

**Ueber Jodbasedow / von Theodor Kocher.**

**Contributors**

Kocher, Emil Theodor, 1841-1917.  
Royal College of Surgeons of England

**Publication/Creation**

Berlin : August Hirschwald, [1910?]

**Persistent URL**

<https://wellcomecollection.org/works/whtrcpbf>

**Provider**

Royal College of Surgeons

**License and attribution**

This material has been provided by This material has been provided by The Royal College of Surgeons of England. The original may be consulted at The Royal College of Surgeons of England. where the originals may be consulted. Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



Wellcome Collection  
183 Euston Road  
London NW1 2BE UK  
T +44 (0)20 7611 8722  
E [library@wellcomecollection.org](mailto:library@wellcomecollection.org)  
<https://wellcomecollection.org>





7.

Kocher

Sonder-Abdruck

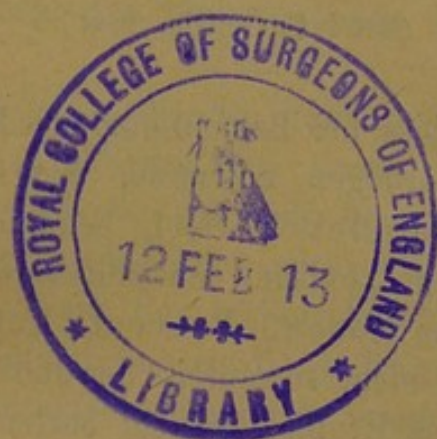
aus dem

Archiv für klinische Chirurgie.

(Verlag von August Hirschwald in Berlin.)







## Ueber Jodbasedow.<sup>1)</sup>

Von

**Theodor Kocher** (Bern).

(Mit 2 Curven im Text.)

---

Die Thatsache, dass bei Behandlung von Kröpfen mit Jod gelegentlich schwere Störungen auftreten, war schon dem Erfinder der Jodbehandlung, Coindet in Genf, bekannt. Rilliet hat sie 1860 unter dem Namen „Jodisme constitutionnel“ zusammengefasst, nachdem schon vorher Rosen, Prevost Lebert die Erklärung für die Erscheinungen nicht sowohl in der Jodvergiftung als in der raschen Resorption des Kropfes gesucht hatten.

Die Analogie der Symptome dieser besonderen Form von Jodismus mit der Basedow'schen Krankheit veranlassten Trousseau zu vermuthen, dass es sich einfach um Individuen handle in diesen Fällen, die schon vorher mit Basedow behaftet waren, und deren Krankheit durch Jod bloss eine Steigerung erfahren habe. Spätere Autoren dagegen, wie Horsley, Möbius, Kocher, Revillod führten die Symptome des Kropfjodismus auf dieselbe Grundlage wie die Basedow'sche Krankheit, nämlich auf Hyperthyreosis zurück, zumal nachdem Baumann's glänzende Entdeckung die Bedeutung des Jods für die Schilddrüsenfunction dargethan hatte.

Die Frage, ob man das Recht hat, geradezu von einem Jod-basedow zu sprechen, hat nicht bloss für die Lehre vom Kropfherzen ein grosses praktisches Interesse, sondern eine viel erheblichere praktische Bedeutung, als man bis jetzt angenommen hat. Die

---

<sup>1)</sup> Vorgetragen am 2. Sitzungstage des XXXIX. Congresses der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 31. März 1910.

Frage des Kropfherzens und des Thyreoidismus bei gewöhnlichem Kropf hat in den letzten Zeiten eine grosse Anzahl von wichtigen Publicationen hervorgerufen<sup>1)</sup> und zu eingehenden Discussionen Anlass gegeben<sup>2)</sup>. Von den Herzstörungen bei Basedow trennte man das Rose'sche Kropfherz (Minnich) in Folge mechanischer Athmungsstörungen, und das Kraus'sche Kropfherz (Kocher) als Folge abgeschwächter thyreotoxischer Fernwirkung<sup>3)</sup> mit der Varietät der *Cardiopathia thyreogenes laevis* von His<sup>4)</sup>. Kann nun der Nachweis geleistet werden, dass Jodbasedow der [nach F. v. Müller<sup>5)</sup> und Kocher weitergefassten] thyreotoxischen Gruppe des Kropfherzens zugehört, so liegt es auf der Hand, dass der Jodbasedow ein bedeutungsvolles Bindeglied zwischen Rose'schem und Kraus'schem Kropfherzen resp. den Herzstörungen bei Basedow bilden muss.

Ausserordentlich gross ist die Zahl der Fälle von grossen und von tiefreichenden Kröpfen, bei denen wegen der starken mechanischen Behinderung der Athmung besonders energische anhaltende Jodbehandlung durchgeführt wird, weil man die Operation für zu gefährlich hält wegen der technischen Schwierigkeiten oder wegen Lungen- und Herzstörungen, die in Folge der mechanischen Athmungs- und Circulationsbehinderung<sup>6)</sup> eingetreten sind. Ueberhaupt dürfen wir annehmen, dass die grosse Mehrzahl aller Kröpfe, die der Chirurg sieht, dank hergebrachtem Schlendrian in der Behandlung, Fälle betrifft, welche unter Jodwirkung stehen oder gestanden haben, sozusagen jodirte Kröpfe sind.

<sup>1)</sup> So früher von Mikulicz und Reinbach, und neuestens aus von Brunn's Klinik von Blauel, Müller und Schlayer, in deren Arbeit eine vortreffliche Uebersicht über den gegenwärtigen Stand der Frage gegeben ist (Beiträge z. klin. Chirurgie 1909).

<sup>2)</sup> Die in Deutschland bekannteste dürfte diejenige vom 23. Congress für innere Medicin in München, April 1909, sein.

<sup>3)</sup> Fr. Müller und Kocher haben an dem erwähnten Congress darauf aufmerksam gemacht, dass die Abschwächung der Symptome nicht Berechtigung gebe, dem Kraus'schen Kropfherzen eine Sonderstellung einzuräumen, sondern dass es zu der grossen Gruppe der thyreotoxischen Erkrankungen gehöre, zu denen auch die Basedow'sche Krankheit rechnet.

<sup>4)</sup> Medic. Klinik. April 1906.

<sup>5)</sup> Vergl. Stiebel, Dissertation. München 1907.

<sup>6)</sup> Bei der Besprechung der mechanischen Einwirkung des Kropfes hat man sich fast immer auf diejenige auf die Athmung beschränkt, die secundär das Herz betheiligt (Rose's Kropfherz). Wir werden an anderem Orte ausführen, dass dies nicht völlig richtig ist.

Dass unter diesen Umständen bei der von Blauel aufgestellten dritten Gruppe, der „Mischform von mechanischer und toxischer Strumawirkung“, die Frage sich aufdrängen muss, ob nicht recht oft die letztere als Folge von Jodbehandlung ersterer künstlich zugefügt sei, ist einleuchtend. Darin gewinnt der Jod-basedow seine grosse praktische Bedeutung. Wir werden uns begnügen, auf diese eine Seite aufmerksam zu machen, verweisen aber auf den Vortrag von Dr. Albert Kocher, der Ihnen auf Grund durch viele Jahre hindurch fortgesetzter gründlicher Studien über die histologischen<sup>1)</sup> und chemischen Vorgänge in der Basedowstruma seine Theorie von der Bedeutung des Jodgehaltes der Schilddrüse für diese Krankheit auseinandersetzen wird.

Wir geben zunächst kurzgefasst eine Beobachtung eines intensiven Jodbasedow aus unserer Klinik:

Marie Sch., 28jährige Fabrikarbeiterin von Heimiswyl in Binningen. Aufnahme 26. 10. 08.

Anamnese vom 29. 10. 08. Patient stammt aus gesunder Familie. Eltern und 10 Geschwister leben und sind gesund. Sie selbst war ganz gesund bis zu ihrem 12. Jahre. Im Alter von 12 Jahren will sie  $\frac{1}{4}$  Jahr lang an Gichtern (Krämpfen) gelitten haben. Verdrehen der Glieder, Augenverdrehen, Schreien, Bewusstlosigkeit. Solche Anfälle sollen sich täglich eingestellt haben und nach einem Vierteljahre, nachdem Patientin in 3 Wochen 36 Würmer erbrochen hatte, sistirt haben. In den folgenden 5 Jahren (vom 12. bis 17. Jahre) hatte Patientin wöchentlich 2 Mal Anfälle von Uebelkeit, die einen Tag dauerten. Es stellte sich starkes Kopfweh ein, Schwäche, Unwohlsein und sehr häufiges Erbrechen bis 17 Mal pro Tag. Die Uebelkeit begann jeweils Morgens beim Erwachen und schwand nach dem Schläfe der folgenden Nacht. Vom 17. bis 20. Jahre wurden diese Tage der Uebelkeit langsam seltener und endeten im Alter von 20 Jahren, nachdem sie vorher sich nur noch in 14tägigen bis 3wöchentlichen Intervallen gezeigt haben. Im Alter von 20 Jahren bekam Patientin im Anschluss an den plötzlichen Tod einer Schwester, die sich mit Petroleum verbrannte, einen Anfall, den der Arzt als Fallendes Weh bezeichnete. Diese Anfälle traten das erste Jahr hindurch täglich 3—4 Mal auf, gewöhnlich mit 1tägigem Intervall. Von da an wurden diese Anfälle stets seltener, zuerst alle Woche bis alle 14 Tage 1 Mal, nachher monatlich, bis sie jetzt nur mehr ca. alle 3 Monate einmal auftreten. Diese Anfälle ereilen Patientin meistens Nachts im Bett, hie und da auch Tags. Patientin stösst dabei einen Schrei aus und wird bewusstlos, sie verdreht die Augen und beisst die Zähne übereinander, sie zuckt mit Händen und Füßen. Nachdem dies vorbei, schläft die Patientin, um nach ca.

<sup>1)</sup> Diese gemeinsam mit Prof. Howald.

1 Stunde mit Kopfweg und Müdigkeit zu erwachen. Urin und Stuhl wird gehalten. Letzter Anfall am 20. 6. 08.

Im Februar 1908 war Patientin 3 Wochen zu Bett, wegen Schmerzen in der Ileocoecalgegend. Die Struma hat Patientin 6—7 Jahre. Sie wuchs langsam immer mehr und wuchs von hinten nach vorn. Sie machte ihr früher nur beim schnellen Springen Beschwerden in der Form von Athemnoth. Oefters suchte Patientin den Kropf durch Salben zu vertreiben, aber umsonst.

Vor 4 Wochen nun las Patientin ein Inserat „In einer Nacht jeder Kropf verschwunden“ von einem Apotheker (Brandli, Kronenapotheke, Olten). Sie liess daher von dem Mittel, Kollin genannt, kommen und rieb 8 Tage lang wacker ein, bis der ganze Hals wund wurde. Sogleich stellte sich Kopfweg, Uebelkeit, Halsweg, Abmagerung, Schwitzen, Heiserkeit, Zittern ein. Patientin rapportirte hiervon den Apotheker mit der Frage, ob sie mit dem Mittel weiter fortfahren oder aufhören solle. Dieser aber berichtete: Weiter fortfahren. Patientinrieb alsdann noch 3 Tage ein. Seit dieser Kur fühlt sich Patientin krank.

Sie ist seit diesen 4 Wochen um 16 Pfund abgemagert. Sie schwitzt stark. Starke Appetitlosigkeit. Stuhl stets regelmässig. Starker Haarausfall. Kein Erbrechen. Oefters Kopfweg. Hin und wieder Uebelkeit. Von Zeit zu Zeit „Nervenanfälle“ bestehend in äusserst starkem Zittern am ganzen Körper. Herzklopfen, Nervosität.

Ein vor 8 Tagen consultirter Arzt führte die angegebenen Beschwerden auf den Kropf zurück und rieth Operation auf hiesiger Klinik an.

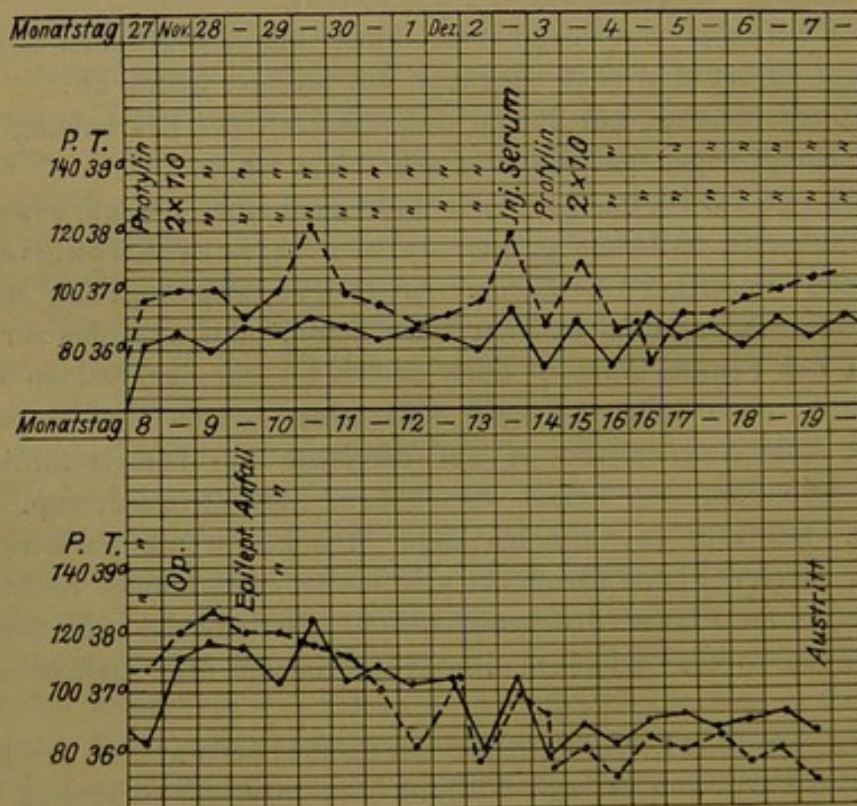
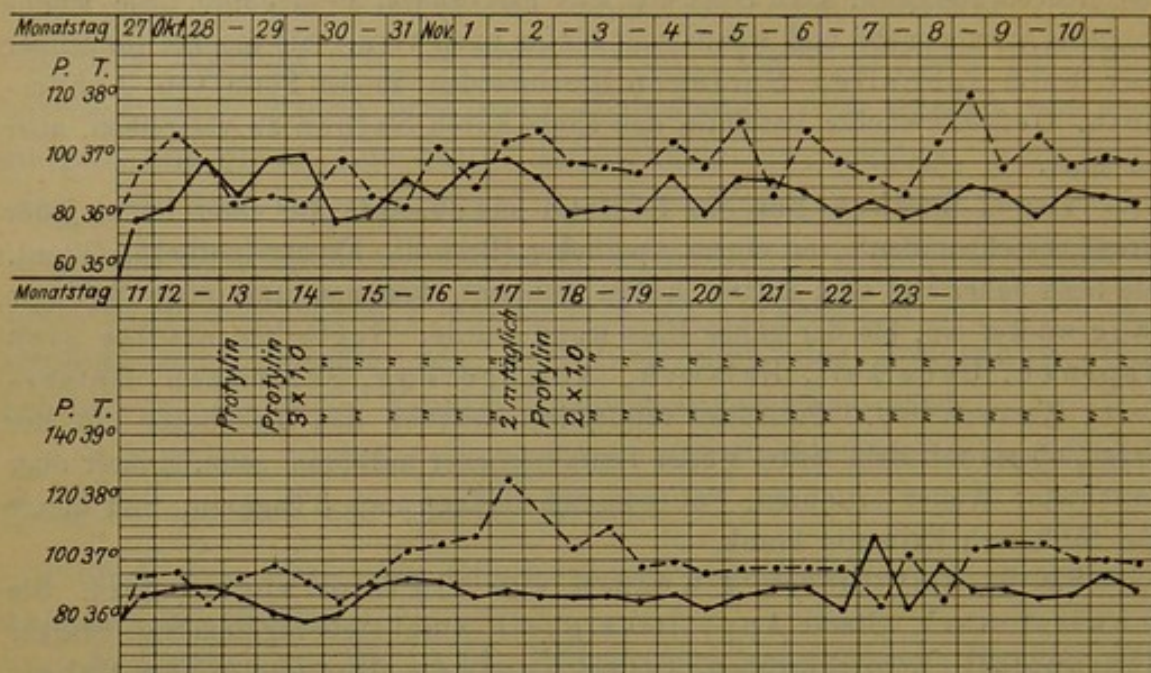
Menses regelmässig; nur fiel ihr auf, dass seit der Erkrankung der Blutverlust ein sehr geringer und das Blut sehr blass ist.

Status vom 26. 10. 08. Am Halse findet man einen weich elastischen Tumor rechterseits, halbkugelig, sehr leicht verschieblich, von gleichmässiger, leicht höckriger Oberfläche. Er ist grossapfelgross und reicht nach unten bis zum Jugulum und zur l. Clavicula, nach oben bis zur Horizontalen durch das Pomum Adami, nach rechts bis zur Senkrechten durch die rechte Pupille, nach links bis zur Senkrechten durch den linken Kieferwinkel. Der linke Sternocleido ist auf der Mitte des Tumors fühlbar. Art. carotis sin. ist hinter den Tumor verschoben. Art. thyreoid. sup. sin. deutlich fühlbar. Kehlkopf in normaler Lage. Trachea wenig nach rechts verschoben; im unteren Theile überdeckt vom normalen Isthmus. Rechte Schilddrüsenhälfte normal, aber druckempfindlich. Stellenweise auf dem Tumor leichtes systolisches Blasen. Blutdruck 155 mm Hg. Gefässverhältnisse normal.

Status vom 11. 11. 08. Patientin hat ausserordentlich frequenten, sehr kleinen Puls von geringer Füllung und mässiger Spannung. Augen glänzen, sind sonst nicht auffällig verändert. Sie hat das Kocher'sche Symptom der momentanen Retraction der oberen Lider bei raschen Bewegungen eines vorgehaltenen Gegenstandes auf- und abwärts<sup>1)</sup>. Wenig

<sup>1)</sup> Siehe Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte. Febr. 1910.

ausgesprochenen Graefe, keinen Möbins; Stellwag positiv. Die geschlossenen Lider zittern. Das Gesicht ist etwas roth, Lippen geröthet, die Zunge bläulich-roth, nicht belegt, zittert, Hände heiss und schweissig, deut-



licher kleinschlägiger Tremor. Die Brüste sind klein, wohlgebildet, Thorax etwas rhachitisch, Haare spärlich. Patientin ist sehr mager. Leichtes Oedem der unteren Extremitäten. Wadenmuskulatur ziemlich kräftig. Herz-

dämpfung rechts bis Mitte, oben bis zur 3. Rippe beim Liegen, links zwei Finger breit ausserhalb der Mamillarlinie. Beim Sitzen steht die obere Grenze an der 4. Rippe und auch der rechte Herzrand rückt etwas nach links herüber. Stimmbänder bewegen sich gut beim Phoniren und Athmen und sehen normal aus. Sie stehen etwas schief von links hinten nach rechts vorne. Im Urin kein Eiweiss, kein Zucker. Hämoglobingehalt 60°.

Operationsbericht vom 8. 12. 08. Novoc.-Adr. 1 pCt. Winkelschnitt links. Durchtrennung von Haut, Fascie. Lospräparieren derselben von Sternothyreoideusmusculatur und Einkerbungen der letzteren oben. Eingehen median. Luxiren des kleinfaustgrossen Strumaknotens links. Excision desselben nach Ligatur 1. der A. thy. sup., 2. der Gefässe am unteren Pol, 3. der A. thy. inf. Belassen einer Schicht Thyreoideagewebe auf der Trachea. Durchquetschen des Isthmus, der zwei Finger breit ist.

Ligaturen mit Seide. Muskelnähte. Drain. Hausnaht. Xeroform. Deckverband.

Verlauf: 9. 11. 08. Drain heraus. Wunde tadellos.

10. 11. 08. Nähte heraus. Bismut-Collodiumverband.

19. 11. 08. Patientin wird entlassen. Sie ist vollkommen ruhig; schwitzt fast nicht mehr. Appetit sehr gut. Patientin fühlt sich sehr gut. Puls niedrig, von guter Qualität.

Am 9. und 10. 11. 2 kurzdauernde Anfälle von Bewusstlosigkeit mit Krämpfen in allen Gliedern.

Der Fall von M. Schürch stellt einen richtigen Jodbasedow dar. Pat. leidet nicht etwa an Jodismus gewöhnlicher Art, hat im Gegentheil wenige Zeichen desselben, dagegen hat sie Struma, exquisite Tachycardie bis 160 P. und darüber, sehr starken kleinschlägigen Tremor der Hände und des ausgestreckt erhobenen Beins (ein Zeichen, das wir stets prüfen und als ebenso constant gefunden haben, wie den Tremor der Hand), einige Lidsymptome; der Arzt fand auch Exophthalmus. Sie ist sehr abgemagert. Das Herz ist dilatirt (2 Querfinger lateral von der Mamillarlinie, nach rechts bis zur Mitte des Sternum). Pat. litt früher an Migräne und seit 8 Jahren an epileptischen Anfällen, die jetzt seltener geworden sind. Eine Struma hat sie seit 6—7 Jahren. Sie hat gegen das Wachsthum derselben mehrfach Einreibungen angewandt, weil sie ihr bei Anstrengung leicht Athembeschwerden verursachte.

Vor 4 Wochen nun rieb sie während 8 Tagen ein von einem Apotheker schwindelhaft angepriesenes Präparat mit sehr starkem Jodgehalt ein, bis der Hals wund wurde und fuhr trotz der eintretenden Störungen weiter fort auf Befehl desselben Apothekers. Im

Verlauf dieser 8 Tage beobachtete sie das Auftreten folgender Symptome: Kopfweg, Halsschmerzen, Heiserkeit, Ueblichkeit, Zittern und starke Schweissausbrüche; sie magerte in 4 Wochen um 16 Pfund ab; das Haar fiel ihr aus; sie wurde „nervös“, bekam Herzklopfen, anfallsweise wurde das Zittern am ganzen Körper sehr stark, die letzten Menses waren sehr viel spärlicher als früher, das Blut blass.

Die objective Untersuchung ergab eine apfelgrosse linksseitige, bewegliche Colloidstruma bei normalem rechtsseitigen aber druckempfindlichem Lappen; das einzige auffällige Symptom war ein leichtes Blasen auf dem Tumor. Wie der mitgetheilte Status des übrigen Körpers ergibt, bestehen die Symptome eines acuten oder subacuten Basedow in den Anfangsstadien in ausgesprochener Weise. Auch die Blutuntersuchung stimmt damit überein, indem eine Abnahme der Leukocyten in toto (4000), der Neutrophilen auf 50 pCt. und eine relative Zunahme der Lymphocyten auf 34 pCt. constatirt wird.<sup>1)</sup>

Die Excision der Colloidstruma bot nichts Besonderes dar und die Heilung erfolgte rasch, so dass die Pat. in 11 Tagen entlassen werden konnte. Sehr bemerkenswerth war aber die rasche Besserung des Allgemeinbefindens nach der Operation. Der Puls, der vorher in der Ruhe um 100 herum geschwankt hatte, oft auf 120 stieg, erhob sich — wie nach Operation bei Basedowkropf fast ausnahmslos — die ersten Tage (gleichzeitig mit der fast ebenso constanten Temperaturerhöhung, hier auf 38,4) auf 128, aber schon nach 6 Tagen war er auf 72 gefallen und erhob sich von da ab auch Abends nicht mehr über 84, sank des Morgens bis 68.

Entsprechend diesem raschen Rückgang der Tachycardie war die Besserung der übrigen Symptome. Es ist im Entlassungsstatus notirt, dass Pat. vollkommen ruhig war, fast gar nicht mehr schwitzte, bei gutem Appetit sich sehr wohl zu fühlen erklärte. Ueber den späteren Verlauf erhielt ich vom Arzte (Dr. Abt in Binningen) am 16. März 1910 folgenden Bericht: M. Sch. zeigt

<sup>1)</sup> J. Gordon und v. Jagic, welche vor Kurzem unsere Blutbefunde bei Basedow bestätigt haben, machen ausdrücklich auf die von uns auch für Jod-basedow festgestellte Thatsache aufmerksam, dass auch die sog. *Formes frustes* und das Basedowoid, welche Stern vom classischen Basedow abtrennt, dieselbe Blutveränderung aufweisen.

eine mediane taubeneigrosse nicht empfindliche Struma. Exophthalmus, Tachycardie und Tremor sind verschwunden, keine Lidsymptome. Pat. hat seither ohne Beschwerden gearbeitet. Epileptische Anfälle, die sie vor der Operation hatte, kommen immer noch von Zeit zu Zeit, doch weniger stark.

Von grossem Interesse ist es nun, dass die chemische Untersuchung, welche Professor Bürgi im pharmakologisch-chemischen Institut auszuführen die Güte hatte, ergab, dass die excidierte Geschwulst einen ganz ungewöhnlich grossen Gehalt an Jod aufwies: pro 1,0 g für die Drüse wurde 0,23 mg Jod nachgewiesen; das macht auf das Gewicht der frischen Drüse von 160,2 g einen Totalgehalt von nicht weniger als 36,8 mg Jod<sup>1)</sup>. Diese gewaltige Anreicherung der Schilddrüse mit Jod in so kurzer Zeit, wie bei unserer Patientin, ist schon an und für sich ein sehr interessantes Factum, welches zeigt, mit welcher Energie die Zellen diesen Stoff an sich zu reissen vermögen. Hätten die anderen Zellen des Körpers eine ähnliche Avidität, so wären 18,4 g Jod aufgespeichert worden. Dass aber die Ablagerung in anderen Geweben eine ganz geringe Rolle spielt, geht aus dem raschen und durchschlagenden Erfolg der Operation hervor. Nach Entfernung des Jodspeichers in dem Tumor gingen alle Symptome rapide zurück.

Die Symptome zeigen mit genügender Klarheit, dass nicht die Aufnahme von Jod als solchem und die Giftwirkung auf die verschiedenen Gewebe als krankmachende Schädlichkeit anzusprechen ist, sondern die Abgabe des in der Schilddrüse organisch verarbeiteten Jods. Die Beleuchtung dieser für die Theorie des Basedow wichtigen Behauptung verlangt ein kurzes Eingehen auf die Symptome des Jodismus.

Wenn man die Schilderungen des Jodismus gewöhnlicher Form, wie sie z. B. Fournier<sup>2)</sup> in seinem *Traité de la Syphilis* auf Grund seiner ausgedehnten Erfahrungen über Jodtherapie giebt, mit den Symptomen des geschilderten Jodbasedow vergleicht, so sieht man, dass die beiden Erkrankungsformen vollkommen zu trennen sind. Bei Jodismus steht als das häufigste Symptom die Coryza im Vordergrund. Diese ist um so häufiger und heftiger, je stärkere Dosen angewandt werden. Sie kann schon nach

<sup>1)</sup> In einem anderen Falle wurde der Jodgehalt auf 50 mg bestimmt.

<sup>2)</sup> Ich folge Briquet in meiner Schilderung.

einigen Stunden eintreten und nimmt oft trotz beibehaltener Behandlung ab.

Epistaxis ist selten. Glottisödem kann gefährlich werden und hat öfter die Tracheotomie nöthig gemacht. Husten mit acuter Tracheitis und Bronchialkatarrh bis zu Grippe mit Ergriffensein von Lunge, Pleura, hier und da mit Bluthusten sind fernere Symptome. Die Congestion kann sich hier zu Lungenödem steigern.

Schwellung mit Trockenheit der Zunge, Mund und Pharynx, gefolgt von Salivation, Magenbeschwerden, Anorexie, Erbrechen, selten Ikterus und starker Durchfall bilden die Symptome seitens der Verdauungsorgane. Es kann auch zu Fieber kommen.

Kopfweh, Neuralgien, hier und da Delirien, Schlaflosigkeit sind häufige nervöse Erscheinungen. Eine wichtige Rolle spielen Hautausschläge, auf die wir nicht im Einzelnen eingehen. Oedem der Augenlider, Röthung der Conjunctiva mit Thränenträufeln, Ohrensausen sind erwähnt. Störungen der Blasenentleerung und seitens der Genitalorgane sind seltene Beigaben.

Atrophie der Brüste als Folge reinen Jodismus wird in Abrede gestellt. Dagegen ist starke Schwellung der Thyreoidea (Marotte) beobachtet.

Zur Erklärung der schweren Formen des Jodismus wird eine gewisse Idiosynkrasie betont. Im Uebrigen ist die Dosis des zugeführten Jods und daher auch der Ort und die Form, in der es einverleibt wird, maassgebend. Für das Auftreten der Localsymptome ist z. Th. die Ausscheidung von Jod direct an der betreffenden Stelle als Ursache nachgewiesen.

Diese kurze Uebersicht genügt vollkommen, um zu zeigen, dass der richtige Jodismus mit den Symptomen nichts zu thun hat, welche als Folge rascher Rückbildung von Kröpfen durch Jodbehandlung in die Erscheinung treten. Freilich sieht man auch hier die schweren Erkrankungsformen hauptsächlich bei Verwendung grosser Dosen, aber es können relativ minimale Dosen schon schlimme Wirkung entfalten; Ort und Form der Jodzufuhr hat viel geringere Wichtigkeit als beim richtigen Jodismus. Maassgebend ist bloss die Art der Reaction seitens der Schilddrüse, und der Schilddrüsen-Jodismus, wie man es ausdrücken könnte, giebt dem Leiden sein Gepräge.

Es handelt sich also durchaus nicht um einen „Jodisme constitutionnel“, wie Rilliet diese besondere Form von Jodvergiftung zu bezeichnen vorschlug, sondern um das, was später Revillod, Jaunin u. A. als „Jodothyreoidismus“ beschrieben haben.

Soll man nun diese Jod-Basedowfälle zum „echten“ Basedow zählen oder nicht? Sobald man darüber klar ist, dass der bei letzterem bisher als auffälligstes Symptom in den Vordergrund gerückte Exophthalmus kein constantes Vorkommniss ist, dass er zumal in den Anfangsstadien der Krankheit selbst bei acutem Einsetzen oft fehlt; dass er in einer Anzahl von Fällen von richtigem Basedow selbst allerschwerster Art gar nie in die Erscheinung tritt, so wird man zugeben müssen, dass hinsichtlich der übrigen Symptome die Analogie der Jodbasedowerkrankung mit dem typischen Basedow wenig zu wünschen übrig lässt.

Dazu kommt, dass Fälle beschrieben sind und beobachtet wurden, wo bei starker Jodwirkung nach Behandlung von Kropfkranken Exophthalmus eintrat. Jaunin<sup>1)</sup> berichtet in einer interessanten Arbeit über „constitutionellen Jodismus etc.“ über mehrere einschlägige Fälle.

Die auffällige und rapide Abmagerung ist in acuten und schweren Fällen von Basedow ein Cardinalsymptom. Sie ist bei Jod-Basedow ungleich stärker (wir haben sie bis zu 65 Pfund erreichen sehen), als man sie zu sehen gewohnt ist bei sonstiger Jodwirkung. Man braucht bloss der Fälle zu gedenken, wo man behufs Diagnosenstellung bei Verdacht auf Syphilis einem Patienten sehr starke Joddosen von 6—10—20 g und darüber zuführt. Dieselben werden oft ohne jeglichen Nachtheil vertragen<sup>2)</sup>. Auch die bei schwerem Basedow so regelmässig vorhandenen Verdauungsstörungen, wie Appetitlosigkeit und Durchfall finden wir angegeben. Die Abmagerung ist am auffälligsten in den Fällen (wie von Beginn der Jodbehandlung des Kropfes an (durch Coindet) bekannt), wo das Jod auf Kröpfe eine glänzende Wirkung entfaltet und dieselben zu rascher Verkleinerung und Rückbildung bringt. Auch Haarausfall und Schweissausbrüche fehlen nicht.

---

<sup>1)</sup> Jaunin, Soc. vandoise de méd. Avril 1899.

<sup>2)</sup> Eine meiner Patientinnen mit Actinomykose verträgt 30 g Jodkalium in 8 Tagen ohne jede üble Nebenwirkung.

Die Aufgeregtheit, Unruhe, Schlaflosigkeit und Ungeduld der Patienten, steht in keiner Weise hinter derjenigen des „echten“ Basedow zurück. Dasselbe gilt von dem charakteristischen Tremor, dieses zu den constantesten Erscheinungen der Erkrankung (seit P. Marie's Nachweisen) rechnenden Symptoms.

Das Herzklopfen oder, besser gesagt, die Tachycardie findet sich ausnahmslos bei Jod-Basedow und zwar hochgradig. Die vorhandene Struma kann in seltenen Fällen druckempfindlich werden vermehrte Anschwellung zeigen, gelegentlich sogar mit Blasegeräusch über den Arterien.

Endlich haben wir gezeigt, dass die wichtigen Verschiebungen des Blutbildes, speciell in Form von Leukopenie und Lymphocytose in Fällen, wo danach gesucht wird, ebenfalls bei Jodbasedow stärkeren Grades nicht fehlen.

R. Stern hat in einer sehr bemerkenswerthen Abhandlung<sup>1)</sup> auf Anregung der auf unserem Gebiete so hochverdienten Forscher von Noorden und v. Frankl-Hochwart den Nachweis zu leisten versucht, dass das Studium der Prognose der verschiedenen Basedowformen zu dem Schlusse führt, dass man bei diesem Sammelbegriff verschiedene Krankheitsgruppen auseinander zu halten hat,

Er unterscheidet zwei Gruppen: den „klassischen Basedow“ und die „Formes frustes“, die niemals ineinander übergehen. Innerhalb dieser zwei Gruppen sind noch je zwei Untergruppen zu machen, welche aber im Gegensatz zu den Hauptgruppen durch Uebergangsformen verknüpft sind; in der ersten Hauptgruppe wird der echte Basedow vom degenerativen Basedow geschieden, in der zweiten das Kropfherz von einem „Basedowoid“.

Wir müssen es einer anderen Gelegenheit vorbehalten, wo wir unser Material sichten und in extenso nach genügend langer Verfolgung der Fälle zusammenstellen werden, um zu den interessanten Erörterungen Stern's Stellung zu nehmen<sup>2)</sup>.

Wir bemerken aber schon hier, dass es ganz was anderes ist, ob vom Standpunkt der Prognose oder von dem der Aetiologie verschiedene Formen des Basedow auseinandergehalten werden.

<sup>1)</sup> Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurologie. 29. Bd.

<sup>2)</sup> Vergl. unsere klin. Vorlesung über Frühdiagnose des Basedow. Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte. Febr. 1910.

Der Jodbasedow weist in prognostischer Hinsicht, wie zu zeigen ist, auch Unterschiede auf gegen andere Formen. Aber Stern betont selber: Die richtige Zusammenfassung verschiedener Erscheinungsformen einer Krankheit ergibt sich erst aus der Erkenntniss des „eigentlichen ätiologischen Factors“ der Krankheit oder wie Stern noch anders sagt, aus der „Erschliessung der wahren Natur“ eines Krankheitsprocesses. Zur Beleuchtung der Richtigkeit dieser Behauptung braucht man nur darauf hinzuweisen, welch ein buntes Gemisch von Krankheitsbildern mit den verschiedensten Symptomen, Prognose und Gelegenheitsursachen in den Rahmen der Tuberculose aufgenommen worden ist, seit Koch uns das wahre Erkennungszeichen der Krankheit durch Entdeckung des Tuberkelbacillus an die Hand gegeben hat.

Obschon man auch für die Basedow'sche Krankheit den Versuch gemacht hat, eine infectiöse Entstehung herauszufinden, weil bei einer gewissen Anzahl von Fällen das Auftreten der Erscheinungen sich an acuten Gelenkrheumatismus, Influenza u. s. w. anschliesst, so ist es doch zur Stunde durchaus nicht wahrscheinlich, dass in einem Bacillus das „Wesen oder die wahre Natur“ der Krankheit beschlossen sei. Dagegen sprechen zu sehr die unleugbaren Erfahrungen über Entstehung und hochgradigste Verschlimmerung des Leidens durch Gemüthsbewegungen, Schreck und Zorn. Dagegen spricht auch die Erzeugungsmöglichkeit eines voll ausgesprochenen Basedow durch Jodzufuhr.

Aber es ist ebenso einseitig, nur den durch psychische Einflüsse bedingten Basedow für den „echten“ resp. „klassischen“ Basedow zu erklären und den Rest für Pseudobasedow. Buschan, der sich sonst viele Verdienste um die Frage erworben hat, ist nach dieser Richtung viel zu weit gegangen, zumal wenn er gegenüber den chirurgischen Erfolgen die wohlwollende Auffassung zum Besten giebt, dass alle von den Chirurgen geheilten Fälle blosse Pseudo-Basedow's gewesen seien.

Etwas anders steht es mit der Unterscheidung eines primären und secundären Basedow, welche Pierre Marie, dieser treffliche Beobachter, aufgestellt hat mit seinem „Goitre basedowifié“ zum Unterschied vom „klassischen Basedow als einer primären Neurose“. Dass Marie damit eine rein ätiologische Unterscheidung meint, geht daraus hervor, dass er ausdrücklich erklärt, es sei fast

unmöglich, zwischen diesen beiden Formen eine Differenzialdiagnose zu machen, wenn man sich nicht auf die Anamnese stützen könne. Aus demselben Grunde verwirft Stern die Trennung von primärem und secundärem Basedow, weil er keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Formen erkennen kann. Diese ausdrückliche Anerkennung der Congruenz im klinischen Krankheitsbild von Seite kompetenter Beobachter scheint uns besonderer Betonung werth. P. Marie neigt allerdings dazu, die thyreogene Entstehung der Krankheit bloss für seinen goitre basedowifié gelten zu lassen, nicht aber in gleicher Weise für die neurotische Form.

Wir haben zu dieser Unterscheidung schon in unseren Vorträgen am Congress f. interne Medicin 1906 und in unserem Vortrag in der Clinical Society in London, Herbst 1906, Stellung genommen und die Berechtigung einer Unterscheidung von primärem und secundärem Basedow insoweit anerkannt als es zweckmässig erscheint, bei Festhalten am thyreogenen Ursprung eine Struma basedowiana von der Struma basedowificata zu trennen, trotz der von P. Marie und Stern betonten Uebereinstimmung des Symptomenbildes in seinen wesentlichen Punkten.

Worin ein genetischer Unterschied dennoch beruht, das ist gerade das Studium des Jodbasedow besonders geeignet ins richtige Licht zu stellen.

Unsere Erfahrung hat uns mehr und mehr belehrt, dass die Struma basedowificata zu einem grossen Theil dem Gebiete des Jodbasedows zugehört.

Die Kranken, welche Symptome von secundärem Basedow aufweisen, haben fast immer Jod in einer oder anderen Form bekommen wegen bestehender Struma. In einer gewissen Anzahl dieser Fälle war freilich übereinstimmend mit Trousseau's Auffassung die Struma schon vorher mit Symptomen vergesellschaftet, wie sie bei leichtem Basedow vorkommen, d. h. es bestanden Anzeichen von thyreotoxischer Einwirkung auf das Herz und andere Organe.

In anderen Fällen trifft dies ganz und gar nicht zu; da fällt der Beginn der Basedow-Symptome mit der Verabfolgung von Jod zusammen, am ausgesprochensten in Fällen, wo die Krankheit in Folge Benutzung zu grosser Dosen acut einsetzt. Weniger deutlich und überzeugend lässt sich der Zusammenhang

darthun in Fällen von Jodgebrauch in kleineren Quanta auf längere Zeit. Allein wir verfügen über eine grosse Zahl von Notizen, nach welchen das Auftreten thyreotoxischer Symptome auch in solchen Fällen allmählicher Entwicklung und Verschlimmerung bestimmt mit dem Beginn der Jodbehandlung zusammenfällt, die starke Verschlimmerung genau Schritt hält mit der Consequenz, mit welcher das Jod anhaltend oder in Unterbrechungen weiter angewandt wird, wo endlich der Beginn einer Besserung von dem Augenblick datirt, wo die Jodmedication ausgesetzt wird.

Andererseits ist es Thatsache, dass sogar nach langem Aussetzen der Jodmittel bedeutende Verschlimmerungen unter Zutritt begünstigender Factoren sich einstellen können. Zu diesen begünstigenden Factoren gehören Einwirkungen auf das Nervensystem in Form von Gemütherschütterungen, intercurrirende infectiöse Krankheiten, Beeinflussung der Herzthätigkeit durch zunehmende mechanische Schädlichkeiten bei intrathoracischen Strumen.

Wenn wir berücksichtigen, dass speciell Colloidkröpfe aufgenommenes Jod sehr lange Zeit festhalten können (nach Untersuchungen von Baumann, Roos, Oswald, A. Kocher, Jolin), so fragt es sich, ob hier noch eine Nachwirkung der Jodmedication mit im Spiele ist.

Abschliessend erscheint es über jeden Zweifel erhaben, dass durch reichliche Jodzufuhr zur Schilddrüse Veränderungen in der Schilddrüse gesetzt werden, welche zu Basedow disponiren, ferner dass leichte Fälle von Basedow eine Verschlimmerung erfahren können, dass endlich bei kranker Schilddrüse direct die Erscheinungen der Basedow'schen Erkrankung durch Jod hervorgerufen werden können, die sich von dem sogenannten klassischen Basedow in den wesentlichen Punkten nicht unterscheiden, vielmehr bei Unkenntniss der Ursachen die Diagnose auf diese Krankheit an nöthigen.

Da nun auf der anderen Seite Schilddrüsenextrakte verschiedener Art Basedow bedeutend verschlimmern, aber auch bei schilddrüsenlosen Menschen Basedowsymptome hervorrufen können; während Jodpräparate soweit wir feststellen konnten, bei thyreopriven Menschen diese Wirkung nicht haben, wohl aber noch bei strumabehafteten Myx-

ödemkranken<sup>1)</sup> (Fälle von Murray, P. Marie u. A.); da ferner das Baumann'sche Jodothylin in grossen Dosen dieselbe Wirkung ausübt wie das Extrakt der ganzen Drüse, bloss quantitativ abweichend; weil wir deshalb genöthigt sind anzunehmen, dass das im Uebermaass in die Circulation gelangende Schilddrüsensecret den Symptomen des Basedow zu Grunde liegt, so folgt der weitere Schluss, dass Jod im Uebermaass Hypersecretion der Schilddrüse hervorruft<sup>2)</sup>.

Um sich klar zu machen, welche Bedeutung die Feststellung des Vorkommens eines Jodbasedow resp. einer Jodhyperthyreosis für die Pathogenese des „klassischen“ Basedow hat, muss man noch folgenden Thatsachen Rechnung tragen: Gesunde Schilddrüsen scheiden aufgenommenes Jod innerhalb ganz bestimmter Grenzen als specifisches Schilddrüsensecret aus und man kann sehr hohe Joddosen dem Körper zuführen, ohne Zeichen von Hyperthyreosis hervorzurufen. Colloidstrumen vermögen absolut grosse Mengen Jod aufzunehmen und aufzuspeichern aber auch ohne es als Secret sofort abzugeben, deshalb ohne dass Basedow-Symptome hinzutreten. Der relative Jodgehalt der Drüse, auf eine Volumseinheit berechnet, bleibt dabei kleiner als bei gesunden Drüsen.

Die Basedow-Schilddrüse enthält in der Regel erheblich weniger Jod als die normale Drüse oder der Colloidkropf. Es giebt aber Fälle, wie Dr. A. Kocher Ihnen auseinandersetzen wird, bei denen ein Jodgehalt nachgewiesen werden kann, der über das bei Colloidkröpfen und normalen Schilddrüsen gefundene Maass hinausgeht, und zwar finden sich gelegentlich solche absolut starken Jodausscheidungen auch bei kleinen Basedowdrüsen, und

---

<sup>1)</sup> A. Kocher hat in seiner grossen Monographie (Grenzgebiete, 1902, S. 73) über einen unserer Fälle berichtet, wo bei einem Patienten mit Myxödem durch grosse Jodgaben das Bild eines Basedow auftrat, aber der Patient hatte einen Kropf.

<sup>2)</sup> Vergleiche über die experimentelle Sekretansammlung in gesunden Schilddrüsen von Thieren die Arbeit von de Ligneris aus unserer Klinik. Wir erinnern ferner daran, dass Dr. Kottmann bei unseren Basedowkranken in neuester Zeit ausser den Ergebnissen der Blutkörperchenzählungen noch ein wichtigeres diagnostisches Merkmal hat nachweisen können, nämlich eine verzögerte oder schwächere Gerinnungsfähigkeit des Blutes mit Abnahme des Fibrins und Fibrinogens, nach Kottmann's Ansicht als Folge vermehrten Abbaus durch Activirung der autolytischen Fermente (durch eine von der Schilddrüse gelieferte Kinase). Er zeigt auch, dass in der Gefrierpunkterniedrigung des Blutes der Gehalt des Blutes an gerinnungshemmenden autolytischen Eiweissabbauprodukten zum Ausdruck kommt, Alles im Gegensatz zu dem Verhalten des Blutes bei Myxödem.

diese Fälle sind z. Th. ganz besonders schwer. Es geht aus letzteren Fällen hervor, dass die Basedowdrüse auch da, wo wenig Jod in ihrem Parenchym nachweislich ist, eine gesteigerte Aufnahmefähigkeit für Jod besitzt, aber das Jod in der Regel nicht festzuhalten vermag. Vielmehr tritt, der vermehrten Jodresorption entsprechend, eine im Verhältniss, ja sogar unverhältnismässig gesteigerte Ausscheidung des jodhaltigen Secretes ein mit ihren Folgen. Es kommt zu einer Schilddrüsen-Diarrhoe, und da das Secret nicht nach aussen, sondern ins Blut gelangt, so kommt es zur Schädigung der übrigen Organe<sup>1)</sup> unter dem Bilde der Hyperthyreose, wie man dasselbe durch directe Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten selbst bei thyreopriven Individuen hervorrufen kann.

A. Kocher hat darauf hingewiesen, dass sich zeigen lässt, dass auch bei Colloidkröpfen eine Verkleinerung durch Jodwirkung eintritt und nachweislich soweit als functionsfähiges Gewebe in der Struma vorhanden ist. Das ist der Grund, dass Jod im Allgemeinen bessere Wirkung entfaltet bei gewissen diffusen Colloidstrumen, welche der einfachen Hyperplasie näher stehen, als bei Knotenbildung mit secundärer Umwandlung des Gewebes. Die Wirkung besteht eben in Anregung zu stärkerer Secretion. Wenn auch Kröpfe mit multiplen Kropfknoten oft stark sich zurückbilden auf Jodgebrauch, so geschieht es, weil zwischen und neben den Knoten reichlich hyperplastisches Schilddrüsen Gewebe liegt und auch die Knoten noch functionstüchtiges Gewebe enthalten können (vergleiche A. Kocher's histologische Nachweise). Endlich sei noch auf die Thatsache hingewiesen, dass es sich in einer Anzahl von Beobachtungen von Eintritt schwerer Basedow-Symptome nach Jodgebrauch um Anwendung auffällig kleiner Dosen gehandelt hat (so bei Jodgebrauch bei Zahnoperationen, bei Gebrauch von Mineralwässern, bei Aufenthalt am Meer); daraus ergibt sich un schwer die Möglichkeit, auch den klassischen Basedow in Beziehung zu bringen mit einer Hypersecretion unter Aufnahme eines secretionsfördernden Stoffes, wie das Jod denselben darstellt, und bei einer Schilddrüse, deren Gewebe auf diese Anregung besonders

---

<sup>1)</sup> Vielleicht durch eine von der Schilddrüse gelieferte, auf protolytische Fermente activirend wirkende Kinase im Sinne Kottmann's. Diese wirkt auf gewisse Organe ganz besonders stark ein, wie Eppinger, Rüdinger und Falta gezeigt haben, daher die complicirten Symptomenbilder.

intensiv reagirt. Aehnlich wie wir für andere Drüsen, für den Darm für Eintritt von vermehrter Secretion und für Diarrhoe verschiedene Ursachen kennen, speciell neben chemisch wirkenden Arzneistoffen Einflüsse des Nervensystems, Gefäß- und Gewebsveränderungen durch vorgängige Entzündungen, so ist es auch denkbar, dass unter nervösen Einflüssen, welche vermehrte Gefäßfüllung<sup>1)</sup> und verändertes Verhalten der secernirenden Zellen zur Folge haben, eine vermehrte Ausscheidung der Secrete in der Schilddrüse zu Stande kommt unter Umständen, wo die Menge des zur Secretion verwandten Materials, speciell des den Schilddrüsen zugeführten Jods sich innerhalb physiologischer Grenzen hält. Es ist fast selbstverständlich, dass die unter Nerveneinfluss und bei gesteigerter Blutzufuhr gebildeten Secrete in ihrer Zusammensetzung von normalen abweichen. Allein diese Abweichung ist Folge der quantitativen Steigerung; es ist deshalb zur Stunde nicht gerechtfertigt, durch den Namen Dysthyreosis die qualitativen Aenderungen in den Vordergrund zu stellen.

Auf diese Weise würde ein Verständniss geschaffen für das Auftreten von Basedows allerschwerster Art nach heftigen Gemütsbewegungen. Die Beobachtungen über Auftreten von Basedow durch nervöse Einflüsse liegen dem Bedürfniss zu Grunde, einen Dualismus zu schaffen und von der thyreogenen Form diejenige abzutrennen, die auf eine primäre Neurose zurückgeführt werden müsse. In Wirklichkeit liegt in beiden Fällen der Hauptgrund zum Auftreten krankhafter Dauersymptome in der Schilddrüse selber; nur der Anstoss ist verschieden: In einem Falle die durch Uebersättigung mit Jod erzwungene Hyperactivität der Drüse, im anderen Falle die auf Nerveneinflüsse zu beziehende Anregung zu der verstärkten Ausscheidung jodhaltigen Secrets, im 3. Falle die nach infectiösen und anderen Erkrankungen der Drüse zurückgebliebenen Circulationsstörungen und Gewebsveränderungen, welche erhöhte Empfänglichkeit für physiologische und pathologische Reize schaffen.

Nach A. Kocher's Nachweisen führt die Halsted'sche Hyperplasie der 2. Schilddrüsenhälfte nach Excision des einen Lappens zu einem ganz entsprechend vermehrten Jodgehalt der stehengebliebenen Seite. Aus diesem gesteigerten Jod-

<sup>1)</sup> Scheint doch der Nachweis geleistet, dass die Nervi laryngei sup. mächtige Gefässerweiterer für die Schilddrüse enthalten.

haushalt bei compensatorischer Hypertrophie ergibt sich die Berechtigung der Annahme eines vermehrten Umsatzes und gesteigerter Secretion auch bei anderweitig bedingten Hyperplasien. Vor Allem ist bei der Struma basedowiana mit ihrem grossen und reichlichen Epithel nach Howald und A. Kocher's Untersuchungen das Secret so beschaffen, dass es sehr rasch abgeführt wird, während dickflüssiges Colloid, wie es sich normal und am ausgeprägtesten bei Colloidkropf vorfindet, einer Aufspeicherung entspricht (ähnlich der des Hodensecrets in einer Samenblase) und wohl auch durch die Einwirkung auf die sich abplattenden Epithelien die Secretion selber beeinträchtigt.

Wir haben öfter bei diffus-colloider Erkrankung, namentlich bei Recidiv nach früheren Excisionen wegen starken Stenoseerscheinungen sehr ausgiebige Enucleationsresectionen vornehmen müssen und sind erstaunt gewesen, zu sehen, wie oft wider Erwarten das übrigbleibende druckentlastete Gewebe die Function völlig wieder aufnahm ohne jegliches Ausfallssymptom. Der Umstand, dass man durch Verabfolgung von Schilddrüsenpräparaten eine vermehrte Ansammlung von Colloid in den Follikeln der Schilddrüse erzielt (nach v. Bruns und v. Baumgarten), aber auch erhebliche Quantitäten Colloid in den Lymphgefässen findet, scheint dafür zu sprechen, dass normales Secret die Ausscheidung und Resorption auch des dicken Colloids begünstigt. Wird zu wenig Secret producirt, so kommt es zu stärkerer Colloidansammlung im Sinne des Colloidkropfes.

Wenn wir nicht umhin können, das Wesen des Jodbasedow und des „klassischen“ Basedows in einer Hyperthyreosis zu sehen, so muss ausdrücklich betont werden, dass nicht jede Hyperthyreosis (auch wenn sie von entsprechender Hyperplasie der Schilddrüse begleitet ist) als pathologisch, geschweige denn als Basedow'sche Krankheit angesprochen werden darf. Sonst kommt man dazu, wie die Publicationen einzelner Chirurgen der Neuzeit beweisen, in kurzer Zeit 50 und 100 Operationen von Basedowfällen mit glänzenden Resultaten publiciren zu können. So hat beispielsweise bei der Schwangerschaft die vermehrte Secretabgabe ins Blut keine nachtheiligen Wirkungen. Die Angabe von einzelnen, zumal leichten Basedowpatienten, dass sie nie so wohl seien oder gewesen seien

wie zur Zeit einer Schwangerschaft, ist für diese Behauptung in hohem Maasse bezeichnend. Dasselbe gilt für viele Fälle von Pubertätshyperplasie mit vermeintlichen Basedow-Symptomen. Rogers <sup>1)</sup> hat vollkommen Recht, dass dabei durch unvorsichtige operative Eingriffe grosser Schaden angerichtet werden kann.

Es handelt sich hier um Vorgänge, welche durch gesteigertes Bedürfniss hervorgerufen sind, ganz ähnlich wie bei der compensatorischen Hypertrophie; ähnlich mag es sich mit gewissen Schilddrüsenschwellungen nach Krankheiten verhalten. Aber sicherlich ist in jeder irgendwie veranlassten Hyperplasie eine gewisse Disposition zu Basedow gegeben, sobald die auslösenden Momente einwirken, unter denen die Jodmedication eine grosse Rolle spielt.

Wir halten es mit Marine und mit Rogers für wahrscheinlich, dass compensatorische Hyperplasie als Folge von Jodmangel vorkommt, und dass in solchen Fällen kleine Joddosen sogar die beste Behandlungsweise darstellen. Deshalb giebt es, wie schon oben erwähnt wurde, Fälle von Kropf mit leichten Basedowsymptomen, die bei Jodbehandlung sich bessern. Wir halten es in solchen Fällen, die nicht selten auf einer Grenze stehen, wo es nicht leicht ist, zu entscheiden, ob man mit beginnendem Myxoedem zu thun hat, für werthvoll, die Diagnose durch genaue Blutuntersuchung ev. auch durch Verabfolgung von Schilddrüsen-tabletten zu sichern. Letztere bedingen Verschlimmerung bei Basedow, Besserung bei Myxoedem.

Das Jod darf im ersten Fall therapeutisch verabreicht, aber nur in kleinsten Dosen (centigrammweise Jodkalium) zugeführt werden; im 2. Falle nutzt Jodmedication nichts.

Bei Basedow bleibt die Jodmedication ein zweiseitiges Schwert und in praxi ist der Schaden, den das Jod bei allen typischen und atypischen Formen von Basedow und Basedowoid anrichtet, viel grösser als der Nutzen <sup>2)</sup>. Andere Behandlung ist deshalb vorzuziehen selbst in diesen Fällen von secundärem Basedow (d. h. mit vorgängigem Kropf).

<sup>1)</sup> Annals of Surgery. 1910.

<sup>2)</sup> Man weiss in praxi noch absolut nicht den Unterschied zu machen zwischen der Jodwirkung bei gesunder Schilddrüse, so auch bei Knotenkröpfen mit viel gesundem Bindegewebe, wo grosse Dosen vertragen werden, und der Jodwirkung bei Kröpfen mit gesteigerter Sekretabfuhr, wo nur die allerkleinsten Dosen nicht schaden.

Was die Prognose des Jodbasedow im engeren Sinne im Vergleich zu dem gewöhnlichen Basedow anbelangt, so haben wir schon andererseits hervorgehoben, dass im Allgemeinen dieser sogenannte secundäre Basedow in Form der Struma basedowificata sich durch gelinden Verlauf auszeichnet. Der Unterschied besteht darin, dass bei Jodbasedow gleichsam gewaltsam eine gewöhnliche Struma zur Hyperthyreosis angeregt wird, bei typischem Basedow die Hypersecretion durch die physiologischen Joddosen bei disponirter Schilddrüse zu Stande kommt. Der Unterschied ist so gross, dass wir einen antagonistischen Einfluss des Colloids bei Colloidkröpfen vermuthend selber versucht und eine unserer Studentinnen, Fräulein Titzste, veranlasst haben, bei Basedowkranken Colloidsubstanzen therapeutisch zu versuchen. Die Versuche sind unter Professor Bürgi's Anleitung in dessen pharmakologischem Laboratorium gemacht und in einer Dissertation veröffentlicht worden und werden jetzt von Dr. Albert Kocher fortgesetzt.

Einen Schutz könnte aber auch das Vorhandensein eines Colloidkropfes gegen Hyperämisirung mit Activirung des Schilddrüsenepithels bieten dadurch, dass ein Theil des Jods aufgenommen wird in dem Colloid des Kropfgewebes und dadurch dem zu raschen Hineingelangen in die Circulation entzogen wird.

Eine weitere Erklärung für günstigere Prognose bei Jodbasedow liegt darin, dass man bis zu einem gewissen Grade die Ursache beseitigen kann durch Weglassung der Jodmedication, soweit nicht das in das Kropfcolloid eingetretene Jod noch nachträglich als jodhaltiges Secret resorbirt wird. Ferner ist ein Hauptunterschied der, dass man es nicht mit einem durch Antecedentien, Heredität etc. in dem Maasse geschwächten, erschöpften Nervensystem zu thun hat, wie so oft bei primärem Basedow.

In den Fällen aber, wo die Jodmedication zu intensiv angewandt oder zu lange fortgesetzt wurde, da zeigt sich ganz deutlich, dass ein principieller Unterschied gegen die anderen Basedowformen nicht besteht. Die Prognose wird gerade so schlecht, wie bei diesen.

Frühbehandlung (speciell operative) erzielt rasche und völlige Heilung, während in den Spätstadien die Operation gefährlich und andere Behandlung nutzlos wird. Der Grund liegt auch in beiden

Fällen darin, dass im Verlauf der Krankheit toxische und irreparable Gewebsschädigungen anderer Organen eintreten (Niere, Herz, Leber).

Diese Veränderungen bieten auch die theilweise Erklärung für die Thatsache, dass die Symptome des Basedows gar nicht selten einige, ja sogar längere Zeit nach Aussetzen des Mittels in intensiver Weise in die Erscheinung treten.

### Schlussfolgerungen zur Therapie.

Hauptsache bei der Therapie des Jodbasedow ist die Prophylaxis: Verhütung zu starker Jodirung der Schilddrüse, selbst da, wo man als Ursache der Hyperplasie Jodmangel zu vermuthen Grund hat.

Bei Colloidkropf ist die Leistungsfähigkeit der Schilddrüse herabgesetzt. Man sieht dies auf gleichsam experimentellem Wege daran, dass bei Enucleation von Kropfknoten die Function sich bessert, andererseits, dass bei diffuser Erkrankung durch zu ergiebige Entfernung von Gewebe viel öfter, als dies bisher bekannt war, gelinde Ausfallserscheinungen auftreten. Man sieht es ferner sehr gut daran, dass letztere spontan mit zunehmender Ausdehnung des Kropfes zu Tage treten können und sich auch einstellen, wenn nach früheren partiellen Excisionen in den zurückgebliebenen Schilddrüsenantheilen neuerdings kropfige Veränderungen auftreten. Solche Beobachtungen haben wir in grösserer Anzahl zur Verfügung.

Wenn demgemäss Jod verabfolgt wird bei Colloidkropf, so hat das seine Berechtigung, da wir oben nachgewiesen haben, dass Jod die Secretion steigert, nicht nur, wie bereits erwähnt, in dem Sinne, dass man Mehransammlung von Colloid in den Schilddrüsenbläschen nachweisen kann, sondern auch in der Weise, dass eine Veränderung des Secretes eintritt, welche raschere Abfuhr begünstigt.

A. Kocher hat durch seine ausgedehnten Jodbestimmungen im Urin bei Gesunden, Kropfkranken und thyreopriven Individuen den Beweis geliefert, dass die Schilddrüse die Jodausscheidung im Urin wesentlich beeinflusst, da sie bei Thyreopriven verlangsamt ist. Auch bei gewissen Kropfkranken findet sich verminderte Jodausscheidung, wie derv ermehrte Jodgehalt bei Excision von

vorher mit Jod behandelten Kropfkranken beweist, durch Retention des Jods. Dagegen währt die Jodausscheidung über die Norm an, wenn durch die Jodzufuhr bei Kropfkranken der Kropf eine wesentliche Verkleinerung erfährt, durch Einwirkung auf functionsfähiges Parenchym im Sinne einer Activirung.

Gemäss dieser Wirkung des Jods ist es von vorneherein klar, dass wir die Wirkung desselben innerhalb einer gewissen Grenze zu halten suchen müssen, da zu leicht die vermehrte Secretion zu Hypersecretion fortschreiten kann und die schlimmen Folgen der Hyperthyreosis hervorruft. Nun giebt es eine Reihe von Schilddrüsenschwellungen, vulgo „Kropf“, welche nicht dem gewöhnlichen Colloidkropf zuzuzählen sind, insofern als sie bedingt sind durch vermehrte Ansprüche des Körpers an Schilddrüsensecret mit durch diese bedingter Hyperplasie. Solches ist z. B. der Fall in der Schwangerschaft und in der Pubertätsentwicklung, speciell des weiblichen Geschlechts. Man sieht oft auch bei knotigen Formen der Kröpfe das dieselben verbindende Schilddrüsengewebe stark hyperplastisch und sehr auffällig vascularisirt.

Die genannten Beispiele physiologisch-compensatorischer Hyperplasie mit Hypersecretion sind diejenigen, welche unter unvorsichtigem Gebrauch von Jod in irgend einer Form Schaden nehmen können und aus dem Zustande einer physiologischen Hyperthyreosis, die einzelne Autoren gerne als *formes frustes* des Basedow oder als Basedowoid bezeichnen, zu einem wirklichen Basedow fortschreiten können, wie wir an unseren Fällen gezeigt haben.

Man könnte höchstens die Berechtigung der Jodzufuhr dadurch begründen, dass — wie Marine, Rogers u. A. es auffassen — die Zufuhr von Jod die Arbeit der Schilddrüse zunächst erleichtert und dadurch stärkerer Hyperplasie vorbeugt, oder, wie mir scheint, dadurch günstig wirkt, dass die erste Wirkung in vermehrter Colloidansammlung in den Bläschen besteht, welche gleichsam als Regulator für weitere Secretion wirkt, wie unter normalen Verhältnissen. Allein zu dieser „physiologischen“ Jodwirkung bedarf es ungemein kleiner Dosen von Jod.

Ich habe selber Fälle von Jodbasedow gesehen, wo sehr kleine Joddosen günstig zu wirken schienen, zumal die Tachycardie mässigten, wie das auch bei dem klassischen Basedow gelegentlich

beobachtet wird.<sup>1)</sup> Im Allgemeinen aber wird durch Jodzufuhr geschadet, weil von einzelnen Aerzten, ganz besonders aber von Apothekern und Geheimmittelkrämern bei den hyperplastischen Formen viel zu grosse Dosen verabfolgt werden. Dadurch verschlimmert man die Basedowsymptome bedeutend und führt rascher die Stadien herbei, in denen die Prognose des Leidens ungünstig wird, weil, wie bei vorgeschrittenem Basedow anderer Genese secundäre Organveränderungen eingetreten sind.

Aber auch kleinere Dosen scheinen aus dem Grunde kaum indicirt bei Jodbasedow, weil in dem Kropf Jod aufgespeichert ist. Nach Cyon's Experimenten liesse sich ein wesentlicher Unterschied zwischen kleinen und grossen Dosen dahin erklären, dass bei ersteren alles Jod in der Schilddrüse in Jodothyryn umgesetzt wird, welches erregend auf das hemmende Nervensystem (Vagus und Depressores) wirkt, den Blutdruck herabsetzt und den Herzschlag verlangsamt und verstärkt. Bei grösseren Dosen dagegen würde Jod auch andere Körper in der Schilddrüse gebunden und wirke dann im Secret wie reines Jod.

Minnich hat diese Auffassung zu der seinigen gemacht und die Basedow'sche Erkrankung als eine Hypothyreosis angesprochen und Marine u. Rogers haben sich ihm wenigstens theilweise angeschlossen. Blum hat schon früher die Theorie der Entgiftung durch Jodirung aufgestellt. Die Erfahrungen am Menschen und die Beobachtungen über Jodbasedow sind nicht geeignet, diese Theorie zu stützen.

Wir haben im Gegentheil schon erwähnt, dass bei „disponirten“ Individuen gar oft sehr kleine und vorübergehend gebrauchte Joddosen genügen, um schon Erscheinungen von Hyperthyreosis hervorzurufen. Gauthier (l. c.) erwähnt interessante Beispiele von rapider Abmagerung (15 kg nach 2 Bepinselungen des Zahnfleisches mit Jod auf zahnärztliche Verordnung). Aehnliche Wirkungen kann der Aufenthalt am Meer haben, Gauthier

<sup>1)</sup> Von kompetenter Seite (Mendel) wird neuestens die intravenöse Einführung von Atoxyl mit Jodnatrium zur Behandlung des Basedow empfohlen, und zwar finden sich unter den 10 Fällen, mit welchen er die gute Wirkung belegt, 4 Fälle von vorherigem Kropf, also von secundärem Basedow. Dagegen sei erwähnt, dass ein so feiner Beobachter wie F. v. Müller in München in seiner Harvey lecture (New York 1907) sagt, die Diagnose auf Hyperthyreoidismus als Grund von Herzleiden könne durch Jodverabfolgung gemacht werden. Die kleinsten Dosen von Jod führen sofortige Verschlimmerung herbei.

erklärt, dass in Genf die Bevölkerung zu einem (erheblichen Antheil) durch Jod „thyreoidisirbar“ sei, und man demgemäss in der Verabfolgung von Jod äusserst vorsichtig sein müsse. Sein Vater habe bei gewöhnlichen Kröpfen bloss 10 cg Jodkali auf 120 g destill. Wassers verschrieben und 1 Esslöffel Morgens nehmen lassen und eine zweite Flasche erst nach 14 Tagen Pause, also binnen 4 Wochen etwa 2 deg.

Wir haben uns über diese Verhältnisse in unserer Bearbeitung der Therapie des Kropfes<sup>1)</sup> schon eingehend geäussert, aber die viel zu grossen Dosen bleiben bei Aerzten und Publicum an der Tagesordnung. So sei denn nochmals betont, dass Leute mit gesunden Schilddrüsen unvergleichlich grössere Dosen von Jod ohne Schaden vertragen, als solche mit Kropf und zwar speciell mit denjenigen Kropfformen, wo mit oder ohne gleichzeitige Bildung grösserer oder kleinerer Kropfknoten Hyperplasie der Schilddrüse vorliegt. Die hyperplastischen Antheile sind es, wie schon A. Kocher bei seinen Jodbestimmungen betont hat, welche das Jod zu Secret verarbeiten, während es sich in Colloidknoten bis zu einem gewissen Grade aufspeichern kann und dadurch momentan unschädlich wird.

P. Marie empfiehlt bei „goitre basedowifé“ Schilddrüsenpräparate zu verabfolgen, während dieselben bei dem neurotischen Basedow schädlich seien. Sie sind sicherlich auch bei Jodbasedow viel öfter schädlich als nützlich, wenn auch nicht zu bestreiten ist, dass Hyperplasien der Schilddrüse unter dem Einfluss von Thyreoidin und verwandten Präparaten sich zurückbilden. Es geschieht das aber immer unter Gefahr momentaner Verschlimmerung der Symptome und die Schwierigkeiten, die richtige (auch wieder sehr kleine) Dosis zu treffen, sind gross. Jodothyryn wirkt weniger ungünstig als Thyreoidin, namentlich auf das Herz; aber wir haben uns bis jetzt von einem principiellen Unterschied zwischen der Wirkung von Jodothyryn und Thyreoidin trotz zahlreich durchgeführter Beobachtungen nicht überzeugen können. Cyon und Osswald<sup>2)</sup> geben zwar an, dass Jodothyryn eine entgegengesetzte Wirkung entfalte als an andere Schilddrüsen-eiweisskörpergebundenes Jod (ersteres setze den Blutdruck herab und verlangsamt und verstärke die Herz-

<sup>1)</sup> Therapie des Kropfes in Leyden und Klemperer.

<sup>2)</sup> Arch. f. ges. Physiol. Bd. 83.

schläge, letzteres umgekehrt). Das Jodothyryn sei an das Thyreoglobulin gebunden, deshalb habe nur letzteres die günstige Wirkung auf Blutdruck und Herzschlag. Das an andere in der Schilddrüse vorhandene Substanzen gebundene Jod entfalte bloss die schädliche Jodwirkung.

Als Hauptmittel zur medicinischen Behandlung des Jodbasedow haben wir das Natrium phosphoricum<sup>1)</sup> und das Protylin kennen gelernt. Wir wandten es an auf Grund der zuerst von A. Kocher geleisteten Nachweise eines gewissen Antagonismus zwischen Jod und Phosphor im Chemismus der Schilddrüse, Nachweise, die später von de Quervain (Aeschbacher) bestätigt wurden. In nicht wenigen Fällen, wo wir wegen Kropfherz und vermuthlich thyreotoxischen Beschwerden zu Rathe gezogen wurden, haben wir darauf aufmerksam machen können, dass die schon lange Zeit erfolglos geübte Jodbehandlung schuld an den Störungen sei und Ersatz derselben durch Phosphate hat der Auffassung vollkommen Recht gegeben.

Es ist wünschenswerth, das Natriumphosphat in möglichst grossen Dosen zu geben und daneben gewisse, kräftigende Diät einhalten zu lassen. Eine einmalige Dose von 2,0 2 Mal täglich wird in der Regel gut vertragen. Wir lassen aber unter Umständen bis zu 3 Mal täglich 4 g in die Höhe geben und lassen das Präparat mit Vorliebe in Milch nehmen (200 g). Auch intramusculäre Injection von Glycerinlösung des Phosphats (1,0 täglich) wirken günstig. Vetlevsen hat gegen Sympathicusneurosen Injectionen von 25 proc. Glycerinlösung des phosphorsauren Natriums empfohlen. Das Protylin ist nicht jedem Magen zuträglich. Aber wo man es zum Mittagessen in Dosen von einem kleinen Kaffeelöffel regelmässig nehmen lassen kann, da hat es eine bemerkenswerthe Besserung des Ernährungszustandes zur Folge.

Es ist interessant, diese Erfahrungsthatsachen günstiger Wirkung von Phosphorzufuhr und gefährlicher Wirkung jeder stärkeren Jodzufuhr der Auffassung entgegenzuhalten, wie sie neuerdings zu Tage tritt: dass Jodmangel dem Basedow zu Grunde liege, so dass Levi und Rothschild<sup>2)</sup> angesichts des (von A. Kocher er-

<sup>1)</sup> Barbera, Arch. f. ges. Physiol. Bd. 79, und Cyon haben festgestellt, dass phosphorsaures Natron auf Vagus und Depressores in entgegengesetztem Sinne (erregend) wirkt, wie Jodnatrium.

<sup>2)</sup> Soc. de biologie. Dec. 1908.

wiesenen) Antagonismus von Jod und Phosphor und dem nachweislich vermehrten Phosphorgehalt der meisten Basedowdrüsen „die Secretionshyperaktivität geradezu als Hypertrophie phosphorée“ bezeichnen.

Die operative Behandlung wird für Kröpfe, welche sich mit Basedowsymptomen nachträglich complicirt haben, so ziemlich von allen Autoren als indicirt anerkannt, weil hier allgemein die thyreogene Natur des Leidens anerkannt wird. Allein ich möchte doch die Frage aufwerfen, was hat denn der Kropf an und für sich mit dem Basedow zu thun? Ist es nicht auffällig, dass in Gegenden, wo Kropfendemie hohen Grades herrscht, Basedow durchaus nicht häufiger vorkommt, als an Orten, wo man von der Endemie nichts weiss? Das, was man als gewöhnlichen Kropf bezeichnet und damit der endemische Kropf, ist ein Colloidkropf. Wie wir bereits gesagt haben, scheint derselbe geradezu ein Schutz gegen Basedow zu sein. Weil ein Colloidkropf sich entwickelt, kommt es vielfach nicht zum Basedow. Auch Marine und Lenhart betrachten den Uebergang der Hyperplasie in Colloidstruma als eine Wendung zum Besseren.

Darum behaupten wir, dass bei secundärem Basedow nach vorgängiger, länger bestehender Struma (P. Marié's goitre basedowifié) die Operation weniger absolut nothwendig ist als bei primärem Basedow. Man braucht zunächst bloss das Jod aus der Therapie wegzulassen und kann von dieser causalen Behandlung in noch uncomplicirten Fällen eine Besserung erwarten.

Damit zu gewöhnlichem Kropf ein Basedow hinzutrete, braucht er ein bestimmtes Etwas. Dieses ist, wie wir in dieser Abhandlung doch zum Mindesten wahrscheinlich gemacht haben, in vielen Fällen das zu viel der Schilddrüse zugeführte Jod und nur soweit dasselbe im Colloidgewebe aufgespeichert ist und von da noch schädlich wirken könnte, ist die Entfernung des Kropfes indicirt und giebt dann auch raschen und vollkommenen Erfolg.

Natürlich ist auch recht oft die Entfernung eines Kropfes indicirt, weil er abgesehen von den Basedowsymptomen durch Druck mechanisch Athmung und Circulation schädigt. Denn die grossen und ganz besonders tief reichenden intrathoracischen Strumen werden mit Vorliebe mit energischen Joddosen behandelt. Aber die Complication mit zugetretenen Basedowsymptomen macht

die ohnehin schwierigen Operationen nicht leichter, im Gegentheil giebt es Fälle, wo die Operation contraindicirt ist, wie bei schwerem primären Basedow, weil bereits secundäre organische Veränderungen des Herzmuskels, der Leber, Nieren, des Pankreas hinzugetreten sind. Dann darf man nicht vergessen und das betonen wir speciell, dass die Parenchymveränderungen, welche zu Hypersecretion führen, nicht nur die colloiden Antheile des Kropfes zu betreffen brauchen, sondern — ja vielleicht vorwiegend — das zwischen den Colloidknoten oder im anderseitigen Lappen befindliche hyperplastische Schilddrüsengewebe. In solchen Fällen kann man Erfahrungen machen, wie sie Gauthier in einem Falle beschreibt, bei welchem sich nach Verabfolgung zu starker Joddosen durch einen Apotheker acut das Bild eines typischen Basedows entwickelte. Nach Besserung der Erscheinungen durch Ruhe und Ergotin entschloss sich die Patientin nach 2—3 Monaten, sich operiren zu lassen. In weniger als 24 Stunden trat Exitus letalis ein ohne Blutung, ohne Fieber, bloss unter extrem rapider Herzthätigkeit und Dyspnoe; „ohne organische Läsion bei der Autopsie“ — „par un empoisonnement thyreoidien suraigu“ — ganz wie in den schwersten Fällen des sog. klassischen oder neurotischen Basedows.

Das wahre Wohl eines Patienten mit grossem, drückendem und speciell tief reichendem Kropf, ganz speciell allen intrathoracischen Formen (auch den bloss partiellen) wird dadurch gewahrt, dass man es nicht darauf ankommen lässt, ihnen durch die Therapie zu den sonstigen starken und bedenklichen Beschwerden noch diejenigen eines Jodbasedow hinzuzufügen, sondern Abstand nimmt von der üblichen Jodtherapie, sobald man sich überzeugt hat, dass kleine Dosen binnen weniger Wochen nicht einen zweifellosen und befriedigenden Erfolg erzielen.

Gerade bei in die Thoraxapertur reichenden Kröpfen sind secundäre Veränderungen durch die hier häufigen Circulationsstörungen und Blutungen ein ganz gewöhnlicher Befund und Jod kann nicht mehr wirken. Vollends, wo ein tiefer Kropf oder ein Kropf überhaupt schon zu Symptomen von Kropfherz geführt hat, sollte die Jodtherapie ausgeschlossen sein von vornherein. Denn es ist nicht leicht zu entscheiden, wie viel Antheil an dem Zustandekommen des Kropfherzens die mechanischen Störungen in Rose's Sinne oder schon leichte thyreotoxische Einflüsse nach Kraus haben.

Wir schliessen: Jodbasedow ist eine häufige, wichtige Form der Basedow'schen Krankheit. Seine Behandlung ist eine in erster Linie prophylaktische durch operative Beseitigung aller Kröpfe, die der rationellen Behandlungsweise mit kleinen Joddosen nach einer auf wenige Wochen beschränkten Beobachtung nicht weichen wollen. In zweiter Linie steht die ätiologische Behandlung im sofortigen Aussetzen jeder Jodmedication (mit ev. Ersatz derselben durch Phosphate) und Abhaltung aller das Nervensystem schädigenden Einflüsse, wie sie bei dem sog. klassischem Basedow neben der operativen Behandlung im Vordergrund stehen.

---

The first of these is the fact that the  
the second is the fact that the  
the third is the fact that the  
the fourth is the fact that the  
the fifth is the fact that the  
the sixth is the fact that the  
the seventh is the fact that the  
the eighth is the fact that the  
the ninth is the fact that the  
the tenth is the fact that the  
the eleventh is the fact that the  
the twelfth is the fact that the  
the thirteenth is the fact that the  
the fourteenth is the fact that the  
the fifteenth is the fact that the  
the sixteenth is the fact that the  
the seventeenth is the fact that the  
the eighteenth is the fact that the  
the nineteenth is the fact that the  
the twentieth is the fact that the  
the twenty-first is the fact that the  
the twenty-second is the fact that the  
the twenty-third is the fact that the  
the twenty-fourth is the fact that the  
the twenty-fifth is the fact that the  
the twenty-sixth is the fact that the  
the twenty-seventh is the fact that the  
the twenty-eighth is the fact that the  
the twenty-ninth is the fact that the  
the thirtieth is the fact that the  
the thirty-first is the fact that the  
the thirty-second is the fact that the  
the thirty-third is the fact that the  
the thirty-fourth is the fact that the  
the thirty-fifth is the fact that the  
the thirty-sixth is the fact that the  
the thirty-seventh is the fact that the  
the thirty-eighth is the fact that the  
the thirty-ninth is the fact that the  
the fortieth is the fact that the  
the forty-first is the fact that the  
the forty-second is the fact that the  
the forty-third is the fact that the  
the forty-fourth is the fact that the  
the forty-fifth is the fact that the  
the forty-sixth is the fact that the  
the forty-seventh is the fact that the  
the forty-eighth is the fact that the  
the forty-ninth is the fact that the  
the fiftieth is the fact that the  
the fifty-first is the fact that the  
the fifty-second is the fact that the  
the fifty-third is the fact that the  
the fifty-fourth is the fact that the  
the fifty-fifth is the fact that the  
the fifty-sixth is the fact that the  
the fifty-seventh is the fact that the  
the fifty-eighth is the fact that the  
the fifty-ninth is the fact that the  
the sixtieth is the fact that the  
the sixty-first is the fact that the  
the sixty-second is the fact that the  
the sixty-third is the fact that the  
the sixty-fourth is the fact that the  
the sixty-fifth is the fact that the  
the sixty-sixth is the fact that the  
the sixty-seventh is the fact that the  
the sixty-eighth is the fact that the  
the sixty-ninth is the fact that the  
the seventieth is the fact that the  
the seventy-first is the fact that the  
the seventy-second is the fact that the  
the seventy-third is the fact that the  
the seventy-fourth is the fact that the  
the seventy-fifth is the fact that the  
the seventy-sixth is the fact that the  
the seventy-seventh is the fact that the  
the seventy-eighth is the fact that the  
the seventy-ninth is the fact that the  
the eightieth is the fact that the  
the eighty-first is the fact that the  
the eighty-second is the fact that the  
the eighty-third is the fact that the  
the eighty-fourth is the fact that the  
the eighty-fifth is the fact that the  
the eighty-sixth is the fact that the  
the eighty-seventh is the fact that the  
the eighty-eighth is the fact that the  
the eighty-ninth is the fact that the  
the ninetieth is the fact that the  
the ninety-first is the fact that the  
the ninety-second is the fact that the  
the ninety-third is the fact that the  
the ninety-fourth is the fact that the  
the ninety-fifth is the fact that the  
the ninety-sixth is the fact that the  
the ninety-seventh is the fact that the  
the ninety-eighth is the fact that the  
the ninety-ninth is the fact that the  
the hundredth is the fact that the



