

(Aus dem Histologischen Laboratorium der Kasaner Universität.
Direktor: Prof. Dr. A. N. Mislawsky.)

**Zur Morphologie des experimentellen Hyperthyreoidismus.
Das inkretorische System des im Wachstum begriffenen Organismus
bei systematischer Fütterung mit Schilddrüsensubstanz.**

Von
Dr. E. Kliwanskaja-Kroll.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Dezember 1927.)

Allgemeiner Teil.

Nebenniere.

1. Einleitung.

Seit *J. Gudernatsch* in seinen klassischen Versuchen den Einfluß der mit der Nahrung in den Organismus der Froschlarven eingeführten Schilddrüsensubstanz auf die Schnelligkeit des Metamorphoseverlaufs dieser Tiere nachgewiesen und damit für die Erforschung der Funktionen der *Gl. thyreoidea* eine neue Bahn erschlossen hat, ist der sog. „experimentelle Hyperthyreoidismus“ als Methode, die Bedeutung der Tätigkeit des genannten Organs für den Organismus nach verschiedenen Seiten hin zu ermitteln, in der wissenschaftlichen Literatur in weitestem Maße Allgemeingut geworden. In dem verhältnismäßig kurzen Zeitraum, der uns vom Tage der Veröffentlichung der *Gudernatschschen* Forschungsergebnisse trennt, ist um die beregte Frage bereits ein umfangreiches, in zahlreichen Arbeiten vertretenes Sonderschrifttum entstanden, das in die Eigentümlichkeiten des Stoffwechsels im ganzen sowohl wie auch der einzelnen Seiten desselben, wie er bei erhöhtem Gehalt des wirkenden Prinzips der Schilddrüse im Organismus statthatt, Klarheit zu bringen sucht. Nachdem zuerst Amphibien als Gegenstand für die betreffenden Untersuchungen gedient hatten, wurden diese bald auch auf andere Wirbeltierklassen ausgedehnt, und gegenwärtig verfügen wir bereits über ein völlig feststehendes physiologisches Bild des uns beschäftigenden Vorgangs auch für die Säugetiere und Vögel.

Allein, wenn wir das angesammelte Literaturmaterial zur Lehre vom experimentellen Hyperthyreoidismus einer aufmerksamen Durchsicht unterziehen, so haben wir von vornherein eine hervorstechende Eigen-

tümlichkeit desselben zu verzeichnen, die darin zutage tritt, daß in den dieser Frage gewidmeten zahlreichen, zuweilen allerdings auch sehr widersprechenden, physiologischen und pathologischen Untersuchungen die morphologische Seite des Vorganges selbst fast gar nicht berührt wird.

Wir vermögen in dieser Hinsicht den Befunden der umfangreichen, der Basedowschen Krankheit gewidmeten pathologisch-anatomischen Literatur keine entscheidende Bedeutung beizumessen, da die Entstehung dieser Erkrankung bisher nicht als völlig aufgeklärt gelten darf. In der pathologisch-anatomischen Literatur begegnen wir mehr oder weniger begründeten Anschauungen, nach denen zum mindesten einige Formen des M. Basedowii ihre Entstehung nicht bloß der primären Mehrleistung der Schilddrüse verdanken.

Andererseits vermochten wir, wenn wir von einigen rein makroskopischen Befunden abssehen, die in der Hauptsache Größe und Gewicht einiger Organe beim experimentellen Hyperthyreoidismus betrafen, unter dem uns zugänglichen Schrifttum lediglich 11 Arbeiten zu verzeichnen, die den Zustand des einen oder anderen Organs unter den in Rede stehenden Bedingungen, in die der Organismus versetzt war, vom histologischen Standpunkt aus beleuchteten.

So hat *M. Kojima* an Katzen, Hunden, Kaninchen, Mäusen und Ratten durch Fütterung mit Schilddrüsensubstanz sämtliche Hauptsymptome des Hyperthyreoidismus erzeugt. Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse waren bei allen hyperthyreoidisierten Tieren, am stärksten aber bei Ratten, ausgeprägt. Von der stärksten Veränderung sind die Zellen des endokrinen Parenchyms betroffen, die größer an Zahl, aber geringer an Umfang werden als in der normalen Bauchspeicheldrüse. Während der ersten Tage der Fütterung mit Schilddrüse sind Kernteilungsfiguren zu erkennen. Mitosen kommen sehr häufig vor: 3—6 in einem Gesichtsfeld. Mit diesen Erscheinungen zusammenhängend macht sich Abnahme der Zymogenkörper im Zelleib bemerkbar; mitunter sind Vakuolen wahrzunehmen.

Weder in den Zellen der Langerhansschen Inseln noch in den zentroacinarösen Zellen waren irgend merkliche Veränderungen aufzufinden. Bei Mäusen fand *Kojima*, bei Fütterung mit Schilddrüse fast die gleichen Veränderungen wie bei Ratten. Bei Katzen, Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen waren keine Mitosen zu entdecken, jedoch war Abnahme des Zymogens gleicherweise wie oben zu bemerken.

H. Hoshimoto studierte den Einfluß der Fütterung mit Schilddrüsensubstanz auf die physiologische Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse an weißen Ratten. Er fand, daß solche Fütterung in einer Menge von 0,1—0,5 ein Fallen der diastatischen Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse um 40—90% zur Folge hatte, was von Veränderung der acidophilen Körnung in den Zellen begleitet war.

Aus dem an Meerschweinchen erzielten Versuchsergebnissen entnahm *Cameron*, daß der künstliche Hyperthyreoidismus bei ihnen Hypertrophie der Bauchspeicheldrüse und Größenzunahme der Langerhansschen Inseln hervorruft.

Ganz andere Befunde erhielt *M. Glaser*. Er fand, daß in der Bauchspeicheldrüse der weißen Maus, die die genügende Menge Nahrung und während eines gewissen Zeitraumes Thyroxineinspritzungen erhalten hatte, sowohl der exokrine

wie der endokrine drüsige Abschnitt im Vergleich mit dem ursprünglichen Gewicht erheblich zurückgegangen war. Dieser Gewichtsabfall entspricht dem, wie er beim Hungern des Tieres eintritt.

Der experimentelle Hyperthyreoidismus der weißen Ratten in *M. Kojimas* Versuch rief in der Hypophyse eine ganze Reihe Veränderungen hervor. Wurden die Ratten nur während eines kurzen Zeitraumes mit Schilddrüse gefüttert, so ergab sich Abnahme der eosinophilen Zellen in der Pars anterior. Der Zelleib der Basophilen ist stärker vakuolisiert als bei den Eosinophilen. Von ihren Kernen sind viele vom Hämatoxylin kaum gefärbt. Die Interglandularspalte enthält eine beträchtliche Menge Hyalin. Dauert die Fütterung mit Schilddrüse aber lange, so lässt sich eine allmähliche Zunahme der Eosinophilen und ebenso Zunahme der Zellen in der Pars intermedia beobachten. Bei den mit Schilddrüse gefütterten Tieren sind große Blasen wahrzunehmen, die in der Pars anterior Hyalin enthalten. Gewisse Mengen großer Hyalintropfen werden auch in der Pars posterior beobachtet.

Beim Versuchshyperthyreoidismus der weißen Ratten fand *M. Kojima* eine bedeutende Veränderung in der Schilddrüse. Die Drüsenvilli sind breiter als in der Norm und von Kolloid gedehnt. Die Deckepithelien abgeflacht. Die Grenze zwischen Kolloid und Zelleib weniger scharf; Zellkerne durch Hämatoxylin tief gefärbt. Die Dehnung der Bläschen durch das Kolloid ergibt einen merklichen Abbau des interfollikulären Bindegewebes. Das Kolloid färbt sich schwach mit Eosin. Zufällige Zelltrümmer sind mit dem Kolloid vermischt zu beobachten. Die Veränderungen sind am meisten ausgeprägt, wenn die Fütterung einen längeren Zeitraum hindurch andauert hat. Unter den Veränderungen der Schilddrüse lassen sich viele individuelle Unterschiede wahrnehmen.

K. Georgijewsky findet die gleichen Erscheinungen in der Schilddrüse hyperthyreoidisierter Hunde. Ebenso stellt er kolloidgedehnte Follikel und abgeflachtes kubisches Epithel fest. Die Blut- und Lymphgefäß sind von den erweiterten Bläschen zusammengepreßt; häufig ist die Wandung zwischen zwei benachbarten Follikeln zerrissen und sie sind miteinander vereinigt.

P. Herring fand Verkleinerung der Schilddrüse beim experimentellen Hyperthyreoidismus sowie die gleichen histologischen Veränderungen wie andere Untersucher. Diese Befunde weisen seines Erachtens auf herabgesetzte Tätigkeit der Drüse hin.

E. Leupold und *F. Seisser* fanden beim experimentellen Hyperthyreoidismus der Kaninchen im Ovarium keine doppelbrechende Stoffe oder sie entdeckten sie in geringer Menge nur in den Lymphspalten und -Gefäßen, in der Umgebung der Blutgefäße, wohin sie aller Wahrscheinlichkeit nach durch Aufsaugung aus atroisierten Follikeln geraten sind. Eine der augenfälligsten Veränderungen war die größere Anzahl der verödeten Follikel, die die in der Norm zu beobachtende übertraf.

Bei der Untersuchung der in den Hoden weißer Mäuse erfolgenden Veränderungen bediente sich *K. Saller* des Verfahrens der planimetrischen Messung der einzelnen Hodengewebe nach *Glaser*. Bei Fütterung mit großen giftigen Mengen von Schilddrüsensubstanz fiel unter allgemeiner Erhöhung des Stoffwechsels das Gewicht des Hodens unmittelbar auf den Abfall des Körpermengen. Das Gewicht des Zwischengewebes sank im Verhältnis zum Gesamtkörpermengen in stärkerem Grade als das Gewicht der Samenkanälchen. Fütterung mit geringen Schilddrüsensubstanz ruft keine merklichen Veränderungen im Gesamtkörpermengen hervor, schädigt aber die Hoden und besonders deren samenbildenden Abschnitt, wobei der interstitielle Abschnitt im Verhältnis zum Gesamtkörpermengen eine unbedeutende Gewichtszunahme erfährt. In den Versuchen mit

im Wachstum begriffenen Tieren ist die Gewichtszunahme des Hodens unter dem Einfluß großer Schilddrüsegaben bemerkbarer, als die Gewichtszunahme des ganzen Körpers, was darauf hinweist, daß die giftige Wirkung der Schilddrüse anfangs die Wachstumsfunktion des gesamten Organismus, dann aber lediglich die des Hodens hemmt. Die Reaktion der einzelnen Hodengewebe des im Wachstum begriffenen Körpers auf große Mengen Schilddrüsensubstanz war dem Autor, infolge individueller Verschiedenheit derselben bei den einzelnen Tieren, genau klarzustellen nicht möglich.

Aus den angeführten Schrifttumangaben, den einzigen, die wir finden konnten, sieht man, wie abgerissen und vor allem wenig systematisch die Angaben sind, über die wir hinsichtlich des morphologischen Bildes der Vorgänge verfügen, welche sich bei dem experimentellen Hyperthyreoidismus in den verschiedenen Organen abspielen. Indes aber dürfte unseres Erachtens der Mangel einer festen morphologischen Grundlage die schwächste Seite in der Lehre von dem genannten Zustand bilden, indem dadurch die Deutung der physiologischen Befunde im Sinne einer Klärung des Einflusses, den die Veränderung des Gesamtstoffwechsels unter der Wirkung erhöhter Schilddrüsentätigkeit auf die Funktionen anderer Organe des Organismus ausübt, erheblich erschwert wird.

Von besonderer Wichtigkeit aber ist dieser Umstand im Hinblick auf die Organe des inkretorischen Systems, die Regulierungsorgane des Gesamtstoffwechsels, die auf jegliche Veränderungen desselben scharf reagieren, — da wir nur bei Vergleichung des morphologischen Bildes ihres Zustandes mit den physiologischen Befunden zu einem richtigen Schluß über die Art und Weise ihrer Beteiligung an dem einen oder anderen Vorgang gelangen können.

Daß eine solche systematische Untersuchung des inkretorischen Systems eines Organismus, der in den vom Hyperthyreoidismus gegebenen Bedingungen sich entwickelt, besondere Beachtung — wenn vielleicht auch nur vom konstitutionellen Standpunkt aus — erheischt, scheint uns keines besonderen Beweises zu bedürfen.

In Anbetracht der geringfügigen Anzahl von Arbeiten zur Morphologie der inkretorischen Drüsen beim experimentellen Hyperthyreoidismus, insbesondere bei erwachsenen Tieren, wurde uns von Prof. *A. N. Mislawsky* für unsere Arbeit das vorstehende Thema zur Morphologie der endokrinen Drüsen beim künstlichen Hyperthyreoidismus der im Wachstum begriffenen weißen Ratte gestellt.

Hierfür sowie für Anleitung bei der Ausführung desselben spreche ich dem hochgeschätzten Herrn Prof. *A. N. Mislawsky* meinen aufrichtigen Dank aus. Desgleichen bin ich den Herren Dr. *B. J. Lawrentjew* und Dr. *N. G. Kolossow* für kollegialen Beistand zur Erkenntlichkeit verpflichtet.

2. Das Untersuchungsmaterial und die physiologischen Befunde der Rattenfütterungsversuche mit Schilddrüsensubstanz.

Da unsere Versuche die Beobachtung der beim experimentellen Hyperthyreoidismus im wachsenden Organismus vor sich gehenden Veränderungen bezeichneten, so setzten wir die für sie bestimmten 3 wöchigen jungen Ratten ab, sobald sie sich gewöhnt hatten, außer der Muttermilch auch andere Nahrung zu sich zu nehmen. Die jungen Ratten wurden für Versuch und Vergleich aus dem gleichen Nest genommen und in gesonderten Käfigen untergebracht. Als Nahrung erhielten sowohl Versuchs- als auch Vergleichstiere in unbegrenzter Menge Weißbrot, Milch und gekochtes Fleisch. Die Versuchstiere erhielten außerdem eine bestimmte Menge getrockneter Schilddrüse.

Die Schilddrüse vom Rind wurde nach Zustellung aus dem Schlachthaus am Tage der Tötung des Tieres von Fett und Bindegewebe unverzüglich gereinigt, mit einem Rasiermesser in möglichst dünne Scheiben geschnitten und während mehrerer Stunden im Trockenschrank getrocknet. Die getrockneten Stücke wurden in einem Fayencemörser zerkleinert und dann ausgewogen.

Mittels andauernder Versuche gelang es, für die Schilddrüsensubstanz eine Mengenbestimmung ausfindig zu machen, die die Beobachtungen an den Ratten mit Hyperthyreoidismuserscheinungen dauernd ermöglichte und nicht den Tod des Tieres unmittelbar zur Folge hatte. Während der ersten 10 Tage erhielten die Ratten 0,01, in den folgenden 10 Tagen 0,02 und in der ganzen übrigen Zeit 0,03 getrockneter Schilddrüse täglich. Das Schilddrüsenpulver wurde in das Weiche von Brot eingerollt und sofort von den Ratten sehr gern verzehrt.

Insgesamt wurden 61 Versuche an 25 Nestern oder 122 Ratten angestellt, wie aus der beiliegenden Tabelle zu ersehen ist.

Der längste Fütterungsversuch dauerte 240 Tage.

Bei der Fütterung mit Schilddrüse waren an den Ratten nach kurzer Zeit Veränderungen in der Behaarung zu beobachten: die Farbe wurde mehr gelb als die der Vergleichstiere, die einzelnen Haare standen hervor wie vom Wollhaar losgelöst und das Fell erschien durchaus grobhaarig. Das Gesamtaussehen der Ratte veränderte sich: sie wurde in der ganzen Länge des Körpers gleichmäßig schmal, während die Gestalt des Vergleichstieres in der Beckengegend eine Verbreiterung zeigte. Diese Veränderungen im Äußeren der Ratte sind auf den Aufnahmen deutlich wahrzunehmen (Abb. 1).

Die Nasenhaut der Versuchstiere war von hellerer Färbung als die des normalen Tieres. Im Charakter wurden die Versuchstiere unruhiger, geschäftiger, sie zeigten im Vergleich zu den Vergleichstieren erhöhte Lebendigkeit. In den paar ersten Tagen lief die Gewichtskurve der Versuchsratten der Vergleichskurve parallel, um danach recht bemerk-



Abb. 1. a) Vergleichstier, normales Männchen gleichen Alters; b) Männchen nach 4 monatiger Verabreichung von Schilddrüse; c) Vergleichstier, normales Weibchen gleichen Alters; d) Weibchen nach 7 monatiger Fütterung mit Schilddrüse.

Pathologisch-anatomische Befunde¹.

Monat und Tag	Nr.	Kontrolle u. Versuch	Geschlecht	Gewicht	Schilddrüse	Thymus	Nebenniere	Hoden-umfang	Ovarium	hypophyse
23. VIII.	1	K.	♂	205	normal	1,1 mm	normal	1571	—	
	2	V.	♂	164	verkleinert	1,4 "	vergrößert	785	—	
20. IX.	3	K.	♀	145	normal	0,9 "	normal	—	normal	
	4	V.	♀	130	verkleinert	1,2 "	vergrößert	—	vergr. Cyste	
24. XII.	5	K.	♀	95	normal	1,0 "	normal	—	normal	
	6	V.	♀	67	verkleinert	1,1 "	vergrößert	—	normal	
19. X.	7	K.	♂	250	normal	1,3 "	normal	1282	—	
	8	V.	♂	159	verkleinert	1,5 "	vergrößert	887	—	
21. II.	9	K.	♂	210	normal	1,1 "	normal	1207	—	
	10	V.	♂	128	verkleinert	1,3 "	vergrößert	681	—	
27. I.	11	K.	♂	57	normal*	0,9 "	normal	594	*	
	12	V.	♂	31	verkleinert	1,2 "	vergrößert	282	—	
20. I.	13	K.	♂	167	normal	1,0 "	normal	1267	—	
	14	V.	♂	111	verkleinert	1,3 "	vergrößert	466	—	
11. I.	15	K.	♂	79	normal*	0,9 "	normal	785*	*	
	16	V.	♂	70	verkleinert	1,1 "	vergrößert	466	—	
6. I.	17	K.	♂	134	normal	1,0 "	normal	2053	—	
	18	V.	♂	96	verkleinert	1,2 "	vergrößert	1433	—	
14. IV.	19	K.	♀	155	normal	1,1 "	normal	—	normal*	
	20	V.	♀	150	verkleinert	1,4 "	stark vergr.	—	Höcker vergr.	
4. VII.	21	K.	♀	75	normal	0,9 "	0,012*	—	normal	
	22	V.	♀	60	verkleinert	1,0 "	0,015	—	normal*	
26. IV.	23	K.	♂	315	normal	0,9 "	normal	1950	—	
	24	V.	♂	198	verkleinert	1,0 "	vergrößert	785	—	
24. IV.	25	K.	♂	62	normal	0,9 "	0,08	335*	—	
	26	V.	♂	45	verkleinert	1,0 "	0,08	231	—	
11. VI.	27	K.	♂	137	normal	1,0 "	normal	838	—	
	28	V.	♂	83	verkleinert	1,3 "	vergrößert	333	—	
11. VI.	29	K.	♀	128	normal	0,9 "	normal	—	normal	
	30	V.	♀	80	verkleinert	1,2 "	vergrößert	—	Höcker vergr.	
5. VI.	31	K.	♂	180	normal	1,0 "	normal	1014	—	
	32	V.	♂	72	verkleinert	1,3 "	vergrößert	733	—	
5. VI.	33	K.	♀	115	normal	1,0 "	0,015*	—	normal	
	34	V.	♀	89	verkleinert	1,1 "	0,020	—	Höcker vergr.	
24. V.	35	K.	♀	77	normal	1,1 "	0,01*	—	normal	
	36	V.	♀	65	verkleinert	1,3 "	0,019	—	normal	
23. IV.	37	K.	♂	141	normal	1,0 "	0,013*	785	—	
	38	V.	♂	83	verkleinert	1,5 "	0,02	402	—	
8. IV.	39	K.	♀	186	normal	1,1 "	normal	—	normal	
	40	V.	♀	127	verkleinert	1,3 "	vergrößert	—	Höcker vergr.	
11. I.	41	K.	♂	137	normal	1,0 "	normal	1282*	—	
	42	V.	♂	120	verkleinert	1,4 "	vergrößert	786	—	
19. X.	43	K.	♀	80	normal	1,0 "	normal	—	normal	
	44	V.	♀	63	verkleinert	1,2 "	vergrößert	—	Höcker vergr.	

* Die Hypophyse der Versuchsratte unterscheidet sich makroskopisch nicht von der Hypophyse des normalen Tieres

¹ Mit einem Stern sind die Organe bezeichnet, die cytologisch oder nach den Methoden der quantitativen Bestimmung der zusammensetzen Gewebe untersucht wurden.

Pathologisch-anatomische Befunde (Fortsetzung).

Monat und Tag	Nr.	Kontrolle u. Versuch	Geschlecht	Gewicht	Schilddrüse	Thymus	Nebenniere	Hoden-umfang	Ovarium	Hypophyse
10. XI.	45	K.	♂	73	normal*	1,0 mm	normal	509*	—	
	46	V.	♂	65	verkleinert	1,1 "	vergrößert	335	—	
26. XII.	47	K.	♂	78	normal	1,0 "	normal	680*	—	
	48	V.	♂	76	verkleinert	1,2 "	vergrößert	256	—	
15. X.	49	K.	♂	98	normal	1,0 "	0,011*	1014	—	
	50	V.	♂	82	verkleinert	1,6 "	0,017	733	—	
26. IX.	51	K.	♂	50	normal*	1,2 "	0,01*	308*	—	
	52	V.	♂	34	verkleinert	1,2 "	0,01	188	—	
14. I.	53	K.	♂	190	normal	1,0 "	normal	1140*	—	
	54	V.	♂	160	verkleinert	1,2 "	vergrößert	838	—	
16. VI.	55	K.	♀	147	normal	0,29* g	normal	—	normal	
	56	V.	♀	131	verkleinert	0,32 "	vergrößert	—	Höcker vergr.	
27. V.	57	K.	♂	44	normal	1,0 mm	normal	466*	—	
	58	V.	♂	25	verkleinert	1,1 "	vergrößert	159	—	
14. VI.	59	K.	♂	395	normal*	0,22 g	normal	1681*	—	
	60	V.	♂	272	verkleinert	0,25 "	vergrößert	1014	—	
15. VI.	61	K.	♂	140	normal	0,3* "	normal	1504	—	
	62	V.	♂	125	verkleinert	0,375 "	vergrößert	887	—	
12. V.	63	K.	♂	72	normal*	1,2 mm	normal	435*	—	
	64	V.	♂	54	verkleinert	1,4 "	vergrößert	308	—	
17. V.	65	K.	♀	215	normal	0,215* g	normal	—	normal	
	66	V.	♀	148	verkleinert	0,215 "	vergrößert	—	Höcker vergr.	
29. IV.	67	K.	♀	193	normal	0,26* "	normal	—	normal	
	68	V.	♀	175	verkleinert	0,3 "	vergrößert	—	Höcker vergr.	
6. V.	69	K.	♀	193	normal	0,23* "	normal	—	normal	
	70	V.	♀	148	verkleinert	0,302 "	vergrößert	—	Höcker vergr.	
7. V.	71	K.	♂	112	normal	1,0 mm	normal	1014	—	
	72	V.	♂	86	verkleinert	1,3 "	vergrößert	733	—	
8. IV.	73	K.	♂	332	normal	0,26* g	normal	1950	—	
	74	V.	♂	198	verkleinert	0,39 "	vergrößert	1014	—	
20. III.	75	K.	♀	100	normal	1,0 mm	normal	—	normal*	
	76	V.	♀	71	verkleinert	1,2 "	vergrößert	—	Höcker vergr.	
26. III.	77	K.	♂	76	normal*	0,32* g	normal	553*	—	
	78	V.	♂	69	verkleinert	0,33 "	vergrößert	257	—	
4. III.	79	K.	♀	149	normal	0,755* "	normal	1358	—	
	80	V.	♀	116	verkleinert	0,8 "	vergrößert	637*	—	
27. IX.	81	K.	♀	55	normal*	0,106* "	normal	—	normal	
	82	V.	♀	49	verkleinert	0,107 "	vergrößert	—	"	
29. IX.	83	K.	♀	97	normal	0,165* "	normal	—	"	
	84	V.	♀	89	verkleinert	0,175 "	vergrößert	—	"	
28. IX.	85	K.	♀	52	normal*	1,1 mm	0,01	—	"	
	86	V.	♀	36	verkleinert	1,3 "	0,03	—	"	
14. IV.	87	K.	♀	155	normal	1,3 "	0,012*	—	Höcker vergr.	
	88	V.	♀	150	verkleinert	1,5 "	0,027	—	"	
17. X.	89	K.	♂	100	normal	0,7 "	0,012	1131	—	
	90	V.	♂	84	verkleinert	1,5 "	0,017	680	—	

* Die Hypophysis der Versuchsratte unterscheidet sich makroskopisch nicht von der Hypophyse des normalen Tieres

Pathologisch-anatomische Befunde (Fortsetzung).

Monat und Tag	Nr.	Kontrolle u. Versuch	Geschlecht	Gewicht	Schilddrüse	Thymus	Nebenniere	Hoden-umfang	Ovarium	Hypophyse
26. II.	91	K.	♂	210	normal	1,0 mm	0,03*	—	normal	
	92	V.	♂	128	verkleinert	1,3 "	0,047	—	Höcker vergr.	*
26. XII.	93	K.	♂	206	normal*	0,2 "	0,024*	—	normal	
	94	V.	♂	152	verkleinert	0,26 "	0,039	—	Höcker vergr.	
18. IV.	95	K.	♂	186	normal	1,1 "	0,015*	—	normal	
	96	V.	♂	127	verkleinert	1,4 "	0,028	—	Höcker vergr.	
28. I.	97	K.	♂	57	normal	1,2 "	normal	333*	—	
	98	V.	♂	50	verkleinert	1,2 "	vergrößert	207	—	
9. III.	99	K.	♂	78	normal	0,9 "	normal	551*	—	
	100	V.	♂	45	verkleinert	1,5 "	vergrößert	256	—	
18. X.	101	K.	♂	250	normal	1,3 "	normal	1357	—	
	102	V.	♂	161	verkleinert	1,5 "	vergrößert	942	—	
26. XI.	103	K.	♂	97	normal	1,2 "	normal	—	normal	
	104	V.	♂	65	verkleinert	1,5 "	vergrößert	—	—	
25. VIII.	105	K.	♂	198	normal*	0,26* g	0,034	—	—	
	106	V.	♂	164	verkleinert	0,31 "	0,042	—	Höcker vergr.	
6. V.	107	K.	♂	182	normal	1,0 mm	normal	1014	—	
	108	V.	♂	86	verkleinert	1,5 "	vergrößert	308	—	
10. IV.	109	K.	♂	330	normal*	0,16* g	0,035	—	normal	
	110	V.	♂	200	verkleinert	0,29 "	0,05	—	Höcker vergr.	
6. I.	111	K.	♂	125	normal	0,9 mm	normal	1282	—	
	112	V.	♂	71	verkleinert	1,2 "	vergrößert	785	—	
5. III.	113	K.	♂	151	normal	0,755* g	normal	—	normal	
	114	V.	♂	118	verkleinert	0,8 "	vergrößert	—	Höcker vergr.	
28. IV.	115	K.	♂	79	normal	0,23* "	normal	—	normal	
	116	V.	♂	66	verkleinert	0,33 "	vergrößert	—	—	
30. V.	117	K.	♀	195	normal	1,3 mm	0,015	—	—	*
	118	V.	♀	173	verkleinert	1,5 "	vergrößert	—	Höcker vergr.	
16. VI.	119	K.	♂	142	normal	0,32* g	normal	1282	—	
	120	V.	♂	127	verkleinert	0,375 "	vergrößert	838	—	
16. VI.	121	K.	♀	359	normal*	0,27 "	normal	—	normal*	
	122	V.	♀	225	verkleinert	0,31 "	vergrößert	—	Höcker vergr.	

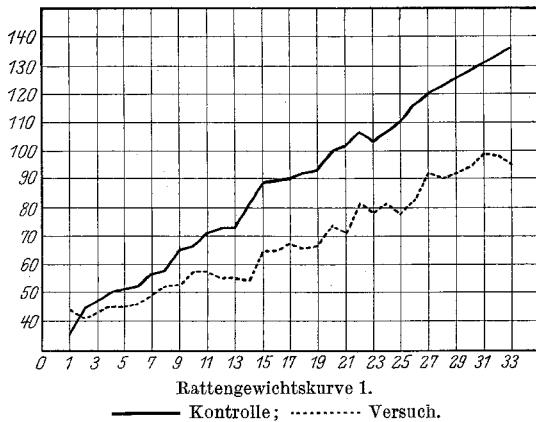
* Die Hypophyse der Versuchsratte unterscheidet sich makroskopisch nicht von der Hypophyse des normalen Tieres.

bar in der Richtung nach unterhalb abzuweichen. Wir bringen hier 2 solcher typischen Kurvenpaare zur Darstellung (S. 383).

Das Gewicht der Versuchsratte bleibt stark hinter dem des Vergleichstieres zurück. Bei andauernder Fütterung mit 0,03 Schilddrüsensubstanz waren an den Ratten hinsichtlich des Gesamthabitus keine sonstigen Erscheinungen zu beobachten. Zu verzeichnen war noch ein Fallen der Immunität, da die Versuchstiere häufiger und leichter erkrankten als die Vergleichstiere.

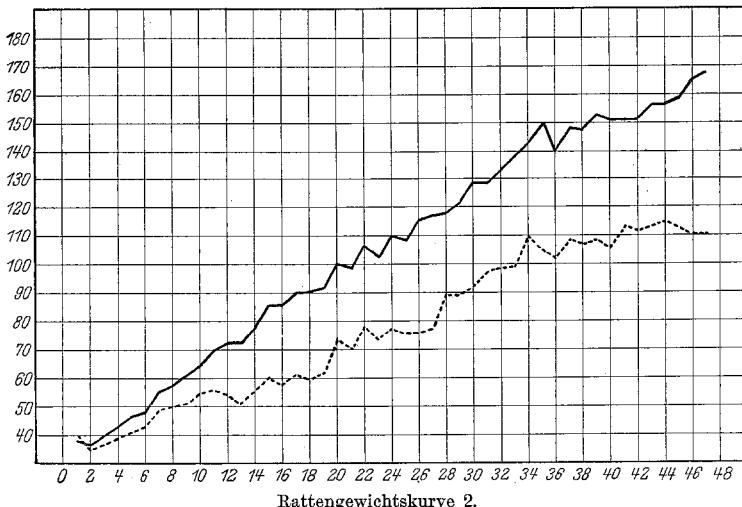
Zwecks Bestimmung der geschlechtlichen Fähigkeit der Versuchsratten brachten wir in getrennten Käfigen je 1 Versuchsmännchen und 1 normales Weibchen, 1 normales Männchen und 1 Versuchsweibchen

und 1 Versuchsmännchen und desgleichen Weibchen unter. Nachkommen ergab lediglich das zweitgenannte Paar, d. h. das normale Männchen und das Versuchsweibchen. Ein Teil der Jungen ging ein paar Stunden nach der Geburt zugrunde, da sie, abgesehen davon, daß sie schwach waren, seitens des Weibchens keine Pflege erfuhren; die übrigen wurden



Rattengewichtskurve 1.

— Kontrolle; - - - - Versuch.



Rattengewichtskurve 2.

von ihr gefressen. In einem wiederholten gleichen Versuche waren dieselben Erscheinungen zu beobachten: der Wurf war nicht lebensfähig, das Weibchen des Mutterinstinktes entbehrend.

Behufs Untersuchung der inneren Organe wurden die Ratten mittels Chloroform getötet. Die pathologisch-anatomischen Befunde von Ratten gleichen Alters gaben ein und dasselbe Bild. Nach dauernder Fütterung der weißen Ratte während mehrerer Monate ergab sich bei der Sektion eine starke Abnahme des subcutanen und peritonealen Fettes. Die

Schilddrüse schien dem äußeren Aussehen nach bleicher und kleiner als beim Vergleichstier. Bei der Messung der sagittalen Ausmaße des Thymus in medialer Richtung ergab sich im Versuch eine höhere Ziffer als in der Kontrolle. Ebenso erwies sich das Gewicht des Versuchsthymus stets als etwas schwerer als das des Vergleichsthymus. Das Herz des Versuchstieres war makroskopisch etwas größer als das des normalen Tieres. Über die Bauchspeicheldrüse ließ sich nach dem äußeren Aussehen nichts sagen. Magen und Darm waren häufig etwas geschwollen. Die Nebenniere des Versuchstieres übertraf an Größe und Gewicht stets die des Vergleichstieres. Der Hoden der Versuchsmännchen wies stets geringeren Umfang auf als der der Kontrollen. Der Uterus der Weibchen war im Vergleich mit dem der Vergleichsratte stets merklich kleiner geworden. Die Eierstöcke zeigten sich stets hyperämisch, in den Ausmaßen vergrößert, mit stark höckriger Oberfläche, während diese beim normalen Ovarium glatt war. All diese Erscheinungen waren entsprechend dem jeweiligen geringeren Alter der Ratte und mithin entsprechend der kürzeren Fütterungsdauer in minder scharf ausgeprägter Gestalt vorhanden. Als Objekte der histologischen Untersuchungen sollten uns die Drüsen der inneren Sekretion dienen. In Anbetracht der Einförmigkeit der pathologisch-anatomischen Bilder bedienten wir uns für die histologische Untersuchung einer gegebenen endokrinen Drüse lediglich einer Auswahl von Fällen (auf der Tabelle mit einem Stern bezeichnet).

Wenden wir uns nun dem Schrifttum zur in Rede stehenden Frage zu, so finden wir, daß *A. Carlson*, *J. Rooks* und *Mc. Kie* sowohl junge als auch alte weiße Ratten zum Versuch benutztten, denen sie 0,33—0,36 g Schilddrüsensubstanz verabreichten.

Eine derartige Menge erwies sich als giftig und nach einigen Tagen gingen die Ratten zugrunde. Hinsichtlich des Gewichtes wurde an ihnen schroffe Abnahme, verbunden mit Erscheinungen fortschreitender Inanition bei gesteigerter Freßlust beobachtet. Bei solchen Ratten ließen sich Durchfall, weiche Ausleerungen, zuweilen mit Blut untermischt, wahrnehmen. Zusammen mit fortschreitender Kachexie war Haaren zu beobachten. Das Ergebnis solcher Schilddrüsenträger war stets der Tod. Die pathologisch-anatomische Sektion ergab Bluterguß in den Darm. Der Inhalt von Dickdarm und Rectum war wässrig. Somit wiesen die pathologisch-anatomischen Befunde stets auf Kachexie, Störung der Verdauungsvorgänge und äußerst selten auf Infektion hin.

P. Herring setzte der gewöhnlichen Diät der jungen und alten weißen Ratten, aus Milch und Brot bestehend, 0,1—0,2 frischer Rinderschilddrüse zu. Die Vergleichstiere erhielten die gleiche Menge frischen Rindfleisches. Die meisten Versuchsratten starben von der Wirkung einer derartigen Gabe Schilddrüse. Zu Beginn des Versuches förderte die Fütterung bei den jungen Ratten die Zunahme des Körpergewichtes, danach aber blieb das Gewicht der Versuchstiere hinter dem der Vergleichsratten zurück. Die pathologisch-anatomische Sektion brachte starke Verminderung des subcutanen Fettes zutage. Der Autor stellte auch Vergrößerung des Herzens, der Nebennieren, Nieren und Bauchspeicheldrüse, der

Hoden und des Ovariums, wechselnde Veränderungen im Thymus, verkleinerte Hypophyse bei den Weibchen fest; kleiner geworden waren auch der Uterus und die Schilddrüse.

E. Schäfer fügte zu Milch und Brot der weißen Ratten nach Vollendung des 1. Lebensmonats ca. 0,75 frischer Schilddrüsensubstanz hinzu. Dieses Quantum steigerte er am Ende des 2. Monats aufs Doppelte und fügte nach einem weiteren Monat abermals 0,75 hinzu. Am Ende des 4. Monats wurde die Ratte zwecks Untersuchung der inneren Organe getötet. Den Autor interessierte hauptsächlich der Stickstoffwechsel im Organismus der hyperthyreoidisierten Ratte, und darum hebt er unter den Gesamterscheinungen lediglich die Beschleunigung des Wachstums und die Steigerung der Menge der genossenen Nahrung, die sich unter den Einfluß der Fütterung mit Schilddrüsensubstanz ergaben, hervor.

E. Hoskins benutzte zum Versuch weiße Ratten im Alter von 3,8 und 11 Wochen. Sie erhielten getrocknete Schilddrüse, begonnen mit geringen Mengen von 0,01 bis zur höchsten subtoxischen Dosis von 0,02 jeden 2. Tag. In den meisten Versuchen gab er 0,01—0,04.

E. Hoskins bemerkte, daß eine solche untergriftige Dosis im Gewicht der im Wachstum begriffenen Ratte keine oder nur sehr geringe Veränderungen bewirke. Er beobachtet Mengenabnahme des subcutanen Fettes, Hypertrophie des Herzens, der Leber, Milz, der Nieren und Nebennieren bei den Männchen. An minder beständigen Veränderungen verzeichnet er Gewichtszunahme des Verdauungskanals, der Hypophyse der Männchen, des Skeletts, der Hoden, aber auch Größenabnahme der Hypophyse der Weibchen.

Aus den genannten Arbeiten sehen wir, daß *A. Carlson*, *J. Rooks*, *J. Mc. Kie* und *P. Herring* in ihren Versuchen eine Menge Schilddrüsensubstanz gebrauchten, die für die Ratten giftig war und sie in kurzer Zeit tötete. *E. Schäfer* gab eine geringere Menge Schilddrüse, nämlich 0,75 frischer Substanz, und erhielt dadurch die Ratten während 3 Monate am Leben, und nur *E. Hoskins* konnte, indem er in den meisten Fällen getrocknete Schilddrüse in einer Menge von 0,01—0,04 verabreichte, dem Versuch eine längere Zeitdauer sichern. Alle genannten Verfasser führten ihre Versuche wahllos an jungen wie an alten Ratten aus, ohne diese nach dem Alter zu sondern, und nur *E. Hoskins* lenkt unsere Beachtung auf die Veränderung des im Wachstum begriffenen Körpers.

Hinsichtlich des Körperegewichts der Versuchsratte sehen wir, daß die Schilddrüsensubstanz da, wo sie wie in *A. Carlsons* Versuchen der erwachsenen Ratte in giftiger Menge verabfolgt wurde, schroffen Gewichtsabfall und weiter Tod unter Erscheinungen von Erschöpfung hervorrief. Eine geringere Menge, wie sie der jungen Ratte in *P. Herring* Versuchen gegeben wurde, erhöhte zunächst die Gewichtszunahme, führte aber darauf zur Abnahme desselben. Die kleinen Gaben in *E. Hoskins* Versuchen veränderten die Gewichtskurve sehr wenig.

Bezüglich der Unterhautfettschicht weisen alle Untersucher auf das Verschwinden derselben unter dem Einfluß der Schilddrüsenfütterung hin.

P. Herring und *E. Hoskins* finden bei der Sektion Hypertrophie des Herzens, der Nebennieren, Vergrößerung der Hoden und des Ovariums, vermissen aber beständige Veränderungen in der Thymusdrüse.

Ziehen wir die von uns bei der Fütterung weißer Ratten mit Schilddrüse erzielten Befunde zum Vergleiche heran, so sehen wir, daß die von uns gebrauchte Gabe der *Hoskinsschen* nahe kommt. Da uns die Erscheinungen des künstlichen Hyperthyreoidismus der im Wachstum begriffenen Ratte beschäftigten, so gebrauchten wir, den Versuch stets mit einer 3 Wochen alten Ratte beginnend, die getrocknete Schilddrüsensubstanz in einer Menge von 0,01 und gingen nach und nach auf 0,02 und 0,03 über. Auch wir konnten Verschwinden des Unterhaut- und Bauchfellfettes, Hypertrophie des Herzens und der Nebennieren feststellen. Für den Thymus erhielten wir stets Vergrößerung dieses Organs beim Versuchstier. Eine Verschiedenheit ergab sich uns auch hinsichtlich der Hoden: der Umfang derselben war beim Versuchstier stets geringer als beim Vergleichstier.

Aus den erzielten Befunden lassen sich nachstehende Schlüsse ziehen:

1. Eine Gabe von 0,01 getrockneter Schilddrüsensubstanz für 3 Wochen alte, von 0,02 für 30 Tage alte und 0,03 für 40 Tage und darüber alte weiße Ratte dürfte die für die Untersuchung der Erscheinungen des künstlichen Hyperthyreoidismus geeignetste sein und führt nicht unmittelbar zum Tode.
2. Fütterung mit getrockneter Schilddrüse in derartigen Mengen fördert anfangs bei der im Wachstum begriffenen Ratte die Gewichtszunahme, führt aber dann zur Hemmung derselben.
3. Im Organismus der weißen Versuchsratte ist ein Verschwinden des Unterhaut- und Bauchfellfettes, ebenso eine Veränderung in der Behaarung zu beobachten.
4. Nebenniere und Thymus sind bei der Versuchsratte größer als die gleichen Organe der normalen Ratte.
5. Der Hodenumfang ist beim Versuchstier geringer als beim Vergleichstier.
6. Das Ovarium der Versuchsratte ist größer als das des Vergleichstieres und weist eine scharf ausgeprägte höckerige Oberfläche auf.

3. Die Nebenniere.

Bei ihren Versuchen mit künstlichem, durch Fütterung mit Schilddrüse erzeugtem Hyperthyreoidismus fanden *G. Pignhini* und *M. de Paoli* Vergrößerung der Nebenniere und Zunahme der Lipoide in ihrer Rinde.

E. Hoskins und *P. Herring* beobachteten gleichfalls Größenzunahme der Nebennieren an weißen Ratten, die mit Schilddrüse gefüttert waren.

P. Herring gibt an, daß als Ergebnis andauernder Fütterung Hypertrophie sowohl des Rinden- wie auch des Markabschnittes der Nebenniere eintrat, die stärkere Zunahme aber auf die Rinde entfiel. Derselbe Verfasser weist auf die stärkere Ausscheidung des Adrenalins beim künstlichen Hyperthyreoidismus hin.

Erklärungen über die Ursache der Nebennierenhypertrophie finden wir weder bei dem einen noch bei dem anderen Verfasser, wie sich auch keine Hinweise auf histologische Veränderungen des Organs finden.

Nebennieren bei der Basedowschen Krankheit hat *A. Chrustalew* untersucht. Er gibt an, daß sich bei dieser Krankheit die Marksubstanz sehr spärlich entwickelt, während die Rindensubstanz überall normal ausgebildet und in ihr starke Hyperämie wahrzunehmen sei.

*C. Wegelin** sagt auf Grund zahlreicher Beobachtungen, daß bei der Basedowschen Krankheit sich in den meisten Fällen Unterentwicklung der Nebenniere erkennen lasse. Die Hypoplasie betreffe sowohl die Mark- als auch die Rindensubstanz. Im Rindenabschnitt wird Verringerung der Lipoide beobachtet.

C. Pettavel stellt bei der Basedowschen Krankheit Verminderung der Marksubstanz der Nebenniere fest.

Während bei der Basedowschen Krankheit keine Vergrößerung der Nebennieren zu beobachten ist, sprechen alle Untersucher, die über diesen Gegenstand gearbeitet haben, von Hypertrophie der Nebenniere beim künstlichen Hyperthyreoidismus.

Um die Rolle zu ermitteln, die die einzelnen Abschnitte der Nebenniere, und zwar der Rinde und des Markes im Bilde der Gesamtvergrößerung der Nebenniere beim künstlichen Hyperthyreoidismus spielen, benutzten wir zur Berechnung der Rindenmenge nach Zonen sowie der Menge der Marksubstanz die *Hammar*sche** Wägemethode. Da *Hammar* seine Berechnungen an menschlichen Nebennieren ausgeführt hat, die erheblich größer sind als die der weißen Ratten, so mußten wir unsere Untersuchungen mit geringen Abänderungen bewerkstelligen. Wir teilten sie nicht in Scheiben, sondern zerschnitten die ganz in Paraffin eingebettete Nebenniere und nahmen jeden zehnten Schnitt. Zu den Untersuchungen auf Rinden- und Markmenge nahmen wir stets die rechte und zu denen auf Fette die linke Nebenniere. Im übrigen folgten wir genau der von *Hammar* angegebenen Technik.

Ein Blick in die Tabelle (S. 388—389) zeigt uns, daß die Fütterungsdauer für die Versuchsratten 10—158 Tage betrug. Da der Versuch mit 3 Wochen alten Ratten begonnen wurde, so konnten wir die durch die Erscheinungen des künstlichen Hyperthyreoidismus in der Nebenniere hervorgerufenen Veränderungen in ihrem allmählichen, mit dem jeweiligen Lebensalter der Ratten verknüpften Auftreten verfolgen. In sämtlichen Fällen hatten wir eine Vergrößerung der Nebenniere, die um so ausgesprochener war, je länger die Fütterungsperiode dauerte. Diese Vergrößerung war recht erheblich, zumal im Verhältnis zum Körpergewicht, da, wie hervorgehoben werden muß, das Gewicht der Versuchsratte hinter dem des Vergleichstieres schon in den ersten 10 Fütte-

* Drüsen mit innerer Sekretion. Hrsg. v. *F. Henke* und *O. Lubarsch*. 1926.

** *J. Hammar*, Methode die Menge des Markes, der Rinde und der Rindenzenonen, sowie die Menge und Verteilung der Lipoide der menschlichen Nebennieren zahlenmäßig festzustellen. Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. 1, H. 1. 1924.

Veränderung der Nebenniere der weißen Ratten

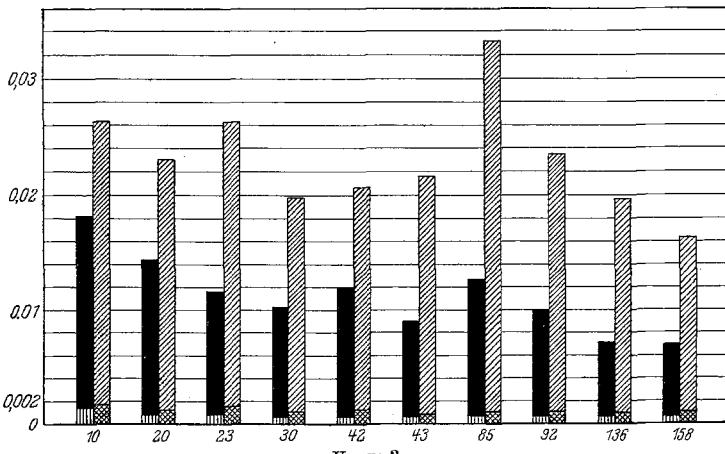
Kontrolle und Versuch	Geschlecht	Wurtdatum	Beginn der Fütterung	Getötet	Zahl der Fütterungstage	Gesamtgewicht der Ratte	Gewicht der Nebenniere	Kapsel		Zona reticularis	
								g	%	g	%
K. V.	♂	27. VIII.	15. IX.	26. IX.	10	50,0	0,01	0,00094	9,4	0,00187	18,7
V.	♀					34,0	0,01	0,00112	11,2	0,00214	21,4
K. V.	♂	23. V.	14. VI.	4. VII.	20	75,0	0,012	0,001212	10,1	0,001884	15,7
V.	♀					60,0	0,015	0,001260	8,4	0,002610	17,4
K. V.	♂	10. IV.	1. V.	24. V.	23	77,0	0,01	0,000912	9,12	0,00195	19,54
V.	♀					65,0	0,019	0,001837	9,67	0,003017	15,88
K. V.	♂	27. VIII.	15. IX.	15. X.	30	98,0	0,011	0,001012	9,2	0,001771	16,1
V.	♀					82,0	0,017	0,001496	8,8	0,002618	15,4
K. V.	♂	4. IV.	24. IV.	5. VI.	42	115,0	0,015	0,001315	8,77	0,002686	17,9
V.	♀					89,0	0,02	0,001686	8,43	0,002722	13,61
K. V.	♂	28. II.	11. III.	23. IV.	43	141,0	0,013	0,000507	3,9	0,001495	11,5
V.	♀					83,0	0,02	0,000218	10,9	0,00184	9,2
K. V.	♂	7. XI.	3. XII.	26. II.	85	210,0	0,03	0,00372	12,4	0,00564	18,8
V.	♀					128,0	0,047	0,005123	10,9	0,007144	15,2
K. V.	♂	28. VIII.	23. IX.	26. XII.	92	206,0	0,024	0,003240	13,5	0,004104	17,1
V.	♀					152,0	0,039	0,003042	7,8	0,004797	12,3
K. V.	♂	7. XI.	3. XII.	18. IV.	136	186,0	0,015	0,001665	11,1	0,002910	19,4
V.	♀					127,0	0,026	0,003080	11,0	0,003416	12,2
K. V.	♂	14. IX.	7. XI.	14. IV.	158	155,0	0,012	0,001224	10,2	0,002772	23,1
V.	♀					150,0	0,027	0,002619	9,7	0,003807	14,1

nungstagen zurückzubleiben beginnt. Hauptsächlich ist an der Vergrößerung die Rinde und in ihr die Zona fasciculata beteiligt. Hinsichtlich der Marksubstanz hatten wir in 6 von 10 Fällen Verringerung derselben, in 2 Fällen in Vergleich und Versuch die gleiche Menge und in 2 Fällen war in den Versuchsnebennieren mehr Marksubstanz vorhanden als bei den Vergleichstieren. Das Verhältnis der Rinden- und Marksubstanz der Nebenniere zu 100,0 Körpergewicht ist aus dem nachstehenden Diagramm ersichtlich.

Das Gewicht der Nebennieren im Verhältnis zu 100,0 Körpergewicht ist bei der Versuchsratte höher als beim Vergleichstier. Während die Menge der Marksubstanz auf 100,0 Körpergewicht bei der Versuchsnephenniere im Vergleich mit der Kontrolle nur unbedeutend steigt, erfolgt die Zunahme der Nebenniere ganz auf Rechnung der Rindensubstanz. Die Menge der Nebennierenrinde auf 100,0 Körpergewicht ist beim Versuchstier weit größer als beim Vergleichstier. Aus der obigen Tabelle erhellt, daß die stärksten Veränderungen in der Nebenniere bei länger andauernder Fütterung mit Schilddrüsensubstanz beobachtet werden.

bei Fütterung mit Schilddrisensubstanz.

Zona fasciculata		Zona glomerulosa		Rinde		Marksubstanz		Verhältnis der Rinde zur Marksubstanz	Menge d. Rinde auf 100,0 des Gewichts der Ratte	Menge d. Marksubstanz auf 100,0 des Gewichts d. Ratte
g	%	g	%	g	%	g	%			
0,00494	49,4	0,00162	16,2	0,00843	84,3	0,00063	6,3	13,4	0,01686	0,00126
0,00449	44,9	0,00180	18,0	0,00843	84,3	0,00045	4,5	18,7	0,02479	0,00132
0,006936	57,8	0,001548	12,9	0,010368	86,4	0,000420	3,5	24,7	0,01382	0,00056
0,008865	59,1	0,001650	11,0	0,013125	87,5	0,000615	4,1	21,3	0,02188	0,00102
0,005212	52,12	0,001303	13,03	0,008469	84,69	0,000619	6,19	13,7	0,01100	0,00080
0,011102	58,43	0,002100	11,05	0,016219	85,36	0,000944	4,97	17,2	0,02480	0,00145
0,006446	58,6	0,001419	12,9	0,009636	87,6	0,000352	3,2	27,4	0,00983	0,00036
0,009928	58,4	0,002227	13,1	0,014773	86,9	0,000731	4,3	20,2	0,01802	0,00089
0,008474	56,49	0,001894	12,63	0,013054	87,2	0,000631	4,21	20,7	0,01135	0,00055
0,012486	62,43	0,002248	11,24	0,017456	87,28	0,000858	4,29	20,3	0,01961	0,00096
0,008099	62,3	0,002249	17,3	0,011843	91,1	0,000650	5,0	18,2	0,00840	0,00046
0,01322	66,1	0,00224	11,2	0,01730	86,5	0,00052	2,6	33,3	0,02084	0,00063
0,01518	50,6	0,00396	13,2	0,02478	82,6	0,00150	5,0	16,5	0,01180	0,00071
0,028811	61,3	0,004888	10,4	0,040843	86,9	0,001034	2,2	39,5	0,03191	0,00081
0,013776	57,4	0,002160	9,0	0,020040	83,5	0,000720	3,0	27,8	0,00972	0,00035
0,026793	68,7	0,003042	7,8	0,034632	88,8	0,001326	3,4	26,1	0,02278	0,00087
0,007455	49,7	0,002040	13,6	0,012405	82,7	0,000930	6,2	13,3	0,00667	0,00050
0,017164	61,3	0,003388	12,1	0,023967	85,6	0,000952	3,4	25,2	0,01887	0,00075
0,006072	50,6	0,001104	9,2	0,009948	82,9	0,000828	6,9	12,0	0,00642	0,00053
0,017226	63,8	0,002214	8,2	0,023247	86,1	0,001134	4,2	20,5	0,01550	0,00075



Kurve 3.
■ Rindsubstanz der Vergleichsratte; ||| Marksubstanz der Vergleichsratte; // Rindsubstanz der Versuchsratte; * Marksubstanz der Versuchsratte.

Als Ergebnis des experimentellen Hyperthyreoidismus ergab sich in unserem Falle Größenzunahme der Nebennieren und in der Hauptsache

ihrer Rinde, was mit den Versuchen anderer Autoren völlig übereinstimmt. Da die Zunahme der Nebennierenrinde eng mit der Menge der in ihr vorhandenen Lipoide verknüpft ist, so haben unsere Untersuchungen in dieser Richtung weiter zu forschen. Aus rein technischen Ursachen (es war uns unmöglich, in den Besitz eines Farbenkeils zwecks Feststellung der Lipoidmenge zu gelangen) vermochten wir die Bestimmung der Lipoide nach Menge und Art nach der *Hammarschen* Methode nicht auszuführen. Wir färbten die gefrorenen, in Formalin fixierten Nebennieren mit Sudan III und Scharlachrot. Bei solcher Färbung hatten wir die Möglichkeit, alle Fette der Nebennieren gefärbt zu erhalten.

Beim Betrachten des mit Sudan III oder Scharlachrot gefärbten Präparates der Nebenniere einer normalen Ratte (s. Abb. 2) bemerken wir einen hellen Streifen, der die Zona glomerulosa von der Zona fasciculata trennt, die sog. Zona prolif, deren Zellen fettlos sind. Die Anzahl der Fetttropfen in der Zona glomerulosa ist sehr unbedeutend und viele Zellen sind frei von ihnen. Mehr Fettsubstanzen finden sich im Außen- teil der Zona fasciculata, wo die Größe der Tropfen eine sehr mannigfaltige ist, und in der Zona reticularis wiederum ist die Zahl der kleinen Fetttropfen eine überaus unbedeutende, so daß sie in dem der Mark- substanz nächstgelegenen Abschnitt überhaupt nicht zu beobachten sind.

Ein ganz anderes Bild der Verteilung der Fette zeigt das Präparat der Nebenniere einer Versuchsratte, die während mehrerer Wochen mit Schilddrüse gefüttert ist. Der helle Streifen zwischen Zona glomerulosa und Zona fasciculata ist nicht vorhanden. In der Zona glomerulosa befindet sich eine große Zahl kleiner Fetttropfen, die fast alle Zellen erfüllen. Die Zona fasciculata enthält eine große Menge Fetttropfen, ein Teil der kleinen sind miteinander verschmolzen und bilden große Tropfen; die Zonareticularis ist gleichfalls an Fetttropfen reich, die sich stellenweise bis an die Marksubstanz erstrecken. Der Grad der Fettmenge hängt von der Dauer der Fütterung mit Schilddrüse ab und daher finden wir das am wenigsten ausgesprochene Bild an den Ratten, die 10—20 Tage gefüttert worden sind.

Aus den Ergebnissen der Fettuntersuchung ersehen wir, daß die Zunahme der Rinde und speziell der Zona fasciculata eng mit der Menge der in beiden vorhandenen Lipoide zusammenhängt.

Durch die Untersuchungen ist festgestellt, daß sich in den Nebennieren Fettsäuren, neutrale Fette, Cholesterin, Phosphatide, Cerebroside und andere Fettsubstanzen befinden (*R. Kawamura*). Was ihren Ursprung betrifft, so besteht bis heute noch Uneinigkeit zwischen den Anhängern zweier gegenwärtig bestehender Theorien.

Die eine von ihnen, die Sekretionstheorie, behauptet, daß die Lipoide das Ergebnis einer Absonderung der Zellen in der Nebennierenrinde vorstellen (*Guuyesse, Bogomoletz, Moltschanow*).

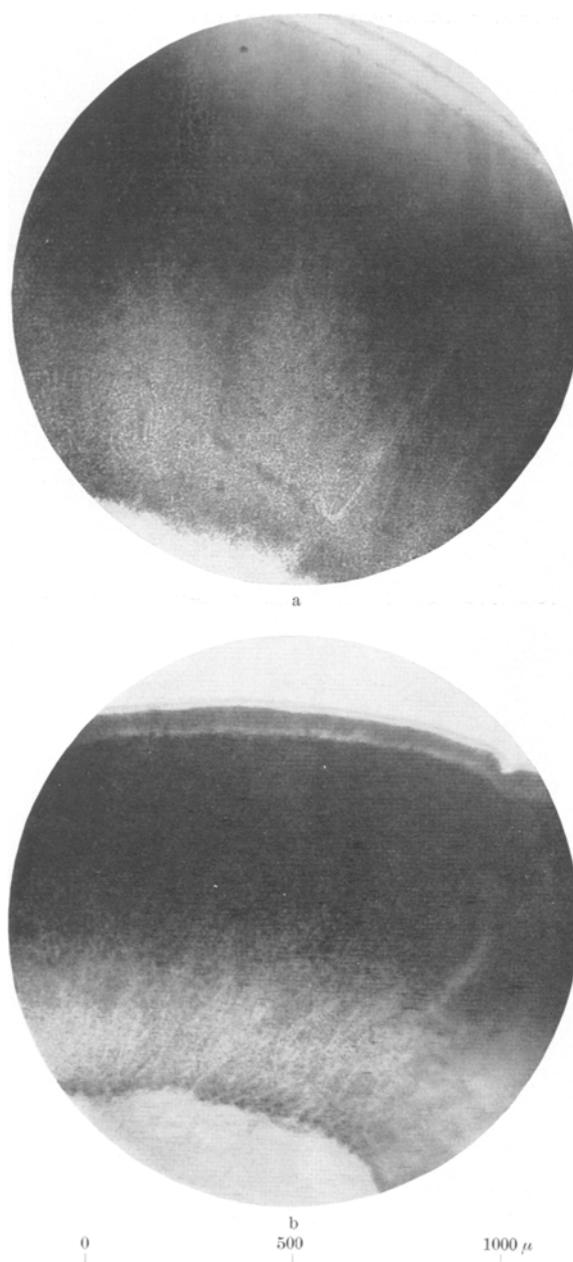


Abb. 2. a) Nebenniere einer weißen Ratte nach 3 monatiger Fütterung mit Schilddrüse; b) Vergleichstier, Nebenniere einer normalen Ratte gleichen Alters.
Mikrophotogramm. Vergr. nach der beigegebenen Skala. Fixierung: Formalin. Färbung: Sudan III.

Der Begründer der zweiten, der Infiltrationstheorie, ist *Ewald**

Er stellte fest, daß sich die Fetttropfen in den nahe den Gefäßen gelegenen Zellen befinden und so das Fett sich aus dem Blute infiltriere. Diese Theorie stimmt am meisten zu den zahlreichen experimentellen Befunden in den Arbeiten *Aschoffs*** und seiner Schüler. Wir wissen aus den Versuchen *Pribrams*, *Morgenroths*** und *Reichers* an Kaninchen, *Dorés*** und *Gardners*, *Grigauts* und *Huilliers*** an Hunden, daß die Fütterung der Tiere mit Cholesterin dessen Menge in den Nebennieren, dem Blut und einigen anderen Organen steigert.

A. Ponomarew fütterte weiße Mäuse mit Speck, der mit Scharlachrot gefärbt war, und erhielt nach einigen Tagen in der Nebenniere rotgefärbte Fettsubstanzen. Außerdem bewirken alle die Zustände des Organismus, die Fettvermehrung im Blut hervorrufen, Zunahme der Fettmenge in der Nebenniere.

Aus den Arbeiten von *E. Pribram*, *E. Herrmann* und *J. Neumann*, *Bacmeister* und *Havers* wissen wir, daß Schwangerschaft zur Vermehrung des Cholesterins im Blut führt. Zugleich ist die Zunahme der Nebenniere mittels Ablagerung von Fettstoffen in der Rindenschicht eine Tatsache, die durch zahlreiche Arbeiten sichergestellt ist.

K. Asada findet hohen Fettgehalt im Blut bei Avitaminose.

Die Arbeit von *J. Lasowsky* und *W. Simnitzky* aus dem histologischen Laboratorium der Kasaner Universität bringt die Angabe, daß Hyperlipämie des Blutes bei Taubenberiberi Infiltration der Nebennieren mit Lipoiden nach sich zog.

Demnach steht der Fettgehalt in der Nebenniere in engem Zusammenhang mit der Gesamtmenge der Fettstoffe im Blut.

Wenn wir diese Wechselbeziehungen analysieren, so dürfen wir eine Tatsache nicht übergehen. Aus der Arbeit *N. Kolossows* (aus dem eben genannten Laboratorium) ist hervorzuheben, daß die Schwankungen im Fettgehalt der Rindensubstanz normaler Katzennebennieren dermaßen beträchtlich sind, daß es außerordentlich schwierig wird, über die unter dem Einfluß des Versuchs in den Nebennieren erfolgenden Veränderungen ein Urteil zu fällen.

Werfen wir einen Blick auf das Bild des Blutes beim künstlichen Hyperthyreoidismus, so gewahren wir den Arbeiten von *Sestini*, *G. Pignini* und *M. de Paoli* zufolge, daß bei langdauerndem Versuch Vermehrung des Cholesterins im Blut erfolgt ist. Somit haben wir die Vermehrung der Lipoide in der Nebenniere mit ihrer Vermehrung im Blut beim künstlichen Hyperthyreoidismus in Zusammenhang zu bringen.

Aus den Veränderungen, die wir beim künstlichen Hyperthyreoidismus in der Nebenniere erzielt haben, lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. In den ersten 10—20 Tagen der Fütterung mit Schilddrüsensubstanz sind alle Veränderungen in der Nebenniere nur schwach ausgeprägt.

* Zit. nach *A. Ponomarew*. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**, H. 2. 1914.

** Zit. nach *C. Artom*, Arch. intern. de physiol. **20**. 1922.

2. Vom 30. Fütterungstage ab wird Hypertrophie der Nebenrinde beobachtet.
3. Je länger die Fütterungsperiode, desto erheblicher die Zunahme der Nebenniere.
4. Die Zunahme geschieht fast ausschließlich auf Rechnung der Rindensubstanz, da ein Einfluß des künstlichen Hyperthyreoidismus auf Gewichtszunahme der Marksubstanz in unserem Versuch nicht festzustellen war.
5. Die Zunahme der Rinde hängt mit der Vermehrung der in ihr vorhandenen Fettmengen zusammen.
6. Die Fettspeicherung in der Nebennierenrinde ist das Ergebnis einer Infiltration aus dem Blut, in dem als Folge des experimentellen Hyperthyreoidismus Hyperlipämie erscheint.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Artom, C.*, Contribution a l'étude du métabolisme de la cholestérine. Arch. intern. de physiol. **20**. 1922. — ² *Asada, K.*, Der Fettstoffwechsel bei der Avitaminose. Biochem. Zeitschr. **141**, H. 1/3. — ³ *Bacmeister und Havers*, Zur Physiologie und Pathologie des Cholesterinstoffwechsels. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 8. — ⁴ *А. Богомолец*. К вопросу о микроскопическом строении и физиологическом значении надпочечных желез. Диссертация 1909. — ⁵ *Carlson, A., J. Rooks, und J. McKie*, Attempts to produce experimental hyperthyroidism in Mammals and Birds. Americ. journ. of physiol. **30**. 1912. — ⁶ *Cameron*, The influence of thyroid feeding on the islets of Langerhans in the Guinea Pig. Journ. of pathol. a. bacteriol. 1926. Ref.: Endocrinology **10**. 1926. — ⁷ Drüsen mit innerer Sekretion. Hrsg. v. *F. Henke und O. Lubarsch*. 1926. — ⁸ *Gudernatsch, J.*, Fütterungsversuche an Amphibienlarven. Zentralbl. f. Physiol. **26**, Nr. 7. 1912. — ⁹ *Gudernatsch, J.*, Feeding experiments on Tadpoles. Arch. Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. D: Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **35**, H. 3. 1912. — ¹⁰ *Gudernatsch, J.*, Feeding experiments on Tadpoles. Americ. journ. of anat. **15**. 1913/1914. — ¹¹ *Georgiewsky, K.*, Über die Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. **33**. 1897. — ¹² *Hoshimoto, H.*, The influence of thyroid feeding upon the physiological action of the Pancreas. Endocrinology **4**, Nr. 1. 1920. — ¹³ *Hoskins, E.*, The growth of the body and organs of the albino rat as affected by Feeding various ductless glands. Journ. of exp. zool. **21**, Nr. 3. 1916. — ¹⁴ *Herring, P.*, The action of thyriod upon the growth of the body and organs of the white rat. Quart. Americ. Journ. of exp. physiol. **11**. 1917. — ¹⁵ *Хрусталев, А.* О патолого-анатомических изменениях в некоторых внутренних органах при Basedowой болезни. Русский врач 1913. № 1. — ¹⁶ *Hammar, J.*, Methode, die Menge des Marks, der Rinde und der Rindenzenosen, sowie die Menge und Verteilung der Lipoide der menschlichen Nebenniere zahlenmäßig festzustellen. Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. **1**, H. 1. 1924. — ¹⁷ *Herrmann, E.*, und *J. Neumann*. Über den Lipoidgehalt des Blutes normaler und schwangerer Frauen sowie neugeborener Kinder. Biochem. Zeitschr. **43**. 1912. — ¹⁸ *Kojima, M.*, Preliminary Communication on the effects of thyroid feeding upon the Pancreas proceedings of the royal society of Edinburgh 1915/16. Tl. 3 u. 4, Bd. 35. — ¹⁹ *Kolosoff, N.*, Zur Frage des Ursprungs der Fettsubstanzen in der Rinde der

Nebennieren. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **264**, H. 2. 1927. — ²⁰ *Kawamura, R.*, Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911. — ²¹ *Leupold, E.*, und *F. Seisser*, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterinstoffwechsels für die weiblichen Keimzellen. *Arch. f. Gynäkol.* **119**, H. 3. 1923. — ²² *Lasowsky, J.*, und *W. Simnitzky*, Experimentell-morphologische Untersuchungen über Veränderungen in den Nebennieren bei Taubenberiberi. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **262**. 1926. — ²³ *Молчанов, В.* Надпочечники и их изменения при дифтерии. Диссертация 1909. — ²⁴ *Ponomarew, A.*, Über den Ursprung der Fettsubstanzen in der Nebennierenrinde. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **59**, H. 2. 1914. — ²⁵ *Pribram, E.*, Zur Frage des Cholesterinstoffwechsels während der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Arch. f. Gynäkol.* **119**. 1923. — ²⁶ *Pignini, G.*, e *M. de Paoli*, Sui rapporti tra la tiroide ed il racambio colesterinico e fosfatidico del Sangue della capsule sur renali della glande sessuale. *Biochem. e terap. sperim.* **12**, H. 2. 1925. Ref.: *Ber. üb. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol.* — ²⁷ *Pettavel, A.*, Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. *Dtsch. Zeitschr. f. Chir.* **116**. 1912. — ²⁸ *Schäfer, E.*, The effects upon growth and metabolism of the addition of small amounts of ovarian tissue, pituitary and thyroid to the normal dietary of white rats. *Qurt. Journ. of exp. physiol.* **5**, Nr. 3. 1912. — ²⁹ *Sestini*, Quantity and relation between cholesterine and total fat acids of blood serum in experimental Hyperthyroidism. *Biochim e terap. sper.* 1925. Ref.: *Endocrinology* January 1926. — ³⁰ *Saller*, Untersuchungen über die männliche Keimdrüse der weißen Hausmaus. *Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. I: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.* **80**. 1926.
