aber die degenerativen Veränderungen des Epithels, der Arterien und des Stromas bloss die Folgen der funktionellen Überanstrengung sind, erscheint doch recht fraglich. Es darf jedenfalls nicht übersehen werden, dass die Schilddrüse schliesslich an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit ankommen kann und dann selbst einer toxischen Schädigung unterliegt. Hierfür spricht das Vorkommen gleichartiger degenerativer Veränderungen bei allgemeinen Infektionskrankheiten und in der Umgebung echt entzündlicher Herde in der Schilddrüse, sowie der ganz allmähliche Übergang des menschlichen Kropfes in die Sklerose und Atrophie der Schilddrüse, wie sie dem endemischen Kretinismus eigen ist. Das Kropfgift, sei es nun einfacher oder komplexer Natur, würde demnach in geringeren Dosen eine Wachstumsförderung, in grösseren hingegen eine Schädigung des Schilddrüsenepithels bewirken. Vom Standpunkt der allgemeinen Pathologie lässt sich diese Annahme mit dem Hinweis auf die Röntgen- und Radiumstrahlen stützen, welche in geringen Dosen das normale und pathologische Wachstum fördern, in grossen Dosen hingegen gewebserstörend wirken.

Die Resultate der experimentellen Kropfforschung sind also vorläufig unbefriedigend. Am ehesten ist, wie Langhans es immer betont hat, eine Lösung des Kropfproblems durch Versuche in einer kropffreien Gegend zu erhoffen, weil dort die Versuchsbedingungen leichter zu überblicken sind. Daneben wird aber die fortlaufende ärztliche Beobachtung in vermehrtem Maasse wieder beigezogen werden müssen, denn sie gibt uns vielleicht ebenso wertvolle Aufschlüsse, wie die Experimente an Ratten.

Literatur.

- E. Bircher.* Zur experimentellen Erzeugung der Struma, zugleich ein Beitrag zu deren Histogenese. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 103. 1910.
- „ Weitere histologische Befunde bei durch Wasser erzeugten Rattenstrumen und Kropfherzen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 112. 1911.
- „ Weitere Beiträge zur experimentellen Erzeugung des Kropfes. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 9. 1911.
- Blauel u. Reich.* Versuche über künstliche Kropferzeugung. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 83. 1913.
- Cameron u. Vincent.* Note on an enlarged thyroid occurring in an elasmobranch fish (*Squalus sucklii*). Journ. of med. research. Bd. 27. 1915.
- Dieterle, Hirschfeld u. Klinger.* Epidemiologische Untersuchungen über den endemischen Kropf. Arch. f. Hyg. Bd. 81. 1913.
- Gaylord u. Marsh.* Carcinoma of the thyroid in the salmonoid fishes. Washington 1914.
- Grassi.* Sulla etiologia del gozzismo. Rom 1914.
- Hesse.* Die Verbreitung des Kropfes im Königreich Sachsen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 102. 1911.
- Hirschfeld u. Klinger.* Experimentelle Untersuchungen über den endemischen Kropf. Arch. f. Hyg. Bd. 85. 1916.
- Kolle.* Über Ziele, Wege und Probleme der Erforschung des endemischen Kropfes. Corr. f. Schweizer Ärzte. 1909.
- Landsteiner, Schlagenhauer u. Wagner v. Jauregg.* Experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie des Kropfes. Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien. Bd. 113. 1914.
- Mac Carrison.* The etiology of endemic goitre. London 1913.
- „ Collected papers on goitre and cretinism. Kalkutta 1915.
- Marine u. Lenhart.* Observations and experiments on the so-called thyroid carcinoma of brook trout. Departm. of Fisheries. 1910. Bull. Nr. 7.
- „ „ Further observations and experiments on the so-called thyroid carcinoma of the brook trout. Journ. of exp. med. Bd. 13. 1911.

- Marsh* u. *Vonwiller*. Thyroid tumor in the sea bass (*Serranus*).
Journ. of cancer research. Bd. 1. 1916.
- Messerli*. Le goitre endémique. Lausanne 1916.
- Pagenstecher*. Über das Vorkommen des endemischen Kropfes u.
der Schilddrüsenvergrößerung am Mittelrhein u. in Nassau
Wiesbaden 1914.
- Pick*. Der Schilddrüsenkrebs der Salmoniden. Berl. klin. W. 1905.
- Plehn*. Bösartiger Kropf bei Salmoniden. Allg. Fischereizeitung.
München 1902.
- „ Über Geschwülste bei Kaltblütern. Wien. klin. W. 1912.
- Répin*. Goitre experimental. Compt. rend. de la soc. de biol.
Bd. 71. 1911. Revue d'hygiène. Bd. 33. 1911.
- Sasaki*. Zur experimentellen Erzeugung der Struma. Deutsche
Zeitschr. f. Chir. Bd. 119. 1912.
- Schittenhelm* u. *Weichardt*. Der endemische Kropf. Berlin 1912.
- Wilms*. Experimentelle Erzeugung und Ursachen des Kropfes.
Deutsche med. W. 1910.