

## XVIII.

## Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse für das Wachsthum im Organismus.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau.)

Von Dr. Max Leonhardt aus Breslau.

Unter denjenigen Fragen, welche die Forschung in letzter Zeit hervorragend beschäftigt und auf fast alle medicinischen Disciplinen nicht nur anregend, sondern vielfach auch umwälzend gewirkt haben, steht die über die Function der Glandula thyreoidea oben an. Im Gegensatze zu den früher bezüglich dieser Drüse herrschenden Anschauungen stimmen jetzt sämtliche Forscher darin überein, dass sie eine wichtige Aufgabe für den Organismus zu erfüllen habe. Das geht unwiderleglich aus der längst nicht mehr anzufechtenden Erfahrung hervor, dass ihre vollständige Beseitigung, sei es alsbald, sei es späterhin, schwere Schädigungen der Gesundheit, ja den Tod im Gefolge hat.

Unter den vielerlei neuen Gesichtspunkten, welche uns dadurch nahe gerückt worden sind, ist die Frage nach dem Einfluss der Thyreoidea auf die formativen Vorgänge im wachsenden Organismus geeignet, ein besonderes Interesse zu erwecken. Je mehr sich der Blick für den Symptomencomplex der Cachexia strumipriva geschärft hat, um so weniger konnte es fehlen, dass auch andere, wengleich nicht identische, so doch ähnliche Krankheitsbilder von jenem neuen Gesichtspunkte aus geprüft und das Gebiet der auf Unthätigkeit der Schilddrüse beruhenden Zustände immer weiter gezogen wurde. Diesen letzteren ist neuerdings auch der Cretinismus angereiht worden und insoweit von vornherein mit Recht, als ja die ihn begleitenden Abweichungen in dem Verhalten der Thyreoidea von Alters her nicht nur eines der auffälligsten Merkmale jener

Störung darstellen, sondern auch vermöge der Frühheit ihres Auftretens eine hervorragend diagnostische, wie prognostische Bedeutung besitzen. Freilich liegt ja das Eigenartige des Cretinismus in der Vielheit des Abnormen, in einer so sichtlichen Beeinträchtigung der Constitution, dass man nicht umhin kann, sie als eine Entartung des ganzen Individuums aufzufassen. Allein die ungemein lehrreichen Erfahrungen, welche Kocher und Paul Bruns bei kindlichen Operirten gemacht haben, liefern uns heute den unmittelbarsten Beleg dafür, dass eine künstliche Ausschaltung der Schilddrüse, die Thyreoidectomie, nicht minder sicher im Stande ist, durchaus wohl gebildete Kinder in ähnlich allgemeiner Weise zurückzubringen: sie ähnlich tiefgreifend zu entstellen, wie es dort durch den fort und fort wirkenden Einfluss örtlicher Verhältnisse geschieht, vor Allem eines aus sogenannten Kropfbrunnen stammenden Trinkwassers.

Im Hinblick auf solche am Kinde gewonnenen Erfahrungen hat dann zuerst Hofmeister<sup>1)</sup> eine grosse Versuchsreihe an Kaninchen angestellt. Nachdem er ihnen in möglichst früher Jugend die Schilddrüse entfernt hatte, überwachte er in den folgenden Monaten auf das Sorgfältigste ihre körperliche Entwicklung, das Maass ihres Wachsthum und, soweit möglich, ihr psychisches Verhalten. Die für die vorliegende Arbeit wesentlichen Ergebnisse dieser bei einzelnen länger als ein halbes Jahr fortgesetzten Beobachtungen enthalten die folgenden drei von den vierzehn Thesen, in welchen Hofmeister am Schlusse seine Eindrücke zusammenfasst:

1. Bei jungen Kaninchen hat die Entfernung der Glandula thyroidea eine typische, chronisch sich ausbildende Kachexie zur Folge, deren Hauptsymptome in Verlust der Lebhaftigkeit, Verzögerung des Knochenwachsthum, Dickleibigkeit und häufig schlechter Beschaffenheit der Behaarung, sowie starker Schuppenbildung auf der Haut bestehen.

7. Beim jungen Kaninchen erfahren im Gefolge der totalen Schilddrüsenexstirpation die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen eine mit der Zeit fortschreitende chemische Alteration,

<sup>1)</sup> F. Hofmeister, Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Beiträge zur klin. Chirurgie von Bruns. Bd. 11. S. 441. Tübingen 1894.

welche sich mikroskopisch durch das Auftreten massenhafter, oft sehr grosser Vacuolen im Protoplasma der genannten Zellen nach Behandlung der frischen Nieren mit Müller'scher Flüssigkeit anzeigt. Eigentlich nephritische Alterationen pflegen zu fehlen.

10. Bei allen im jugendlichen Alter ihrer Schilddrüsen beraubten Thieren erleidet das Knochenwachsthum, vor Allem die Längenzunahme, eine hochgradige Hemmung.

Die Fragen, deren Beantwortung in der vorliegenden Arbeit erstrebt wird, stehen mit jenen Sätzen in enger Beziehung. Denn als Zeugen der ungemein weitgehenden Neubildung von Drüsengewebe, mit der uns Ponfick's Hepatectomien bekannt gemacht haben, lag für uns der Anreiz zur Verfolgung des Gedankens nahe, wie der Mangel der Schilddrüse wohl auf Organe wirke, denen wir nunmehr eine so hohe recreative Fähigkeit zuerkennen müssen. Und insofern hatte ein solches Unternehmen etwas doppelt Verlockendes, als diese Eigenschaft der Leber mit unseren bisherigen Anschauungen über Neubildung von Drüsengewebe in starkem Widerspruche stand, als somit erwartet werden durfte, dass sie sich einer Zügelung ihres sonst fast schrankenlosen Ungestüms, wenn nicht bedürftig, so doch zugänglich erweisen werde. Wenn die formativen Vorgänge am Skelet wirklich so sehr unter dem Einflusse der Schilddrüse stehen, wie es die Vergleichung der dem Cretinismus und der Cachexia strumipriva juvenilis eigenthümlichen Symptome vermuthen lässt und wie es die Hofmeister'schen Experimente zu bestätigen scheinen, so liegt die Schlussfolgerung gewiss nicht fern, dass sich diese Wechselwirkung an so in sich geschlossenen Organen, wie Leber oder Nieren, alsbald in sehr auffälliger Weise kundgeben werde. Dass Drüsengewebe überhaupt dadurch in Mitleidenschaft gezogen werden könne, war ja wenigstens für das enge Gebiet der Hypophyse ausser Zweifel gestellt. Wenngleich diese von Rogowitsch<sup>1)</sup>, Stieda<sup>2)</sup> und Anderen studirten Folgeerscheinungen

<sup>1)</sup> N. Rogowitsch, Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. Beiträge zur pathol. Anat. u. s. w. von E. Ziegler. Bd. 4. Jena 1889. S. 453.

<sup>2)</sup> H. Stieda, Ueber das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. Ebendasselbst. Bd. 7. S. 537. Jena 1890.

als direct vicariirende anzusehen sind, also im Hinblick auf ihre physiologische Rolle eine Sonderstellung beanspruchen, so bietet die morphologische Seite doch Anhaltspunkte genug, um auch an anderen, der Thyreoidea functionell fernstehenden Drüsen auf gewisse reactive Erscheinungen rechnen zu können. In der That will Hofmeister selber unter anderem einen gewissen Einfluss der Thyreoidectomie auf Beschaffenheit der Nieren gefunden haben, während er einen solchen auf die Speicheldrüsen, sowie auf Leber und Nebennieren in Abrede stellt (S. 453ff).

Ueberdies boten die von mir vorzunehmenden Versuche die willkommene Gelegenheit, einzelne von den Befunden Hofmeister's nachzuprüfen. Insbesondere waren die Veränderungen mit zu berücksichtigen, welche die Hypophyse nach der Thyreoidectomie erleidet. Da es darauf ankam, Wachsthumstörungen oder Entwicklungshemmungen zu ermitteln, so wurden möglichst junge Thiere dazu verwendet. Eine solche zusammengehörige Gruppe bilden fünf junge Hunde, über welche sogleich zusammenfassend berichtet werden soll. Die Operation erfolgte in der Art und Weise, wie sie von Fuhr<sup>1)</sup> für den Hund schon eingehend beschrieben ist und wie sie in ähnlicher Weise weiter unten für die Kaninchen geschildert wird. Eine Uebersicht der an jenen 5 Hündchen ausgeführten Versuche giebt die folgende Tabelle (I).

<sup>1)</sup> Fuhr, Die Exstirpation der Schilddrüse. Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakologie. Bd. 21. 1886.

T 1

No.	V e r s u c h s t h i e r e					
	Alter und Gewicht des Thieres am Operations-tage		Gewicht am Todes-tage	Lebensdauer nach der Operation und Zunahme des Körpergewichts		Todesursache
	Tage	g		Tage	g	
1.	20	690	600	8	—90	13
2.	20	970	910	2	—60	6
3.	25	1350	1300	4	—50	3,7
4.	25	850	800	3	—50	5,9
5.	27	1900	1800	4	—100	5,2
						nicht aufzufinden desgl. Pneumonie nicht aufzufinden Pneumonie

Die Thiere wurden sämmtlich einmal vor der Schilddrüsen-exstirpation gewogen, ferner unmittelbar vor oder nach dem Tode, einzelne auch noch während der Zeitdauer nach der Operation. Bei allen Thieren wurden bei der Section die Halsorgane genau untersucht, ob etwa Reste von Schilddrüse zurückgeblieben seien. Verdächtige Partikelchen wurden einer mikroskopischen Prüfung unterzogen; jedoch liess diese bei keinem der Hunde Spuren etwa zurückgelassenen Schilddrüsen Gewebes entdecken. Weit schwieriger ist es allerdings bei Kaninchen, der Aufgabe einer vollständigen Entfernung in unangreifbarer Weise zu genügen. In der That stellte es sich, wenigstens in einigen der später genauer zu schildernden Fälle heraus, dass solche Reste noch vorhanden waren.

Jene thyreoidectomirten Hunde änderten sehr bald nach der Operation ihr Benehmen. Vorher freundlich und entgegenkommend, wurden sie bald nach der Operation mürrisch, liessen den Kopf hängen, wedelten nicht mehr mit dem Schweife, wenn man herankam u. s. w. Ihre Fresslust liess bedeutend nach; das sonst glatte und wohlgepflegte Fell wurde struppig und unansehnlich; dabei magerten sie sichtlich ab. In den letzten Tagen ihres Lebens bekamen sie heftige Krampfanfälle, denen sie unter meinen Augen erlagen, oder sie wurden Morgens todt aufgefunden.

Wie sich aus der Tabelle ergibt, starben sie alle nur wenige Tage nach der Operation. Bloss das erste Versuchs-

b e l l e I.

Controlthiere				Bemerkungen
Alter und Gewicht des Thieres bei der ersten Wägung		Gewicht am Todestage	Zunahme in pCt. des Anfangsgewichts	
Tage	g	g	pCt.	
23	910	932	2,4	Die Controlthiere wurden sämmtlich an denselben Tagen gewogen und an denselben Tagen getödtet, wo die Versuchsthiere starben.
16	1250	1310	4,8	
27	1900	1944	2,3	

thier blieb 8 Tage am Leben. Als Todesursache fand sich in zwei Fällen Lungenentzündung, in drei Fällen war eine Todesursache überhaupt nicht zu ermitteln, während von den Controlthieren keines zu Grunde ging. Letztere wurden sämmtlich am Todestage der entsprechenden Versuchsthiere getödtet. Selbstverständlich liegt es nahe, in den 3 Fällen, wo sich keine Todesursache nachweisen liess, diese plötzliche Wendung in ursächlichen Zusammenhang mit der Entfernung der Schilddrüse zu bringen: eine Auffassung, welche in der unten mitzutheilenden Erfahrung über die Todesursachen der Kaninchen eine weitere Stütze finden wird.

Des ferneren verdient die Thatsache hervorgehoben zu werden, dass sich das Körpergewicht bei den Versuchsthiere nach der Operation erheblich verminderte. Während nemlich sämmtliche Controlthiere eine mässige Vermehrung ihres Körpergewichts aufweisen, zeigen die Versuchsthiere eine Abnahme des Körpergewichts, deren Procentsatz noch höher ist, als bei den Controlthieren der Procentsatz der Zunahme.

Wenngleich die Lebensdauer der Thiere nach der Operation nur eine kurze war — die längste Frist betrug 8 Tage — und daher Schlüsse von Bedeutung aus der Verminderung des Körpergewichts vielleicht nicht gezogen werden können, so war doch die Regelmässigkeit, mit der sich die Verminderung des Körpergewichts bei den Versuchsthiere dieser Gruppe kundgab, wohl danach angethan, die Annahme nahe zu legen, dass sich bei weiteren Versuchen Wachstumsstörungen von grösserer Augenfälligkeit ergeben würden. Zugleich lehrte aber der meist so rasch eintretende Tod nach der Thyreoidectomie, dass Hunde für unsere Zwecke keine geeigneten Versuchsobjecte seien. Wir wandten uns daher dem Kaninchen zu, für dessen Organismus der Thyreoidectomie, wie ja schon andere Forscher gefunden hatten, keine so vitale Bedeutung innewohnt, wie für den des Hundes.

Einer Anzahl Kaninchen, welche derselben Hecke angehörten, wurden die Schilddrüsen herausgenommen, während etwa die gleiche Anzahl der nämlichen Hecke zurückgelassen wurde, um aus dem Vergleiche beider sichere Schlüsse ziehen zu können. Da auch die jungen Kaninchen von demselben Wurf

nicht immer dasselbe Körpergewicht besitzen — es wurden Gewichtsunterschiede bis zu 100 g beobachtet — so trug ich Sorge dafür, in der Regel die stärker entwickelten Thiere zur Operation auszuwählen. Wogen sie dann in der späteren Zeit weniger als die im Anfang leichteren Controlthiere, so musste dies um so mehr auffallen und einen Schluss a potiori gestatten.

Zum Zwecke der Entfernung der Drüse verfuhr ich in der gleichen Weise wie die Mehrzahl der früheren Experimentatoren. Zunächst wurde die Prominenz des Schildknorpels aufgesucht, dann in der Mittellinie ein etwa 4 cm langer Hautschnitt nach unten geführt, hierauf die Fascien durchtrennt, bis man auf die Musculatur, die Sternothyreoiden gelangt. Nach deren seitlicher Zurückschiebung kommt die Schilddrüse zum Vorschein. Sie besteht aus zwei Lappen, welche durch einen schmalen, quer vor den obersten Trachealringen verlaufenden Isthmus mit einander verbunden sind. Dieser Isthmus ist bei jungen Thieren im Alter von etwa 4 Wochen — das jüngste Thier, welches operirt wurde, war 24 Tage alt — ein so dünner und zarter, dass er kaum wahrgenommen werden kann; bei älteren Thieren ist er deutlich zu erkennen und leicht entfernbar. Die seitlichen Lappen der Schilddrüse von blass bräunlicher Farbe liegen seitlich dem oberen Theile der Luftröhre, der Cartilago cricoidea und thyreoiden an und erstrecken sich mit ihren nach hinten und oben ziemlich spitz ausgezogenen Hörnern bis zu den hinteren, oberen Ecken der Cartilago thyreoiden. Von der Arteria carotis tritt etwa an die Mitte der Drüse eine Arteria thyreoiden heran und in deren Substanz ein. Bei sehr jungen Thieren im Alter unter 4 Wochen war es wiederholt mit Schwierigkeiten verbunden, die sonst deutlich hervortretenden seitlichen Lappen von dem umgebenden Gewebe zu unterscheiden und so ereignete es sich mehrere Male, dass sich bei der Operation keine genügende Klarheit darüber gewinnen liess, ob die Schilddrüse völlig entfernt sei oder nicht. In solchen Fällen blieb daher nichts weiter übrig, als alles etwa verdächtige Gewebe in dieser Gegend fortzunehmen.

Die Herausnahme des einmal gefundenen Organs gelingt bei jungen, wie älteren Thieren, leicht. Es wurde nur nothwendig, die Arteria thyreoiden zu unterbinden, dann möglichst auf

stumpfen Wege die Drüse herauszuschälen. An den unteren Enden der Drüsenlappen bluteten öfters einige Gefässe; zuweilen erwies sich ihre Unterbindung als nothwendig; mitunter stand aber die Blutung bald von selbst, namentlich bei jugendlichen Thieren.

Nach vollendeter Herausnahme wurde zunächst die Musculatur durch Knopfnähte, dann die Haut durch eine Kürschnernaht geschlossen. Irgend eine Nachbehandlung fand nicht statt. Die Heilung trat in allen Fällen per primam ein.

Hofmeister (S. 462) und Andere haben bekanntlich darauf hingewiesen, dass etwa  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  cm nach abwärts vom unteren Pol der Seitenlappen, seltener in gleicher Höhe mit der Mitte des Organs seitlich von den beiden Lappen sogenannte Nebenschilddrüsen vorkommen, welche mit letzteren durch einen feinen Bindegewebsstrang verbunden sind. In Uebereinstimmung mit diesen Angaben habe ich sie an den genannten Orten bei der Section ebenfalls angetroffen. Sie sind sehr klein, kaum von der Grösse eines Hirsekorns und haben dieselbe Farbe wie die Schilddrüse. Bei der Operation wurden sie zwar nicht berücksichtigt; trotzdem wäre es aber möglich, dass bei sehr jungen Thieren die Parathyreoideae in einzelnen Fällen unabsichtlich mitentfernt worden sind.

Die Gründe, weswegen sie bei der Operation vernachlässigt wurden, sind folgende:

Da nach Hofmeister<sup>1)</sup> in vielen Fällen die spezifische Kachexie mehr oder weniger ausgeprägt auch dann zu Tage trat, wenn jene Nebendrüsen gar nicht berührt worden waren, so mussten sich nach unserer Operation — der incompleten Thyreoidectomy — die genannten Erscheinungen unstreitig ebenfalls studiren lassen. Ja, wenn man bedenkt, dass die gleichzeitige Entfernung der Parathyreoideae nach der Anschauung von Gley und Hofmeister eine das Leben gefährdende Wirkung haben soll, so konnte uns offenbar nichts ferner liegen, als sie mit zu beseitigen, wenn anders wir den Zweck verfolgten, die naturgemäss doch allmählich zur Geltung gelangende Einwirkung der Schilddrüse auf das Wachsthum gewisser secretorischer Organe zu prüfen.

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 459.



Nach anderen Autoren — Blumenreich und Jacoby<sup>1)</sup> — hat es allerdings keinen Einfluss auf die Lebensprognose der Thiere, ob bei der Thyreoidectomie die Nebendrüsen zurückgelassen oder mit entfernt werden. Letztere stehen, nach der Ansicht dieser Forscher, mit der Thyreidea in keiner directen physiologischen Beziehung. Vielmehr ist es einzig und allein die Abtragung der Schilddrüse selber, welche bei der Thyreoidectomie ausschlaggebend ist und es bestehen, ihrer Meinung nach, keine Unterschiede in der Beurtheilung der completen und incompleten Thyreoidectomie.

Angesichts der Gesamtheit der bisherigen Forschungsergebnisse erschien es also für unsere Zwecke das beste, die Nebendrüsen ganz ausser Betracht zu lassen.

## I. Beobachtungen am thyreoidectomirten Kaninchen im Leben.

Von den jungen, etwa 4 Wochen alten Thieren ging besonders in der ersten Zeit nach der Operation eine ziemliche Anzahl zu Grunde, von den älteren dagegen nur selten eines oder das andere. Die Section bei diesen Thieren ergab in vielen Fällen bald einseitige, bald doppelseitige Pneumonie. An und für sich könnte diese wohl als Vaguspneumonie aufzufassen sein, wie sie nach Verletzung dieses Nerven oder der Nn. recurrentes aufzutreten pflegt. Im Hinblick auf die Lage des Operationsfeldes würden hier jedenfalls die letzteren besonders in Betracht kommen. Es ist indessen zu erwägen, dass auch nicht operirte Controlthiere an Pneumonie zu Grunde gingen, so dass man sich gezwungen sieht, an eine zufällige Complication, muthmaasslich in Folge eines epidemischen Auftretens von Lungenentzündung unter den Thieren zu denken. In der That erfuhren einzelne Hecken durch den Tod mitunter eine so starke Lichtung, dass die anfängliche Menge der operirten Thiere auf eine verhältnissmässig geringe Anzahl brauchbarer zusammenschrumpfte.

Die Thiere, welche am Leben blieben, verriethen in ihrem

<sup>1)</sup> L. Blumenreich und M. Jacoby, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse und ihre Nebendrüsen für den Organismus. Berl. klin. Wochenschr. No. 15. 1896. S. 327.

psychischen Verhalten weder in der nächsten Zeit nach der Operation, noch später eine nennenswerthe Störung. Sie zeigten die gewöhnliche Lebhaftigkeit und frassen, allen Anzeichen nach zu urtheilen, wie die gesunden. Auch änderte sich bei den allermeisten dieser Zustand nicht bis zu ihrem Tode. In einigen Fällen erfolgte dieser an einer intercurrent aufgetretenen Lungenentzündung, während bei 6 Thieren die Section überhaupt keine Todesursache ergab, genau so, wie bei den 3 Hunden, über welche ich oben berichtet habe. Die kürzeste Lebensdauer bei jenen Kaninchen betrug 3 (IVa), die längste 83 Tage (IIIc) nach der Operation. Bei dem Thiere VII, welches mit zu diesen gehört, fanden sich zwar eine Menge von Coccidienheerden in der Leber; indess waren sie doch kaum ausgedehnt genug, um als Todesursache gelten zu können. Ich bin daher geneigt, auch hier die Todesursache in der Entfernung der Schilddrüse als solcher zu suchen.

Dass die Versuchsthiere im Einklange mit den von Hofmeister<sup>1)</sup> gemachten Wahrnehmungen, kürzer und plumper ausgesehen hätten als die Controlthiere, konnte ich meinerseits nicht bemerken; wohl aber kam es auch mir so vor, als ob der Bauch stärker sei als bei den gesunden. So deutlich allerdings, dass man im Stande gewesen wäre, sie hieran von den gesunden bestimmt zu unterscheiden, hat sich auch dieses Merkmal keineswegs kundgegeben.

Es sei nun gestattet, an der Hand der Tabelle II, welche eine Uebersicht über sämmtliche in Betracht kommende Kaninchenversuche enthält, die einzelnen Thiergruppen noch etwas genauer durchzugehen und dabei gewisse Einzelheiten hervorzuheben, welche besonderer Erwähnung werth erscheinen.

Die erste Hecke (I), welche einen Verlust von 2 Versuchsthieren in Folge von Lungenentzündung erlitten hat, enthält zwei auffallende Versuchsergebnisse. Es weisen nemlich die beiden thyreoidectomirten Thiere a und b unstreitig ein etwas vermehrtes, im Ganzen aber gleiches Wachsthum auf wie die Controlthiere: ein Ergebniss, welches dem gerade entgegengesetzt ist, das hätte erwartet werden sollen. Die Thiere dieser Hecke sind

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 446.

pie jüngsten, welche überhaupt operirt wurden (24 Tage). Ich habe bereits erwähnt, dass es bei so jungen Kaninchen mit Schwierigkeit verbunden ist, die sehr kleine Schilddrüse bei der Operation von dem umgebenden Gewebe abzugrenzen. Daher regte sich bei mir der Verdacht, ob bei diesen Thieren nicht doch ein Stückchen Schilddrüse zurückgeblieben sei. Allein obwohl bei der Section gerade in diesen Fällen besonders genaue Umschau danach gehalten wurde, liess sich dennoch durchaus keine Spur irgend eines Drüsenantheils entdecken.

Von den Thieren der Hecke II, welche dadurch bemerkenswerth ist, dass sämmtliche das gleiche Gewichte hatten, zeigt das thyreoidectomirte Kaninchen a ebenfalls ein um 10 g grösseres Gewicht als das Controlthier. Es verhält sich also ebenso wie die beiden Thiere a und b der Hecke I. Im Hinblick auf diese wiederholt gemachte Erfahrung kann man sich der Erkenntniss offenbar nicht verschliessen, dass es Thiere giebt, deren Ernährungszustand nach der Thyreoidectomie trotzdem keine Beeinträchtigung erleidet.

Von diesen drei Thieren wurde eines 79 Tage nach der Thyreoidectomie getödtet, die weitere Entwicklung der beiden anderen wurde 87 Tage nach Entfernung der Schilddrüse durch die Leberexstirpation unterbrochen, welche ihren Tod im Gefolge hatte.

Im Gegensatz zu dem erwähnten Ausbleiben der zu gewärtigenden Störung bei Versuchsthier a sind die beiden anderen der Hecke II angehörenden Thiere b und c im Wachsthum beträchtlich zurückgeblieben, wie die folgende Berechnung lehren wird. Angenommen das Versuchsthier b wäre ebenso stark gewachsen wie das Controlthier, so hätte es in 33 Tagen 380 g zunehmen müssen, während die thatsächliche Zunahme in diesem Zeitraume nur 40 g betragen hat. Aehnlich verhält es sich mit dem Versuchsthier c. In den 66 Tagen nach der Thyreoidectomie hätte es 760 g zunehmen müssen, wenn es sich ebenso entwickelt hätte, wie das Controlthier, während es in Wirklichkeit nur 190 g zugenommen hat.

Auch sonst bot das Versuchsthier b dieser Hecke noch einiges Bemerkenswerthe. Es machte nemlich den Eindruck einer gewissen Abmagerung; das Fell war einmal etwas weniger glatt

T a b e l l e II. Uebersicht über

Bezeichnung der Versuchsthier	V e r s u c h s t h i e r e					
	Alter und Ge- wicht des Thieres am Operations- tage		Gewicht am Todestage	Lebensdauer nach der Operation und Zunahme des Körper- gewichts in dieser Zeit		Zunahme in pCt. des Anfangsgewichts
	Tage	g		Tage	g	
Hecke I. a	24	330	1290	87	960	290
Hecke II.	b	24	275	87	1015	369
	a	28	300	79	920	306,6
	b	28	300	33	40	13,3
	c	28	300	66	190	63,3
Hecke III.	a	28	450	64	—10	—
	b	28	600	83 (126)	660	110
Hecke IV.	c	28	580	83	630	108,6
	d	28	560	83	630	112,5
	a	29	350	3	—10	—
	b	29	350	30	80	23
	c	29	350	5	—5	—
	d	38	480	33 (21)	100 (190)	20,8 (39,6)
Hecke V.	a	41	315	65	515	163,4
	b	41	315	84	715	227,0
VI.		112	1140	45	15	1,3
VII.		122	1310	16	—10	—
VIII.		156	1350	10	—50	—
IX.		182	1700	37	0	0
X.	Einem Thiere wurde die linke Niere, nicht aber die Schilddrüse					

## sämmliche Versuche an Kaninchen.

Controlthiere					Bemerkungen
Gewicht bei der ersten Wägung g	Gewicht am Todestage g	Lebensdauer nach der 1. Wägung und Zunahme des Körpergewichts in dieser Zeit Tage g		Zunahme in pCt. d. Anfangsgewichts pCt.	
250	1080	88	830	332	Bei Versuchsthier a wird eine Leberresection vorgenommen, wonach es stirbt.
240	1075	88	835	348	Versuchsthier b desgleichen.
300	1210	79	910	303,3	Versuchsthier a wird getödtet.
—	—	—	—	—	Versuchsthier b stirbt an Pneumonie; das Fell ist struppig, defect.
—	—	—	—	—	Versuchsthier c stirbt. Todesursache nicht aufzufinden.
450	1090	83	640	142,2	Versuchsthier a stirbt an Pneumonie.
530	1300	83	770	145,3	Das Versuchsthier b wurde 83 Tage nach der Operation gewogen und lebte dann noch 43 Tage. Am Todestage wog es 1605 g. Kleiner Rest der Schilddrüse zurückgeblieben. — Leber resectirt. Wird getödtet.
470	1400	83	930	198	Versuchsthier c stirbt. Keine Todesursache aufzufinden.
—	—	—	—	—	Versuchsthier d wird getödtet.
295	770	30	475	161	Versuchsthier a stirbt. Todesursache nicht aufzufinden.
280	730	30	450	160,7	Versuchsthier b ist stark abgemagert; Fell struppig. Morgens todt aufgefunden. Oesophagusdivertikel.
—	—	—	—	—	Versuchsthier c stirbt. Todesursache nicht aufzufinden.
—	—	—	—	—	Versuchsthier d wird nach 21 Tagen gewogen. Gewicht 670 g. Stirbt 33 Tage nach der Operation. Gewicht 580 g. Todesursache nicht aufzufinden.
245	1080	65	835	340,8	Versuchsthier a wird die linke Niere exstirpirt (s. Tab. IV). Bei ihm war ein kleines Stückchen Schilddrüse (etwa hirsekorngross) zurückgeblieben.
250	1090	84	840	336	Versuchsthier b wird desgl. die linke Niere exstirpirt. Von Schilddrüsenewebe bei der Section nichts aufzufinden.
970	920	—	—	—	Versuchsthier VI stirbt nach einer Leberresection. Controlthier stirbt 10 Tage vorher. Viele Psorospermien in der Leber.
1070	?	—	—	—	Versuchsthier VII stirbt. Todesursache nicht aufzufinden. Hat Coccidienheerde in d. Leber.
—	—	—	—	—	Versuchsthier VIII stirbt bei einer Leberresection.
—	—	—	—	—	Dem Versuchsthier IX wird die Leber resectirt. Wird getödtet (s. Tab. V).

herausgenommen. Die näheren Daten sind in der Tabelle IV enthalten.

als das des Controlthiers und zeigte ferner hier und da kleine Defecte im Haarpelz. Allein diese Eigenthümlichkeiten waren nicht so stark ausgeprägt, dass sie mir als etwas Charakteristisches hätten erscheinen dürfen. Jedenfalls erreichten sie lange nicht denjenigen Grad in der Abweichung von der Norm, welchen Hofmeister schon nach Verlauf von 1—1½ Monaten hatte zu Stande kommen sehen. Leider starb es gerade jetzt — 33 Tage nach der Operation — an Lungenentzündung.

Anders die Versuchsthiere der Hecke III. Diese zeigen sämmtlich (a bis d) ein zum Theil nicht unbeträchtliches Zurückbleiben des Körpergewichts gegenüber den Controlthieren. Das Kaninchen a wiegt sogar 64 Tage nach der Thyreoidectomie 10 g weniger als am Tage der Operation selber. Bei Kaninchen b, welches unter sämmtlichen Abkömmlingen dieser Hecke das grösste Gewicht aufweist, allerdings auch von Anfang an das schwerste von allen gewesen ist, war ein kleiner Rest der Schilddrüse zurückgeblieben.

Dieselbe Erscheinung des verminderten Wachsthum's macht sich in der Hecke IV bei den Versuchsthiere'n b und d bemerklich, welche von dieser allein in Betracht kommen. Denn a und c starben in den nächsten Tagen nach der Operation, ohne dass eine Todesursache aufzufinden war.

Das eine von jenen beiden, welches den Eingriff überstanden, Kaninchen b, bedarf noch besonderer Erwähnung. Bei Lebzeiten war es nemlich stark abgemagert, hatte trübe Augen und ein sehr struppiges Fell: kurz in der Gesamtheit seines Aeusseren bot es einen äusserst kläglichen Anblick dar in solchem Maasse, dass man sehr wohl auf den Gedanken kommen konnte, hier handle es sich mindestens theilweise um die von Hofmeister beschriebenen Veränderungen des Ernährungszustandes und des gesammten Habitus.

Die Section freilich deckte einen ganz anderen Grund auf. Es fand sich nemlich am Anfange der Speiseröhre ein halbkugliges Divertikel von Erbsengrösse, welches mit Nahrung ganz vollgestopft war (Pulsionsdivertikel, Zenker). Von der vorderen Wand des Oesophagus ausgehend, lag es zwischen diesem und der Trachea und drückte jedes der beiden Organe so zusammen, dass eben so wohl die Zuführung der Nahrung wie der Eintritt

der Luft in die Trachea wesentlich dadurch erschwert war. Nach diesem Befunde ist es schwerlich gestattet, eine Kachexie in Folge der Entfernung der Schilddrüse anzunehmen. Vielmehr liegt es am nächsten, jene Erscheinungen zunehmender Kachexie einfach von der mechanischen Störung des Ernährungszustandes abzuleiten, wie sie die Behinderung der Nahrungszufuhr bedingen musste.

Dieser ebenso unerwartete wie eigenartige Befund lehrt uns aber, dünkt mich, ganz im Allgemeinen, dass durch grundverschiedene Ursachen, durch Momente jedenfalls, welche mit der Schilddrüse entfernt nicht zusammenhängen, sehr wohl Zustände hervorgerufen werden können, denen sehr ähnlich, welche in vielen Fällen Folge der Thyreoidectomie sind.

Von der Hecke V kommen für uns nur 4 Kaninchen in Betracht, da 4 andere an Lungenentzündung zu Grunde gingen. Ein Vergleich der Gewichtszahlen bei den ersteren vier, zwei Versuchs- und zwei Controlthieren, ergibt zwar bei letzteren eine stärkere Entwicklung, insofern sie bei dem einen 320 g, bei dem anderen 125 g betrug. Man hat dabei aber wohl zu berücksichtigen, dass die Versuchsthiere in dem gleichen Zeitraume zwei Operationen durchgemacht haben, deren jüngste, die Nierenexstirpation, als eine noch eingreifendere bezeichnet werden muss als die Thyreoidectomie. Immerhin erscheint die Gewichts-differenz doch so bedeutend, dass sie kaum auf den letzterwähnten Eingriff allein bezogen werden kann. Eine unbefangene Prüfung wird also zu dem Schlusse gelangen müssen, dass für das Zurückbleiben der zwei Operirten in Ernährung und Wachsthum die Entfernung der Schilddrüse mit verantwortlich zu machen sei.

Allerdings lässt sich das bei Kaninchen a erhaltene Ergebniss nicht als ganz einwandfrei bezeichnen. Denn obwohl gerade dieses Thier in ausgeprägter Weise den Eindruck des Siechthums machte, wurde bei der nachträglichen Untersuchung der Halsorgane nichtsdestoweniger ein hirsekorngrosses Stückchen zurückgebliebenen Schilddrüsengewebes vorgefunden. Scheint das nicht darauf hinzudeuten, dass wir hier überall doch mit grösseren, individuellen Schwankungen zu rechnen haben? Während also auf der einen Seite ungeachtet der Entfernung der gesamten Thyreoidea die Abmagerung keinen hohen Grad zu erreichen

braucht, ist auf der anderen Seite der Schutz kein unbedingter, welchen das Zurücklassen eines kleinen Bruchtheiles von Drüsen-substanz zu verleihen im Stande ist. Im vorliegenden Falle mindestens hat das Verbleiben jenes geringfügigen Restes offenbar nicht dazu genügt; denn unter allen Umständen hat er die ihm zugetraute Fähigkeit, die Wachsthum-Störungen hintanzuhalten, nicht bethätigt.

Die noch übrigen Thyreoidectomirten (VI bis IX) möchte ich nicht in den Kreis dieser Betrachtungen ziehen, weil sie theils nicht lange genug nach der Schilddrüsenexstirpation gelebt haben, um ein sicheres Urtheil über ihre Entwicklung zuzulassen, theils weil diese durch die so eingreifende Leberexstirpation gestört wurde. Für die Kaninchen dieser letzten Gruppe fehlen ausserdem die Controlthiere, die für die Leberversuche allerdings ja nicht nothwendig waren. Durchgehends handelt es sich hier um Thiere, die am Tage der Thyreoidectomie schon älter waren als die bisher besprochenen. Sie wurden deshalb gewählt, weil anzunehmen war, dass in Folge höheren Alters widerstandsfähigere Thiere die nachfolgende Leberexstirpation leichter überstehen würden. Hervorzuheben wäre noch von ihnen das Thier VIII, welches in 45 Tagen nur 15 g und das Thier IX, welches nach 37 Tagen (innerhalb dieser Zeit wurde bei beiden die Leberexstirpation vorgenommen) gar keine Gewichtszunahme erfahren hatte. Angesichts zweier so schwerer Operationen ist es aber wohl kaum zu verwundern, wenn eine Gewichtszunahme ausgeblieben ist. Jedenfalls geht es nicht an, die Thyreoidectomie allein verantwortlich dafür zu machen. Vielmehr hat die Leberexstirpation hierbei sicherlich einen eben so grossen oder noch grösseren Antheil.

Fasst man die Thatsachen, welche sich aus diesen Versuchen ergeben, zusammen, so sind es folgende: Man kann die Versuchsthiere mit Rücksicht auf ihr Verhalten nach der Thyreoidectomie in die Gruppen sondern:

1. Ein nicht unbeträchtlicher Theil stirbt in den ersten Tagen nach der Operation. Hier bildet Pneumonie eine häufige Todesursache.

2. Bei einer zweiten und grössten Gruppe ist das Körpergewicht, also auch die Entwicklung der Versuchsthiere im Ver-



gleich zu den Controlthieren im nämlichen Zeitraum ein vermindertes.

3. Eine kleine Gruppe von Kaninchen — im Ganzen drei unter unseren 15 hier in Betracht kommenden — zeigt sich weder in Bezug auf Entwicklung, noch Ernährungszustand beeinträchtigt.

Bei Gruppe 2 kommen im Laufe der Entwicklung Todesfälle vor, welche theils auf Pneumonie zurückzuführen sind, theils überhaupt keine bestimmte Todesursache erkennen lassen.

Die von Hofmeister beschriebenen äusseren Veränderungen an den der Schilddrüse beraubten Thieren, nemlich verminderte Lebhaftigkeit, Struppigkeit des Felles, Epidermisabschilferungen, habe ich wenigstens in so ausgeprägter und charakteristischer Form bei meinen Versuchsthiere niemals beobachtet.

Es stimmen diese meine Ergebnisse vielfach überein mit denjenigen, welche Blumenreich und Jacoby<sup>1)</sup> erhalten haben. Diese Forscher sondern ihre Versuchsthiere auch in drei Gruppen, nemlich solche Thiere, welche den directen Folgen der Thyreoidectomy erliegen. Für eine Reihe von Fällen führen sie ebenfalls Lungenentzündung als unmittelbare Todesursache an.

Eine weitere grössere Gruppe umfasst diejenigen ihrer Thiere, welche unter dem Bilde einer chronischen Kachexie (starker Gewichtsverlust bei erhaltener Fresslust und entsprechender Nahrungsaufnahme) erkranken.

Ihre dritte Gruppe enthält solche Thiere, deren Ernährungszustand nach der Thyreoidectomy keine Beeinträchtigung erfährt, die aber im Laufe einiger Monate an intercurrenten Prozessen zu Grunde gehen.

Auch diese Forscher haben an den thyreoidectomirten Thieren weder psychische Veränderungen, noch solche der Haut und der Beschaffenheit der Haare wahrgenommen.

## II. Versuche, welche den Einfluss der Thyreoidectomy auf die Drüsen betreffen.

Es wurden von den Drüsen in Betracht gezogen einmal die Hypophyse, deren drüsiger (epithelialer) Theil ja, wie bekannt,

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 327.

sowohl entwicklungsgeschichtlich als auch histologisch mit der Schilddrüse nahe verwandt ist. Hierbei handelte es sich zunächst zwar nur um eine Nachprüfung der Angaben, welche schon von Rogowitsch gemacht und späterhin von Stieda und Hofmeister und Anderen bestätigt worden sind. Allein eine solche war insofern doppelt geboten, als die Annahme der genannten Forscher, dass nach Thyreoidectomie ein vicariirendes Eintreten der Hypophyse für die Schilddrüse stattfindet, von Blumenreich und Jacoby<sup>1)</sup> als noch nicht bewiesen angesehen wird.

Eine weitere und ganz specielle Versuchsreihe galt den Nieren und der Leber.

# 1. Einfluss der Schilddrüsenexstirpation auf das Wachsthum und die sonstige Beschaffenheit der Hypophyse.

Da die Hypophyse in der knöchernen Sella turcica von drei Seiten her fest eingeschlossen liegt und ausserdem sehr klein ist, so ist es, wenn anders man brauchbare Ergebnisse auf dem Wege der Wägung erzielen will, von grösster Wichtigkeit, sie durchaus unversehrt herauszubefördern. Dies gelang mir am besten in der Weise, dass die Hypophysis nach Durchtrennung der sie umschliessenden Knochenwände gleichsam in situ herausgehoben wurde. Zu diesem Vorgehen bediente ich mich eines dünnen, feinen Tenotoms. Die Hypophysen wurden dann frisch gewogen, in Flemming'sche Lösung eingelegt und später mit Saffranin gefärbt. Ueber die Ergebnisse dieser Wägungen, sowie die übrigen dazu gehörigen Daten berichtet Tabelle III in einer Reihenfolge, welche mit Rücksicht auf die seit der Thyreoidectomie verstrichene Lebensdauer geordnet ist.

Die bei diesen Wägungen gewonnenen Zahlen dürfen füglich nicht als absolute Werthe betrachtet werden; gelingt es doch durchaus nicht immer die eine Hypophyse so glatt und sauber aus der Sella turcica herauszulösen wie die andere, während es bei der Geringfügigkeit der Gewichtszahlen gewiss nicht Wunder nehmen kann, dass ein etwaiges Plus oder Minus an Weichtheilen eine bedeutende Rolle spielt. Hiezu kommt noch, dass nach Rogowitsch Grösse und Gewicht der einzelnen Hypophysen

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 327.

T a b e l l e III.

Bezeichnung nach Tabelle II	Alter am Todes- tage	Alter nach der Ope- ration	Gewicht der Hypo- physen		Bemerkungen
	Tage	Tage	der Ver- suchs- thiere g	der Control- thiere g	
IV d	70	33	0,012	0,012	Versuchsthier und Controlthier zeigten die gleiche Wachs- thumszunahme nach der Operation.
II a	107	79	0,02	0,02	
III c	110	83	0,03	0,021	Versuchsthier und Controlthier zeigen ziemlich gleiche Wachsthumzunahme nach der Operation.
V b	125	84	0,02	0,018	
I a	110	87	0,021	0,019	
III b	154	126	0,031	0,021 <sup>1)</sup>	Kleiner Rest der Schilddrüse zurückgeblieben.

schon bei normalen Thieren innerhalb ansehnlicher Grenzen schwanken, ein Moment, welches einer bedingungslosen Vergleichung mit den Control-Hypophysen ebenfalls hindernd im Wege steht.

Dagegen sind die Aenderungen des Gesamtkörpergewichtes, allen Anzeichen nach, nicht danach angethan eine nennenswerthe Rückwirkung auf das Hypophysengewicht auszuüben. So wog z. B. die Hypophyse IIa eines 1220 g schweren Kaninchens 0,02 g, die unter IIIc erwähnte dagegen, welchem eine 1210 g schweren, demnach etwas leichteren Thierte angehörte, gleichwohl 0,03 g.

Um so nachdrücklicher spricht die, wenn auch nicht regelmässig, so doch in bemerkenswerther Häufigkeit wiederkehrende Thatsache, dass die Hypophysen der Operirten die der Controlthiere an Gewicht übertrifft, für die Auffassung, wonach man es wirklich mit einer von jenem Eingriffe abhängigen Vergrösserung des Organs zu thun habe.

Eine Ausnahme von dieser Regel bilden nur die Hypophysen IVd und IIa, welche keine Zunahme aufweisen. Der Grund dafür dürfte entweder in individuellen Ungleichheiten oder —

<sup>1)</sup> Die Lebensdauer dieses Controlthieres war aber kürzer als die des Versuchsthieres (IIIb); sie betrug nur 112 Tage im Ganzen; das Versuchsthier lebte 43 Tage länger als das Controlthier (siehe Tabelle II).

vielleicht noch zutreffender — in der Kürze der Frist zu suchen sein, welche nach der Thyreoidectomie bloss verstrichen war. Wenigstens nimmt im Grossen und Ganzen der Gewichtsunterschied immerfort zu entsprechend der Zeitdauer, welche seit der Operation verflossen ist von Null bei den Thieren IVd und IIa bis 0,009 und 0,01 bei den Thieren IIIc und IIIb.

Des ferneren lehrt die Tabelle, dass sich jene Zunahme unter allen Umständen nur langsam anbahnt. Denn in keinem der Fälle lässt sich vor dem 80. Tage ein Gewichtsunterschied in den Hypophysen der Versuchsthiere und der Controlthiere wahrnehmen.

Dagegen war ich meinerseits nicht so glücklich eine deutlich sichtbare Erweiterung des Türkensattels und eine in's Auge fallende Vergrösserung des vorderen, den epithelialen Antheil enthaltenden Abschnittes der Drüse wahrzunehmen, wie sie Hofmeister<sup>1)</sup> und Andere beschreiben. Auch absolut betrachtet erreichen die bei meinen Versuchen erhobenen Hypophysengewichte nicht die von Hofmeister angegebenen. Allerdings verdient hierbei der Umstand Beachtung, dass Hofmeister's Kaninchen nach der Thyreoidectomie meist länger am Leben geblieben sind als die meinigen. Die kürzeste Frist zwischen Operation und tödtlichem Ausgange betrug bei ihnen  $2\frac{1}{2}$ , die längste 6 Monate, während sich bei meinen Versuchsthiere die kürzeste Lebensdauer auf 33, die längste auf 126 Tage belaufen hat.

Die Ergebnisse der Wägungen wurden durch die mikroskopische Untersuchung ergänzt und bestätigt.

Wie es zur Genüge von Rogowitsch, Stieda und Anderen geschildert ist, kann man in der Substanz der Hypophyse Hauptzellen und chromophile Zellen unterscheiden. Das Protoplasma der Hauptzellen in unseren Präparaten erscheint hell und feinkörnig, mit grossem, hellem Kern, in welchem wenige dunkle Kernkörperchen enthalten sind. Das Protoplasma der chromophilen Zellen ist dagegen ausgesprochen granulirt, etwas dunkler, mit tief gefärbtem, meist wohl etwas kleinerem Kerne, in welchem stark dunkle Kernkörperchen liegen. Der Umfang der Hauptzellen ist in der Regel grösser als derjenige der chromophilen.

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 464.

Diese verschiedene Beschaffenheit der beiden Zellarten kann den Eindruck erregen, als ob die Hauptzellen die jüngeren, die chromophilen Zellen die älteren seien. Die Zellumrisse der ersteren sind zum grössten Theile so undeutlich, dass man die einzelnen Zellen nur schwer von den benachbarten abgrenzen kann, wie dies auch von anderen Forschern berichtet wird. Eben deshalb ist es aber auch sehr schwierig, richtige Messungen der Zellen anzustellen. Vergleicht man jedoch die Abstände, welche die Kerne, die ja in Folge der Färbung mit Safranin sehr deutlich hervortreten, einerseits in Präparaten der operirten, andererseits in solchen der Controlthiere zu einander innehalten, so überzeugt man sich leicht, dass die jeweilige Entfernung in den Hypophysen der thyreoidectomirten grösser ist als in denen der Controlthiere. Hiernach ist es unbestreitbar, dass das Protoplasma dieser Zellen einen grösseren Umfang gewonnen haben muss.

In dem Protoplasma der Haupt-, aber zuweilen auch der chromophilen Zellen sind kleine und grössere, scharf begrenzte Hohlräume zu beobachten, welche immer rundliche, bald ganz kreisrunde, bald mehr ovale Gestalt haben (Vacuolen). Entweder liegen sie ganz vom Protoplasma umschlossen oder sie reichen bis an den Kern heran, so dass eine ihrer Seiten von diesem begrenzt wird. Oefters konnte ich auch rings um den Kern herum einen hellen Hof beobachten. Ob derartige Bilder etwa als Anfangsstadium für die Entstehung jener Vacuolen aufzufassen oder ob sie als eine Erscheinung besonderer Art anzusehen seien, vermochte ich indess nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Im Gegensatz zu Stieda, welcher die fraglichen Gebilde an den chromophilen Zellen nicht beobachtet hat<sup>1)</sup>, fand ich sie sowohl im Inneren von Haupt- wie chromophilen Zellen und zwar nicht nur in den Hypophysen der operirten, sondern auch der Controlthiere, allerdings in denen der letzteren lange nicht in der Ausdehnung wie bei ersteren. Selbstverständlich ist es schwer, eine befriedigende Anschauung über ihre Entstehungsweise zu liefern. Dass die Vacuolenbildung, um die es sich hier handelt, nicht als Zeichen einer Degeneration der Zellen

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 550.

gedeutet werden dürfe, wie das sonst in der Regel zutreffen mag, dafür scheint die Thatsache zu sprechen, dass das gesammte Organ dabei vergrössert ist. Ein solches Zusammentreffen legt den Gedanken nahe, dass als wesentlicher Factor ihres Auftretens der Wachstumsreiz in den Zellen zu betrachten sei.

Gestützt auf die geschilderten Befunde, die Zunahme des Umfanges und des Gewichtes der Hypophyse im Verein mit der Vergrösserung der Dimensionen der einzelnen Zellen, sind wir berechtigt, auf Wachsthumsvorgänge innerhalb des ganzen Organes zurückzuschliessen. Darauf weist auch die stärkere Füllung der Blutgefässe hin, welcher man in vielen Präparaten begegnet. Dass sich diese progressiven Erscheinungen in der Richtung ächter Hypertrophie bewegen, ist angesichts der hervorgehobenen Hinausrückung der Zellgrenzen zweifellos. Auf die sich weiter aufdrängende Frage, ob daneben auch hyperplastische Vorgänge im Spiele seien, durfte man durch den Nachweis etwaiger Kerntheilungsfiguren Antwort erhoffen. Die in dieser Hinsicht unternommenen Erhebungen lieferten jedoch nur ein recht spärliches Ergebniss; denn trotz vielfachen darauf gerichteten Bemühens ist es mir nicht gelungen mehr als einige vereinzelte, an Mitosen erinnernde Bilder zu entdecken.

Eine ähnliche Angabe macht bezüglich der pathologisch vergrösserten Hypophysis Stieda, nach dessen Forschungsergebnissen sich das normale Wachsthum der Hypophyse auf dem Wege einer durch Kerntheilungsfiguren sich kundgebenden Hyperplasie vollzieht. Er sagt<sup>1)</sup>: „Die Zahl mitotischer Karyokinesen ist, soweit sich dies abschätzen lässt, bei den operirten Thieren gegenüber den Controlthieren nicht nennenswerth vermehrt“. Uebrigens dürfte bei den in Rede stehenden ähnlich wie bei so manchem anderen Vorgange pathologischer Zellvermehrung die Annahme gerechtfertigt sein, dass das Stadium der Kerntheilung ein sehr flüchtig vorübergehendes ist. Es muss also immer als ein besonders glücklicher Zufall angesehen werden, wenn es gelingt Kerne just in diesem Stadium zu fixiren und sichtbar zu machen. Aus diesem Grunde kann bei der Vergrösserung der Hypophysen neben der Hypertrophie sehr wohl

<sup>1)</sup> Ebenda S. 550.

auch Hyperplasie mit im Spiele sein, wenngleich das Auffinden von Kerntheilungsfiguren nicht gerade häufig nachweisbar zu sein braucht.

Auf Grund aller der eben erwähnten Thatsachen komme ich auch meinerseits zu dem Schlusse, dass die Entfernung der Schilddrüse fast regelmässig eine Volumenzunahme des Hirnanhanges im Gefolge hat und dass diese wesentlich auf Zellvergrösserung beruht, theilweise jedoch auch auf Zellvermehrung.

Was nun die Deutung dieser reactiven Erscheinung anlangt, so kann sie füglich nicht zweifelhaft sein. Gewiss werden wir denjenigen Forschern (Rogowitsch, Stieda, Hofmeister) beistimmen, welche in dieser Vergrösserung einen compensatorischen Vorgang — sei es vielleicht auch mit unzureichendem Erfolge — erblicken für die ausgefallene Function der Schilddrüse.

## 2. Einfluss der Schilddrüsenexstirpation auf Wachstum und Beschaffenheit der Nieren.

Die bezüglichlichen Versuche wurden in folgender Weise angestellt:

Zunächst wurde den Thieren die Schilddrüse fortgenommen. Nach einiger Zeit, wenn ich annehmen konnte, dass sie sich von dieser Operation erholt hätten, liess ich die Exstirpation der linken Niere darauf folgen, deren Gewicht festgestellt und vorgemerkt wurde. Nach einer bald kürzeren, bald längeren Frist liess ich die Kaninchen tödten, um nun das Gewicht der zurückgelassenen Niere zu bestimmen. Nun tritt ja bei gesunden Thieren, wie bekannt, eine Hypertrophie der anderen Niere ein, wenn die eine entfernt wurde. Nach Krause<sup>1)</sup> wiegt eine Kaninchenniere 7,3—7,5 g, und zwar soll nach diesem Autor die linke Niere etwas schwerer sein als die rechte. Nach Exstirpation der einen Niere nimmt das Gewicht der anderen binnen 24 Stunden im Verhältniss von 1:1,06—1,28 zu. So nach musste sich, falls sich an die Entfernung der linken Niere wirklich eine Hypertrophie der zurückgebliebenen rechten an-

<sup>1)</sup> W. Krause, Die Anatomie des Kaninchens. Leipzig 1868. S. 165.

schloss, das Zahlenverhältniss umkehren. Falls dagegen die vorhergegangene Entfernung der Schilddrüse etwa geeignet gewesen wäre, einen, sei es verhindernden, sei es wenigstens verzögernden Einfluss auf jene renalen Wachsthumsvorgänge auszuüben, so musste sich das schon an dem Gewicht der zurückgebliebenen Niere im Vergleich mit dem der exstirpirten verathen.

Die Exstirpation der Niere wurde, analog wie die Nephrectomie beim Menschen, vom Rücken aus, nicht wie es Krause empfiehlt, von der Bauchseite aus vorgenommen und zwar in folgender Weise:

Nach W. Krause reicht die linke Niere, welche in allen Fällen exstirpiert wurde, von der Mitte des 2. bis zur Mitte des 4. Lendenwirbels. Davon ausgehend wurde in der Höhe des 2.—4. Lendenwirbels etwa 3 cm lateralwärts von den Processus spinosi die Haut durchschnitten. In dieser Gegend gelangt man auf einen Spalt zwischen der langen Rückenmusculatur, welche mit lockerem Bindegewebe gefüllt ist. Arbeitet man sich in dieser Lücke allmählich stumpf vorwärts, so tritt die Niere von selbst aus der Schnittöffnung hervor. Während ein Assistent die unter der dünnen Decke des Bauchfells nachdrängenden Dünndarmschlingen mittelst aseptischer Wattetampons, welche durch die Schnittöffnung eingeschoben werden, zurückhält, entfernt man das Organ nach vorheriger Unterbindung seiner Blutgefässe.

Im Einklang mit den Beobachtungen früherer Experimentatoren, insbesondere Georg Simon's, ertrugen die Thiere den schweren Eingriff in den Stoffwechsel der Ausscheidungen anscheinend ohne tiefere Störung, jedenfalls ohne auffällige Anomalien. Insbesondere lieferte die Untersuchung des Urins auf Eiweiss ausnahmslos ein negatives Ergebniss.

Die bei diesen Nephrectomien erhaltenen Resultate sind in der nebenstehenden Tabelle zusammengestellt.

Bei dem ersten Kaninchen, dessen linke Niere ich ausschnitt, hatte ich die Beseitigung der Schilddrüse nicht vorausgeschickt, um einen Maassstab dafür zu besitzen, wie sich bei gesunden Thieren die Hypertrophie der zurückgelassenen Niere zu gestalten pflegt. Durch Rechnung lässt sich nun das Gewicht,



T a b e l l e IV.

No. des Versuchs	Bezeichnung der Thiere nach Tabelle II	Lebensdauer nach der Thyreoidectomie und Nephrectomie		Gewicht des Thieres und der exstirpirten Niere am Tage der Nephrectomie		Gewicht des Thieres und der zurückgebliebenen Niere am Todestage		Zunahme des Nierengewichts in pCt.	Bemerkungen
		Tage		g		g			
1.	Kaninchen XII	62		1140	4,5	1650	7,2	10,6	Schilddrüsen nicht exstirpirt.
2.	Kaninchen Va	65	11	910	3,3	830	3,17	5,6	Ein hirsekorn-grosser Rest von Schilddrü-sengewebe war zurückgeblie-ben.
3.	Kaninchen Vb	84	29	900	3,1	1030	4,3	21,4	

welches eine paarig gebliebene Niere bei einem Körpergewicht von 1650 g, wie es am Todestage jenes Probethieres bestand, besessen haben würde, mit Hülfe der übrigen Daten unschwer bestimmen. Es muss sich nemlich verhalten das Gewicht des Thieres am Operationstage (1140 g) zu dem am Todestage (1650 g) wie das Gewicht der exstirpirten Niere (4,5 g) zu dem zu suchenden Gewichte der zurückgelassenen. Dabei bleibt allerdings die Gewichts Differenz, welche nach Krause zwischen beiden Nieren vorhanden ist, ausser Betracht; indess dürfte diese kaum von irgend welchem Belang sein.

Man erhält demnach folgende Proportion:

$$1140 : 1650 = 4,5 : x$$

$$x = \frac{7425}{1140} = 6,51 \text{ g.}$$

Somit würde für ein Körpergewicht von 1650 g eine Niere von 6,51 g zu erwarten sein. Da die zurückgelassene Niere thatsächlich 7,2 g wiegt, ergiebt sich ein Mehrgewicht von 0,69 g in 62 Tagen oder eine Zunahme von 10,6 pCt. als die für die Hypertrophie in Anspruch zu nehmende Quote.

Hieraus lernen wir, dass auch unter gewöhnlichen Verhältnissen die Zunahme keineswegs ausnahmslos jene hohen Grade zu erreichen pflegt, welche schon morphologisch eine volle Compensation bekunden und in prägnanten Fällen beinahe

einer Verdoppelung des ursprünglichen Organbestandes gleichkommen.

Nunmehr ging ich dazu über, einigen zuvor thyreoideotomierten Kaninchen die linke Niere wegzunehmen. Der unter No. 2 verzeichnete Versuch scheint auf den ersten Blick darzutun, dass nicht nur keine Hypertrophie der zurückgebliebenen Niere, sondern im Gegentheil eher eine Hemmung des Wachstums vorhanden sei: jetzt 3,17 g gegenüber einem sich auf 3,3 g belaufenden Gewichte der 11 Tage zuvor entfernten linken Niere. Allein man hat zu berücksichtigen, dass auch das Gesamtgewicht des Thieres von 910 g auf 830 g herunter gegangen ist. Nach der Proportion

$$\begin{array}{r} 910 : 830 = 3,3 : x \\ \hline x = \frac{2739}{910} = 3,0 \text{ g} \end{array}$$

würde man für ein Körpergewicht von 830 g eine Niere von 3,0 g zu verlangen haben. Für die in jenen 11 Tagen entstandene Hypertrophie wären also 0,17 g oder 5,6 pCt. in Anspruch zu nehmen.

Im dritten Versuche ergibt sich aus der Proportion

$$\begin{array}{r} 900 : 1030 = 3,1 : x \\ \hline x = \frac{3193}{900} = 3,54 \text{ g} \end{array}$$

als dasjenige Nierengewicht, welches einem Körpergewichte von 1030 g entsprechen würde. Nun wiegt aber die zurückgelassene Niere nach Ablauf von 29 Tagen 4,3 g. Man muss also 0,76 g oder 21,4 pCt. als dasjenige Gewicht bezeichnen, welches durch die Hypertrophie in 29 Tagen hervorgebracht worden ist.

Während der zweite Versuch nicht ganz einwandfrei ist, da bei der Section ein hirsekorngrosser Rest von Schilddrüsengewebe aufgefunden wurde, darf der dritte als durchaus tadellos gelten, indem die Entfernung alles Schilddrüsengewebes hier eine radicale gewesen war. Gerade hier aber ergibt sich eine nicht unbedeutende Hypertrophie der zurückgelassenen Niere von 21,4 pCt.

Wenn sich gegenüber dieser beträchtlichen Zunahme bei dem zweiten Versuche nur eine solche von 5,6 pCt. entwickelt hatte, so erklärt sich dies wohl daraus, dass einerseits das Ge-

sammtkörpergewicht des zweiten Thieres am Todestage geringer war (830 g), als am Tage der Nierenexstirpation (910 g), während es bei dem dritten Versuche am Todestage grösser ist (1030 g) als am Tage der Nierenexstirpation (900 g). Andererseits betrug auch der von der Nierenexstirpation bis zum Tode des Thieres verflossene Zeitraum im zweiten Versuche nur 11 Tage, im dritten dagegen 29.

Man erhält also bei den Versuchen folgende Zahlen:

Versuch 1.	Ohne vorherige Thyreoidectomie	0,69 g = 10,6 pCt. in 62 Tagen.
- 2.	Mit vorheriger	0,17 - = 5,6 - - 11 -
- 3.	-	0,76 - = 21,4 - - 29 -

Aus diesen Zahlen geht hervor, dass auch bei den thyreoidectomirten Thieren eine Hypertrophie der zurückgelassenen Niere zweifellos stattgefunden hat. Wenn sich der reactive Vorgang in verhältnissmässig engen Grenzen hält, so dürfte das — wenigstens zum Theil — seine Erklärung in der Kürze der Frist finden, welche ihm zu seiner Entwicklung gelassen worden ist. Jedenfalls würde es meines Erachtens gewagt sein, für die Beschränktheit jener formativen Leistung das Fehlen der Schilddrüse verantwortlich zu machen.

Schwieriger ist es freilich, die umfangreichen Wandlungen und Neubildungsvorgänge, auf welche man hiernach zuversichtlich schliessen darf, im Einzelnen zu begründen. Die Vergrösserung der Epithelien wie die Verlängerung der Harnkanälchenschläuche lässt sich zwar verfolgen. Allein die doch auch hier zu erwartenden Kerntheilungsfiguren konnte ich trotz der unverkennbaren Volumenzunahme nicht in zweifelloser Deutlichkeit entdecken. Wie ich bereits bei der Darstellung der an den Hypophysen erzeugten Veränderungen betont habe, darf solch' negatives Ergebniss allerdings kaum allzusehr überraschen. Denn gewiss ist es nur natürlich, sich das Stadium der Kerntheilungsfiguren als ein flüchtig vorübergehendes vorzustellen.

Auf Grund der mikroskopischen Untersuchung der Nieren seiner thyreoidectomirten Kaninchen hat Hofmeister<sup>1)</sup> einen eigenthümlichen Befund beschrieben und abgebildet, der kurz ausgedrückt in dem Auftreten zahlreicher Vacuolen in dem

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 473.

Protoplasma der Epithelzellen nur der Tubuli contorti besteht. Hofmeister hat diesen Befund hauptsächlich in Präparaten erhalten, die in Müller'scher Flüssigkeit<sup>1)</sup> gehärtet waren, während er sie nach Fixirung in Alkohol vermisste. Ebenso begegnete er ihnen nach Einlegen in Sublimat nur andeutungsweise und ähnlich verhielt sich Osmiumsäure.

Er erklärt das genannte Vorkommniß zwar in gewissem Sinne für ein Kunstprodukt, insofern es durch die Müller'sche Flüssigkeit zum Vorschein gebracht worden sei. Nichtsdestoweniger betrachtet er es aber als Ausdruck einer im Gefolge der Thyreoidectomie entstandenen Veränderung innerhalb des Rindenparenchyms, insofern das Protoplasma der Tubuli contorti auf die Einwirkung Müller'scher Flüssigkeit nunmehr in eigentlicher Weise — mit Vacuolenbildung — reagire.

Nach dieser Anschauung würde die Niere eines normalen, nicht thyreoidectomirten Kaninchens diese Vacuolen offenbar nicht aufweisen dürfen.

Ich untersuchte nun mikroskopisch vier verschiedene Arten von Nieren: nemlich einmal solche, die von normalen Thieren stammten, ferner eine, die einem nicht thyreoidectomirten Thiere angehörte, aber in Folge voraufgegangener, einseitiger Nephrectomie eine Hypertrophie aufwies, ferner solche von thyreoidectomirten Thieren (wie Hofmeister) und endlich solche, die von thyreoidectomirten Thieren stammend nach Nephrectomie der einen eine Hypertrophie erfahren hatten.

Von diesen sämtlichen Nierenpräparaten wurden Stücken noch lebenswarm in Flemming'sche Lösung gebracht und später mit Saffranin gefärbt; andere Abschnitte legte ich in absoluten Alkohol, noch andere in Müller'sche Flüssigkeit.

Den gleichen Vacuolen, welche Hofmeister beschreibt, bin ich nun in meinen Präparaten ebenfalls begegnet. Wenigstens stimmen meine Befunde mit der von Hofmeister gegebenen Abbildung durchaus überein. Ich fand sie in gleicher Weise nach Härtung mit Flemming'scher Lösung und Saffraninfärbung wie nach Fixirung in Müller'scher Flüssigkeit. Bloss nach Aufbewahrung in Alkohol sah ich sie ausbleiben. Wie eine vergleichende Prüfung lehrte, welche ich in der vorhin aufgezählten

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 476.

Stufenfolge vornahm, waren diese Vacuolen nun aber keineswegs ausschliesslich in den Nieren thyreoidectomirter Kaninchen vorhanden. Vielmehr fehlten sie eben so wenig in den von völlig gesunden Thieren stammenden, sowie in den übrigen erwähnten Fällen. Ueberdies traf ich sie nicht bloss in den Epithelien der Tubuli contorti, sondern ebenso in fast allen anderen Bezirken des Nierengewebes.

Da sich diese Vacuolen also auch in den Nieren gesunder, nicht thyreoidectomirter Kaninchen fanden, so bin ich meinerseits ausser Stande, ihnen eine besondere Bedeutung beizulegen. Vielmehr muss ich hiernach glauben, dass sie mit der Entfernung der Schilddrüse in keinem ursächlichen Zusammenhang stehen und in jedem Sinne lediglich als Kunstprodukte aufzufassen sind.

Fassen wir zum Schlusse die in den vorstehenden Versuchen gewonnenen Ergebnisse kurz zusammen, so werden sie folgendermaassen zu lauten haben:

a) Das compensatorische Wachsthum der Nieren erfolgt mit anscheinend ungeminderter Lebhaftigkeit auch dann, wenn zuvor die Schilddrüse entfernt worden ist.

b) Die von Hofmeister beschriebenen Vacuolen sind Kunstprodukte.

### 3. Einfluss der Schilddrüsenexstirpation auf das Wachsthum der Leber.

Um den Einfluss der Thyreoidectomie auf das Wachsthum der Leber zu ermitteln, wurde nachstehende Versuchsanordnung gewählt:

Nachdem ich einem Kaninchen die Schilddrüse herausgenommen, wartete ich zunächst einige Zeit, bis es sich genügend davon erholt hatte. Alsdann schritt ich zur Resection der Leber, indem ich mittelst Schnitt und Ligatur einzelne Lappen nach der von Ponfick<sup>1)</sup> angegebenen Methode entfernte.

Ausser den schon erwähnten Gewichtsbestimmungen bei der Thyreoidectomie wurden bei der Leberresection zunächst die

<sup>1)</sup> E. Ponfick, Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Leber. Dieses Archiv. Bd. 118. S. 225. Bd. 119. S. 193.

Theile, welche resecirt wurden (die einzelnen Lappen) aufgezeichnet. Nach Ponfick lassen sich an der Kaninchenleber, welche 4 pCt. des Körpergewichts beträgt, folgende Abschnitte unterscheiden:

Ein linker Lappen nebst dem Lobus quadrat. . . . .	49,6 pCt.
Pars anter. . . . .	22,9 pCt.
Pars poster. . . . .	26,7 -
	<u>49,6 pCt.</u>
Ein rechter Lappen . . . . .	44,4 pCt.
Pars anter. mit Gallenblase . . . . .	25,1 pCt.
Pars poster. . . . .	19,3 -
	<u>44,4 pCt.</u>
Ein Lobus caudatus. . . . .	6,0 pCt.
	<u>100,0 pCt.</u>

Darauf wurde das Gewicht des resecirten Stückes bestimmt. Das muthmaassliche Gewicht des zurückbleibenden Bruchtheiles, natürlich auch das der ganzen Leber am Operationstage zuzuschreibende lässt sich dann auf Grund der eben für die einzelnen Lappen angeführten Zahlen durch Rechnung ermitteln. Indem man diese Zahl demnächst mit dem Gewichte vergleicht, welches das Organ bei der späteren Section aufweist, lässt sich dann der Grad der Zunahme ermessen, welche sich nach Ponfick's Untersuchungen im Sinne einer beinahe vollkommenen Compensation einzustellen pflegt.

Da sich die Exstirpation eines Theiles der Leber als eine immerhin tiefgreifende Störung des Gesammthaushaltes darstellt und überdies mit der Gefahr einer allgemeinen Peritonitis verbunden ist, so kann es nicht Wunder nehmen, dass es verhältnissmässig vieler Versuche bedurfte, um brauchbare Resultate erzielt zu sehen. In der That überlebten von denjenigen Thieren, welche diesen wiederholten Operationen unterworfen worden waren, nur zwei den abermaligen Eingriff hinreichend lange, um sie billiger Weise zu Schlussfolgerungen verwerthen zu können. In der folgenden Tabelle V, welche eine Uebersicht über die Leberversuche enthält, sind demgemäss nur zwei Beobachtungen berücksichtigt. Ich will sie in der Reihenfolge geordnet schildern, wie sie uns die nach der Entfernung der Leber verflossene Frist an die Hand giebt. Allein sogar von diesen beiden trotz

T a b e l l e V.

No. des Ver- suchs	Bezeich- nung nach Tabelle II	Frist zwi- schen Besei- tigung der Schilddrüse und Leber- exstirpation	Frist zwi- schen Leber- exstirpation und Tod	Gewicht des resecirten Leber- stückes	Gewicht der Leber bei der Section	Zu- nahme in pCt.	Bemerkungen
		Tage	Tage	g	g		
1.	III b	103	23	16	60,28	19,8	Hirsekorngrosser Rest der Schild- drüse war zu- rückgeblieben. Wird getödtet.
2.	IX	10	27	17	63	18,2	Wird getödtet.

Thyreoid- und Heptectomy noch mehrere Wochen hindurch am Leben erhaltenen Thieren bietet das eine insofern keine absolut einwandfreien Voraussetzungen dar, als ich mich bei der Section überzeugen musste, dass ungeachtet allen hierauf gerichteten Bemühens ein allerdings sehr geringfügiger, selbst jetzt nicht mehr als hirsekorngrosser Rest der Schilddrüse zurückgeblieben war. Da die Frist zwischen Wegnahme der Schilddrüse und Tödtung über 4 Monate (126 Tage) betrug, so ist die Behauptung gewiss gerechtfertigt, dass jenes kleine, inzwischen vermuthlich etwas nachgewachsene Ueberbleibsel damals fast minimal gewesen sei. Der Zeitraum zwischen jener Thyreoidectomy und der Leberexstirpation dagegen belief sich auf 103 Tage, der zwischen letzterer und dem Tode auf 23.

Dem Reststück der Leber musste sich nunmehr die Aufmerksamkeit vor Allem zuwenden, nachdem das Leben jenes im vollen Wohlbefinden befindlichen Kaninchens unterbrochen worden war. Dass es sich innerhalb der verflossenen 23 Tage in der That vergrössert habe, das vermochte man ihm alsbald schon mit blossen Auge anzusehen. Denn es bot sehr anschaulich alle die Eigenschaften dar, welche Ponfick<sup>1)</sup> dafür namhaft macht. Durch vorwiegende Zunahme des dicken Durchmessers zeigt sich die convexe Fläche stärker gewölbt; an Stelle der charakteristischen braunrothen Farbe des normalen Drüsengewebes ist ein helleres, reh- oder senffarbenes Braun getreten:

<sup>1)</sup> E. Ponfick, Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Leber. Dieses Archiv. Bd. 138. Supplem. S. 81. 1895.

eine Erscheinung, deren Grund theils in einer Zunahme des Protoplasmas der einzelnen secretorischen Elemente, hauptsächlich aber in deren verringertem Gehalte an Gallenfarbstoff zu suchen ist. Während der gewohnte Blutreichthum des Parenchyms, wie die Blässe der Schnittfläche bekundet, vermindert ist, ist umgekehrt dessen Feuchtigkeitsgehalt vermehrt. Davon zeugt der starke, wässrige Glanz sämtlicher Schnittflächen. Mit dieser abweichenden Beschaffenheit hängt es offenbar zusammen, wenn die Grenzen der Läppchen so undeutlich sind, dass die acinöse Zeichnung nur hin und wieder erkennbar ist und das ganze Gefüge einen ungemein verschwommenen Eindruck macht. In Uebereinstimmung mit all' den geschilderten Eigenschaften ist auch die Consistenz des Gewebes in auffallender Weise verändert: es ist sichtlich lockerer und weit brüchiger als unter normalen Verhältnissen.

Der zweite Versuch darf insofern als tadellos gelungen gelten, als sich post mortem auch bei sorgfältigstem Nachspüren nicht die Spur eines Restes von Schilddrüsengewebe entdecken liess. Die durch die nachfolgende Hepatectomie beraubte Leber war somit dem uneingeschränkten Einflusse eines „thyreopriven“ Zustandes des Organismus ausgesetzt gewesen und zwar beinahe einen Monat lang.

Bei dem in Rede stehenden Kaninchen liess ich nemlich zwischen Thyreoidectomie und Wegnahme eines Leberabschnittes nur 10 Tage verstreichen, nach letzterer weitere 27 bis zu dem auch in diesem Falle willkürlich eingeleiteten Tode. Ungeachtet einer so beträchtlichen Verkürzung des ersten Zwischenraumes lieferte die Leber hier dennoch genau den nemlichen Befund wie in dem 1. Versuche. Bereits die einfache Betrachtung, schlagender noch die Wägung, setzte es alsbald ausser Zweifel, dass eine stattliche Vergrösserung Platz gegriffen hatte. Wünschen wir jedoch eine bestimmte Angabe in Zahlen über den Zuwachs zu erlangen, welchen die zurückgebliebenen Lebertheile in der Zeit nach der Resection erfahren haben mögen, so hält es an der Hand der von Ponfick für die einzelnen Organabschnitte namhaft gemachten Procentzahlen nicht schwer, diesen Werth zu ermitteln.

Wiegt z. B. das exstirpirte Stück, nemlich der rechte



vordere Leberlappen sammt Gallenblase (wie in Versuch 1) 16 g, was nach dem von Ponfick angegebenen Index 25,1 pCt. des ganzen am Operationstage vorhandenen Leberbestandes entspricht, so muss letzterer auf 63,7 g veranschlagt werden. Der nach dem Eingriff verbliebene Rest würde sich sonach auf 47,7 g berechnen. Da nun aber bei der 27 Tage später ausgeführten Section des Kaninchens ein Lebergewicht von 60,28 g angetroffen worden ist, so muss ein Zuwachs von 12,58 g erfolgt sein. Das will sagen: verglichen mit dem Gewichte des nach der Hepatectomie zurückgelassenen Bruchtheiles sind 26,3 pCt., verglichen mit dem des ursprünglichen, d. h. unverkürzten Organes, sind 19,8 pCt. neugebildet worden oder mit anderen Worten: Der vor 27 Tagen herausgeschnittene Leberabschnitt (von 16,0 g), welcher, wie erinnerlich, 25,1 pCt., also fast genau  $\frac{1}{4}$  des Gesammtorganes, betrug, ist unterdessen zu etwa  $\frac{4}{5}$  wiederersetzt worden. Hierbei ist die allerdings unerhebliche Verschiedenheit ausser Betracht gelassen, welche das Gesamtkörpergewicht jenes Versuchsthieries damals und jetzt darbietet. Von 1590 g ist es nemlich auf 1605 g am Todestage gestiegen. Da dieser Unterschied indess im Verhältniss zum Gewichte der Leber so gering ist, dass er sogar auf die unvermeidlichen Tagesschwankungen bezogen werden kann, so fürchte ich keinem Widerspruche zu begegnen, wenn ich ihn ganz vernachlässige.

Ganz ähnlich lautet das Facit, welches wir im zweiten Versuche erhalten. Hier wiegt der entfernte Abschnitt, wiederum der vordere Theil des rechten Lappens nebst Gallenblase, 17 g. Somit muss das Gewicht der ganzen Leber am Operationstage auf 67,7 g, und das des verbleibenden Reststückes auf 50,7 g veranschlagt werden. Da nun aber bei der Section das Lebergewicht 63,0 g betragen hat, so ergibt sich ein Zuwachs von 12,3 g innerhalb 27 Tagen also im Vergleich mit dem muthmaasslichen Ursprungsgewichte der Leber sind 18,2 pCt. neu gebildet worden, d. h. zu etwa drei Vierteln ist die damals erlittene Einbusse wett gemacht. — Das Gesamtkörpergewicht dieses Kaninchens hatte sich in den 37 Tagen, welche zwischen Thyreoidectomie und Tödtung verflossen waren, gar nicht geändert. Am Operations- wie am Todestage belief es sich auf 1700 g.

Da nach Ponfick das Gewicht der Leber annähernd 4 pCt.

des Körpergewichtes ausmacht, so ist freilich bei beiden Versuchsthieren das normale Lebergewicht, welches beim ersten auf 64,2 g, beim zweiten auf 68 g zu veranschlagen sein würde, noch nicht vollständig erreicht. Allein im Hinblick auf die von jenem Autor gemachten Erfahrungen ist die Möglichkeit keineswegs ausgeschlossen, dass weiterhin auch das am Ersatz noch Fehlende neugebildet worden sein würde, wenn nur das Leben länger erhalten geblieben wäre.

Zum Zwecke näherer Verfolgung der mikroskopischen Veränderungen, welche angesichts der geschilderten, auffälligen Beschaffenheit des Aeusseren im Inneren des Gewebes erwartet werden mussten, wurden frisch entnommene Stückchen des noch warmen Organs in Flemming'sche Lösung gebracht und nach geeigneter Härtung mit Safranin gefärbt.

In Präparaten, welche von resedirten Lebern stammen, sind fast überall zweierlei Arten von Drüsenzellen zu bemerken, die sich bei der erwähnten Tinction vermöge ihres sei es helleren, sei es dunkleren Tones ziemlich scharf jeweils als das, was sie sind, verrathen. Die helleren liegen öfters gruppenweise bei einander, sonst über die verschiedensten Stellen des Präparates zerstreut. Häufig lassen sie nur den Zellcontour und den Kern erkennen. Hin und wieder ist jedoch innerhalb des hellen Protoplasmas eine leichte Körnung unverkennbar. In diesen lichter Elementen haben wir Erzeugnisse neueren Ursprunges, die Vertreter der jungen Zellvermehrung zu erblicken, während jene dunkleren als ältere, als die angestammten aufzufassen sind. Kurz der geschilderte Befund dürfte im Einklang mit den von Ponfick gewonnenen Erfahrungen so zu deuten sein, dass die Vergrösserung der Leber durch Dazwischenschiebung von jungen Zellen zwischen die alten zu Stande kommt.

Gemäss diesem Befunde liess sich erwarten, dass zahlreiche Kerntheilungsfiguren zu finden sein würden. In Wirklichkeit sind sie aber nur recht spärlich vorhanden; man muss viele Gesichtsfelder durchmustern, ehe man einige findet. Somit findet sich auch an der Leber die oben von anderen Organen erwähnte und hinsichtlich ihrer Bedeutung erörterte Wahrnehmung bestätigt, dass das Mitosestadium unter den hier obwaltenden Umständen eine recht flüchtige Dauer haben müsse.

Die Gesamtheit der im Vorstehenden berichteten That-  
sachen lehrt uns also, dass sich nach theilweiser Entfer-  
nung der Leber ein compensatorisches Wachsthum in  
deren Restabschnitt auch dann regt und wirksam  
geltend macht, wenn zuvor die Schilddrüse beseitigt  
worden ist.

---

Möge nunmehr ein kurzer Ueberblick gestattet sein über die  
Gesamtheit der Erfahrungen, die wir im Laufe der vorstehenden  
Untersuchungen haben sammeln können in Betreff der Rückwir-  
kung, welche die Thyreoidectomie auf die in den Drüsengeweben  
sich abspielenden Wachsthum- oder Neubildungsvorgänge ausübt.

Offenbar sind hier zwei Erscheinungsreihen von grundver-  
schiedenem Charakter auseinander zu halten. Diese ihre Ver-  
schiedenheit beruht eines Theils auf der ungleichen Werthigkeit  
des betroffenen Organs selber, anderen Theils auf der ungleichen  
Richtungs-Qualität des darauf gerichteten Eingriffes.

Auf der einen Seite handelt es sich nemlich um die Hy-  
pophyse, also ein höchst unscheinbares Organ, welches vermöge  
der Verwandtschaft seines Baues, wie seiner chemischen Zu-  
sammensetzung mit dem der Schilddrüse eine einzigartige Stellung  
im Gesamthaushalte unseres Organismus einnimmt, um eine  
Drüse, welche eben dadurch zum prädestinirten Hilfsorgan einer  
wie immer leistungsunfähig gewordenen Thyreoidea gestempelt ist.

Was sodann die Richtungs-Qualität des Eingriffes anlangt,  
so haben wir es bei der Hypophysis mit einem Organe zu thun,  
welches bei unserer Versuchsanordnung nicht bloss als solches  
unversehrt bleibt, sondern dessen Functionsbereich eben so wenig  
angetastet wird. Erst nachträglich mag es durch Einflüsse an-  
geregert werden, welche der Thyreoidectomie als weitere Folge  
entspringen. Allein sogar diese werden ihm lediglich indirect,  
d. h. auf dem Wege der Circulation zugetragen.

Auf der anderen Seite handelt es sich, so bei Nieren und  
Leber, um Drüsen, welche eine eigene, den Stoffwechsel mächtig  
beeinflussende Function ausüben, um Organe zugleich, die nach  
dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse jedenfalls nur  
durch sehr lose und allgemeine Beziehungen mit der Schilddrüse  
verknüpft werden.

Die Richtungs-Qualität unseres Eingriffes wiederum ist bei ihnen gerade umgekehrt die denkbar schroffste. Legt er doch ganz direct Hand an ihre eigenste Leistungssphäre, indem er bei jenen die Hälfte, bei letzterer ein Viertel des Organbestandes ausschaltet.

Nach allem dem muss es einleuchten, ein wie ungleiches Gewicht den im einen, wie im anderen Falle sich einstellenden relativen Erscheinungen, der hier wie dort einsetzenden cellularen Hypertrophie und Hyperplasie beizumessen sei.

An der Hypophyse werden wir nicht umhin können, die Zellvermehrung, eben weil sie durch keine unmittelbare Schädigung hervorgerufen ist, weil sie sich vielmehr nur als eine durch chemische Reizstoffe vermittelte denken lässt, im Sinne einer compensatorischen oder vicariirenden Thätigkeit zu deuten. Die an ihr zu beobachtende Zunahme werden wir demnach als Function des thyreopriven Zustandes auffassen müssen und zwar unter den mannichfachen Folgewirkungen, welche dieser im ganzen Körper nach sich zieht, vielleicht als einzige formative Leistung, jedenfalls die energischste.

Der Ueberzeugung, dass dabei eine specifische Wechselwirkung im Spiele sei, können wir uns unbefangener Weise hier kaum entziehen.

Im vollsten Gegensatze dazu charakterisirt sich die an Nieren und Leber sich entwickelnde Vergrößerung als unmittelbares Ergebniss der durch die Operation geschehenen Verringerung des angestammten Vorrathes an secretorischem Parenchym. Sie bedarf und empfängt keinen Antrieb aus irgend welchen Fernen. Die grelle Verletzung der Zellnachbarn, die functionelle Unterbilanz, welche inmitten des Restes der Drüse auszubrechen droht, oder bereits herrscht, das ist es, was die vermehrungstüchtigen unter den angestammten Zellen zu stürmischer Karyokinese anspornt.

Erscheint sonach das Wachsthum der künstlich verkleinerten Leber oder Nieren nach der positiven Seite hin unabhängig von dem Vorhandensein oder Fehlen der Schilddrüse, so mussten uns die Eingangs angedeuteten Erwägungen den Gedanken doch näher rücken, ob Schilddrüsenmangel nicht in negativer Richtung einen Einfluss haben könne: in dem Sinne, meine ich, dass die

sonst rege beginnende Zellvermehrung nach Ausschaltung jenes Organs hintangehalten oder mindestens verzögert werde.

Nachdem die Versuche, über welche im zweiten Theile dieser Abhandlung berichtet worden ist, dargethan haben, dass sich jene Zellvermehrung allen Anzeichen nach nicht minder rasch auch dann einleitet und ebenso ausgiebig vollzieht, wenn die Schilddrüse fehlt, muss die damals aufgeworfene Frage offenbar verneint werden.

Um so bestimmter und eigenartiger hebt sich von dem so gewonnenen Standpunkte aus die hemmende Rückwirkung heraus, welche die Thyreoidectomy auf das Knochenwachsthum ausübt.

Wissen wir doch jetzt: So sehr Wachsthum und normale Beschaffenheit des Skelets unter dem thyreopriven Zustande leiden mögen, hinsichtlich jener grossen Unterleibsdrüsen (und wahrscheinlich aller übrigen Drüsen mit ihnen) haben wir davon keine Einbusse zu besorgen weder an Wachsthums-, noch an Recreationskraft.

Am Schlusse meiner Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht Herrn Geheimrath Ponfick, unter dessen Leitung diese Abhandlung entstanden ist, für seine freundliche Unterstützung mit Rath und That sowohl bei dem Anstellen der Versuche, wie bei der Anfertigung der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

## XIX.

### Ein letztes Wort zur Erwiderung an Herrn Prof. Grawitz und seine Schüler.

Von Prof. F. Marchand in Marburg.

Die im Juliheft dieses Archivs erschienenen Aeusserungen des Herrn Busse, Assistenten am Pathologischen Institut in Greifswald<sup>1)</sup>, veranlassen mich zu einigen Worten der Erwiderung, welche sich naturgemäss auch an Herrn Grawitz richten, dessen Sache Herr Busse vertritt.

Herr Busse macht einige nicht uninteressante, aber nicht gerade neue Angaben über die an abgelösten Gewebstheilen noch längere Zeit andauernde

<sup>1)</sup> Ueber das Fortleben losgetrennter Gewebstheile.