

(Aus der Abteilung für experimentelle Biologie. Anatomische Anstalt der Universität München.)

Über die Veränderungen der Hypophysis bei Erkrankung der Schilddrüse.

[Nach Untersuchungen bei Struma adenomatosa des Hundes¹⁾.]

Von

Benno Romeis.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Dezember 1923.)

Seitdem *Rogowitsch* 1889 auf die Veränderungen hinwies, die in der Hypophyse von Kaninchen nach operativer Entfernung der Schilddrüse auftreten, ist die Frage nach den Wechselbeziehungen beider Drüsen nicht mehr zur Ruhe gekommen, ohne daß es jedoch bis jetzt gelungen wäre, eine befriedigende Lösung des Problems zu erzielen. Die umfassende Literaturübersicht *Trautmanns* (1915) läßt vielmehr erkennen, daß sich die Befunde der verschiedenen Verfasser schon hinsichtlich der Größen- wie auch Bauveränderungen des Hirnanhangs bis in die letzte Zeit schroff gegenüberstehen. Der Widerspruch in den Ergebnissen beruht, wie *Trautmann* (1915, 1918) durch seine eigenen Versuche nachweisen konnte, insbesondere darauf, daß die Rückwirkung der Thyreoidektomie bei den einzelnen Tierarten in ihrer Art und Stärke oft sehr verschieden ist: schon bei den 3 von *Trautmann* benutzten Tierarten: Ziegen, Katzen und Hunden, zeigen die in der Hypophyse hervorgerufenen Veränderungen beträchtliche Unterschiede. Dazu kommt, daß auch die Länge der Versuchsdauer und, wie ich auf Grund eigener Beobachtungen noch hinzufügen möchte, die Art der Ernährung für das Ergebnis von wesentlicher Bedeutung ist.

Immerhin ist aber durch die *Trautmannschen* Versuche endgültig erwiesen, daß sich die Entfernung der Schilddrüse in der Hypophyse der von dem Verfasser benutzten Tierarten in beträchtlichen Bauveränderungen auswirkt. Viel ungeklärter ist dagegen eine zweite, ungefähr gleichalte Frage, ob auch *Erkrankungen der Schilddrüse* Umbildungen im Hirnanhange veranlassen. Der Widerspruch in den diesbezüglichen Untersuchungen ist wohl darin begründet, daß hier die

¹⁾ Ausgeführt mit Unterstützung der *Rockefeller-Stiftung*.

Einflüsse, die auf die Hypophyse einwirken, noch mannigfaltiger sind, als es bei der Thyreoidektomie der Fall ist. Beim menschlichen Material kommt zudem noch die Schwierigkeit einer genauen cytologischen Analyse hinzu, die in der häufig recht mangelhaften Erhaltung des Sektionsmaterials begründet ist.

Bei dieser Sachlage erschien es wünschenswert, die Frage an einem gleichmäßigen und gut fixierten Tiermaterial zu untersuchen. Gelegenheit hierzu boten 7 Hunde mit kropfig entarteten Schilddrüsen, die ich im Laufe der letzten Jahre sammeln konnte. Das Alter der Tiere lag zwischen 2 Monaten und etwa $2\frac{1}{2}$ Jahren. Das Gewicht der vergrößerten Drüsen schwankte zwischen 10 und 90 g, während das Durchschnittsgewicht normaler Schilddrüsen bei Hunden je nach der Körpergröße zwischen 3–13 g liegt (*Trautmann* 1923). Die histologische Untersuchung der strumösen Drüsen ergab in allen Fällen den gleichen Typus: es handelte sich um eine Struma diffusa adenomatosa oder parenchymatosa, wie sie insbesondere von *Woudenberg*, ferner von *Zschokke*, *Schaaf*, *Zielinska*, *Nožinic* u. a. beim Hunde beschrieben wurde, ohne daß sich jedoch hier oder bei anderen Autoren über das Verhalten der Hypophyse bei strumös erkrankten Tieren nähere Angaben finden.

Makroskopisch war an den Hypophysen der Kropfhunde nichts Auffallendes zu beobachten. Eine wesentliche Vergrößerung der Drüse lag jedenfalls nicht vor. Das stimmt damit überein, daß sich die Hypophyse auch bei thyreoidektomierten Hunden nach *Trautmanns* Beobachtungen nicht vergrößert. Meine obige Feststellung bezieht sich jedoch nur auf große Volumunterschiede; ob kleine Unterschiede vorliegen, vermag ich nicht zu entscheiden, da sich diese nur an einem sehr großen Material erkennen ließen, wobei nach den Erfahrungen *Hammetts* an thyreoparathyreoidektomierten Ratten vielleicht auch dem Geschlecht Bedeutung zukäme. Im übrigen ist gerade bei Hunden eine Aussage über Unterschiede in der Größe des Hirnanhangs eine sehr mißliche Sache, da es schwer ist, normale Durchschnittswerte aufzustellen. Denn das Volumen der Hypophysis unterliegt bei diesen vielrassigen Tieren schon normalerweise großen Schwankungen, mehr noch als bei den Ziegen, bei denen der Gewichtsbestimmung nach den *Trautmannschen* Erfahrungen nur wenig Bedeutung zukommt.

In der vorliegenden Literatur sind die diesbezüglichen Angaben, insbesondere wenn man die Beobachtungen bei Fällen von menschlichem Myxödem berücksichtigt, sehr widersprechend. Eine ausführliche Zusammenstellung darüber gibt *Trautmann*, auf die ich der Kürze halber verweisen möchte. Die makroskopischen Befunde an den Hypophysen der Kropfhunde stimmen demnach mit den von *Schönemann*,

Maresch, Rocaz und Cruchet, Bartels, Heyn, Schilder, Tölken und Falta an menschlichem Material erhobenen negativen Feststellungen überein.

Im Gegensatz zu diesem negativen Ergebnis der makroskopischen Untersuchung deckte die histologische Bearbeitung des Materials regelmäßige Veränderungen des Baues auf, die sich, wie gleich bemerkt sei, sowohl bei männlichen wie bei weiblichen Tieren fanden. Sie betreffen vor allem den Vorderlappen der Drüse, der durch sie in ausgeprägten Fällen eine schon bei schwacher Vergrößerung deutlich erkennbare Veränderung seines Baues erfährt, die in einer stellenweise helleren Färbung des Vorderlappens ihren Ausdruck findet und im Auftreten sehr großer, sich blaß färbender Zellen begründet ist.

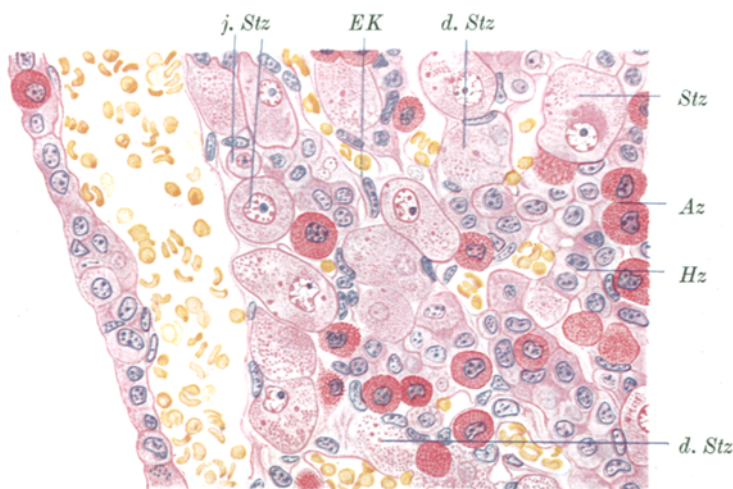


Abb. 1. Ausschnitt aus der Hypophyse eines 2 Monate alten männlichen Hundes mit starker Struma parenchymatosa. Fixierung: Zenkersche Flüssigkeit; Färbung nach Dominici. Az = acidophile Zelle; EK = Endothelkern; Hz = Hauptzelle; Stz = Strumazelle; j. Stz = junge Strumazelle; d. Stz = degenerierende Strumazelle. Vergrößerung 1 : 650.

Zur Darstellung der Veränderungen wähle ich die Hypophyse eines 2 Monate alten männlichen Hundes, dessen Schilddrüse sehr stark im Sinne einer Struma adenomatosa verändert war. Die Hypophyse dieses Hundes zeigt die weitgehendsten Veränderungen, die ich bei den vorliegenden Untersuchungen fand. In Abb. 1 ist linkerseits die epithelartig geformte Abgrenzung des Vorderlappens gegen den Hypophysenspalt zu getroffen; darunter zieht eine in der Abbildung nur im Ausschnitt sichtbare Capillare; dann kommt ein Teilstück aus der Drüsenmasse der Pars anterior. In derselben treten als besonderes Merkmal auffallend große, rundliche oder klobige Zellen hervor, die sich durch gut ausgesprochene Zellgrenzen meist sehr deutlich gegen ihre Umgebung absetzen. Die Zellen grenzen im Schnittbild mit einer oder

mehreren Seiten an dünnwandige Capillaren. An diesen Stellen sind nach Azanfärbung feine blaugefärbte Bindegewebsfasern zu beobachten, die der Zelloberfläche dicht aufliegen. Pseudopodienartige Ausläufer oder lange feine Zellfortsätze sind bei diesen Zellen niemals zu erkennen. Der Durchmesser der Zellen, die ich der Einfachheit halber als *Strumazellen* bezeichne, erreicht Maße bis zu $26 \times 27 \mu$, bei länglich geformten bis $21 \times 34 \mu$. Das Protoplasma erscheint nach Fixierung in den Flüssigkeiten von *Zenker*, *Held* oder *Bouin* bei Dominici-Färbung von einem feinsten Fasergerüst durchzogen, an dem schwach rot gefärbte, unscharf umrissene Tröpfchen hängen. In den großen Zellen finden sich peripher gegen die Zelloberfläche zu einzelne vakuolenartige, ungefärbte Stellen, die jedoch, wie die Untersuchung an Gefrierschnitten nach Sudanfärbung zeigt, nicht mit Fett- oder Lipoidstoffen gefüllt sind. Außerdem sind im Protoplasma häufig noch einzelne größere Granula verstreut, die sich durch ihre Größe, ihre scharfe Umrisse und ihre braunrote Färbung deutlich von den oben erwähnten feinen Körnchen unterscheiden. Beide Arten von Granulationen sind deutlich verschieden von den Granulationen der *acidophilen Zellen*. Das tritt schon bei Dominici-Färbung an der verschiedenen Abtönung der roten Farbe hervor; noch augenfälliger ist der Unterschied bei Azanfärbung, bei der sich die groben Granula der Strumazellen leuchtend rot, die der acidophilen Zellen dagegen gelb färben. In einzelnen Zellen trifft man bei Anwendung dieser Färbung noch einige durchsichtig graublau gefärbte Kugeln an, die im Innern keinerlei Bau erkennen lassen. In ihrer Größe entsprechen sie den eben beschriebenen groben Granulationen. Das Protoplasma ist in der Nähe des Kernes vielfach zu einer sich mit Eosin stärker rotfärbenden Zone verdichtet, die bei Azanfärbung im Gegensatz zum übrigen Zelleib, der gelblich gefärbt erscheint, eine graublaue Tönung annimmt. Die unscharfe, verschwommene Abgrenzung der feingranulierten Verdichtungszone, die bald sonnen-, bald halbmondförmig gestaltet ist, legt es nahe, an eine Durchtränkung dieses Teiles des Protoplasmas mit einer besonders reagierenden Flüssigkeit zu denken.

Der Kern der Strumazellen ist meist in der Einzahl vorhanden und gewöhnlich randständig gelegen. Nur vereinzelt trifft man 2, sehr selten 3 Kerne an. Sowohl durch Gestalt wie Färbung unterscheidet er sich sehr deutlich von den Kernen der anderen Zelltypen. Mit einem Durchmesser von $9 \times 9 \mu$ bis $9,6 \times 12,8 \mu$ übertrifft er die Kerne aller übrigen Hypophysenzellen weitaus an Größe. In den vollentwickelten Strumazellen besitzt er die Form eines prallen kugeligen oder eiförmigen Bläschens, dessen helles, leeres Aussehen auf hohen Flüssigkeitsgehalt hindeutet. Sein Liningerüst ist dementsprechend grobmaschig und nicht sehr reichlich mit Chromatinkörnchen besetzt,

die sich bei der Färbung mit Hämalaun-Eosin oder Toluidinblau-Orange-Eosin nicht blau, sondern mehr rötlich färben. Auch an der scharf umrissenen Kernmembran kleben sie nur in spärlicher Zahl. Im Innern des Kernbläschens liegt meist *ein* großer Nucleolus (seltener 2—3), der gewöhnlich basophile, manchmal auch acidophile Farbreaktion aufweist. In einzelnen Kernen fand ich außerdem noch einen vom Nucleolus durchaus verschiedenen großen, runden, scharf konturierten, homogenen Einschußkörper, der bei Azanfärbung einen graublauen Ton annimmt. Die Färbung ist ganz zart und durchsichtig und nicht etwa durch eine Überdeckung der roten Nucleolusfärbung durch Anilinblau zu erklären. Der Kerneinschußkörper erinnert in seinem Aussehen an die graublau gefärbten Kugeln, die oben bereits im Zelleib beobachtet wurden. Es ist naheliegend, beide miteinander in Verbindung zu bringen und einen Übertritt aus dem Kern ins Protoplasma anzunehmen. Dafür würde auch sprechen, daß sie in einigen Zellen der Oberfläche der Kernmembran unmittelbar aufliegen. Sie erinnern an die Kerneinschußkörper, die *Trautmann* bei thyreoidektomierten Ziegen beobachtete, ohne aber deren Größe zu erreichen.

In einem der untersuchten Fälle war im Zelleib einzelner Strumazellen eine ovale, mit rundem, wohlerhaltenem Kern versehene Zelle eingelagert. Das Auffallende daran war, daß sich das Protoplasma dieser Zellen wie durch eine Membran sehr scharf vom Protoplasma der betreffenden Strumazelle abtrennte und daß die einzelnen eingelagerten Zellen immer dem gleichen Typus angehörten. Ob es sich hier um den Vorgang einer einfachen Phagocytose handelt, ist nicht sicher, da weder Kern noch Protoplasma der aufgenommenen Zelle Zerfallserscheinungen darbot.

Schon aus Abb. 1 ist ersichtlich, daß sich von den geschilderten, extrem großen Strumazellen eine kontinuierliche Reihe zu kleineren Zellen aufstellen läßt, die schließlich zu dem bekannten Typus der Hauptzellen überleiten. Der Entwicklungsgang der Strumazellen verläuft nach meinen Beobachtungen in der Weise, daß sich einzelne der mit verschwommenen Zellgrenzen versehenen, zum Teil auch syncytial zusammenhängenden Hauptzellen deutlich abgrenzen, wobei zugleich das zuerst sehr blaß gefärbte Protoplasma, das bei den typischen Hauptzellen ohne nennenswerte Körnelung ist, schwach rötliche Färbung annimmt, die mit dem Auftreten feiner, acidophiler Granula zusammenhängt. Der Kern ist auf dieser Stufe rundlich und ziemlich chromatinreich; sein Durchmesser beträgt durchschnittlich $4\ \mu$. Im weiteren Verlauf vergrößert sich der Umfang der Zelle immer mehr, womit gleichzeitig auch eine Anschwellung des Kernes einhergeht, ohne daß dabei eine entsprechende Vermehrung des Chromatins statt-

findet. Die Zelle besitzt in dieser Entwicklungsperiode auf dem Schnittbild häufig eine kreisrunde Form. Eine amitotische Zerschnürung des Kernes ist auf diesem Stadium nur äußerst selten zu beobachten; dagegen lassen sich bei den Hauptzellen und den allerersten Entwicklungsstufen der Strumazellen des öfteren amitotische Kernteilungen nachweisen. Niemals konnte ich dagegen eine Mitose auf finden.

Bei der großen Zahl von Strumazellen, die in ausgeprägten Fällen in der Hypophysis vorhanden sind, müssen sich natürlich auch untergehende Zellen vorfinden. Selbstverständlich darf nicht jede auf einem Schnitt befindliche kernlose Protoplasmanasse vom Aussehen der Strumazellen als dem Untergang geweiht betrachtet werden, da sich die Zellen infolge ihrer Größe häufig über 2—3 Schnitte erstrecken, wobei der zugehörige Kern meist nur auf *einem* derselben getroffen ist. Eine solche Verwechslung wird jedoch dadurch verhindert, daß sich bei den zugrunde gehenden Zellen sowohl am Kern wie am Protoplasma deutliche Zerfallerscheinungen feststellen lassen. Bei ersterem kommt es zunächst zu mehr oder weniger starken Einbuchtungen der Kernmembran, was wohl mit einer Abgabe von Kernflüssigkeit zusammenhängt. Gleichzeitig findet anscheinend ein Übertritt von geformten Kernbestandteilen in das Protoplasma statt. Später nimmt der verkleinerte Kern vielfach wieder rundliche Form an, verblaßt aber immer mehr und mehr, bis er nur noch als kaum gefärbter Kernschatten nachweisbar ist und schließlich völlig verschwindet. Viel seltener kommt es nach der Flüssigkeitsabgabe zu einer Verklumpung und einem sich daran anschließenden Zerfall des Kernes.

Im Protoplasma machen sich die ersten Degenerationserscheinungen in Form einer Vergrößerung der feinen, schwach gefärbten Granulationen bemerkbar. Sie werden tropfenartig und stärker färbbar. Auch die ungefärbten Vakuolen, die von den genannten Körnchen umlagert werden, nehmen an Zahl und Größe zu. Schließlich werden die vorher so scharf ausgesprochenen Zellgrenzen immer verschwommener, bis sich dann die ganze Zelle in eine schwach rötlich gefärbte gekörnte Trümmermasse auflöst. Eine Rückbildung zu jugendlichen Zellen, wie sie von *F. Kraus* u. a. für andere Hypophysiszellen beschrieben wird, findet bei den Strumazellen allem Anschein nach nicht statt.

Was die Verteilung der Strumazellen betrifft, so sind dieselben am reichlichsten im vorderen und mittleren Drittel des Vorderlappens, während sie in seinem caudalen Abschnitt spärlich auftreten. Im erstgenannten Teil sind sie stellenweise in solcher Zahl vorhanden, daß die übrigen Drüsenzellen kaum mehr hervortreten und ganze Zellbalken beinahe nur aus Strumazellen gebildet erscheinen. Die in Abb. 1 wiedergegebene Stelle entspricht also keineswegs dem Höhepunkt

ihrer Ansammlung, sondern wurde gewählt, um den Größenunterschied gegenüber den normalen Zellen zu veranschaulichen.

Nächst den Strumazellen treten in den Hypophysen der Kropfhunde insbesondere die acidophilen Zellen hervor, die in reichlicher Zahl vorhanden sind, ohne daß man jedoch mit Sicherheit von einer abnormen Vermehrung sprechen kann. Ihre scharf abgegrenzte Zellform ist meist rundlich oder oval, bei enger Anlagerung mit anderen Zellen kann die Kontur an der Berührungsstelle eine leichte Abplattung zeigen, insbesondere dann, wenn wieder acidophile Zellen angrenzen. Nur selten trifft man zipfelig ausgezogene Fortsätze. Die Zellgröße beträgt bei den vollentwickelten Zellen durchschnittlich $9 \times 9 \mu$; seltener steigt sie bis zu $10 \times 14 \mu$. Sie sind also um vieles kleiner als die Strumazellen. Das gleiche gilt für die Kerngröße, die bei den acidophilen Zellen durchschnittlich $4,8 \times 4,8 \mu$ beträgt. Der Zelleib ist dicht angefüllt mit acidophilen Granulationen; indessen beruht die starke Färbbarkeit mit saueren Farbstoffen nicht nur auf diesen Granulationen; auch das Protoplasma färbt sich sehr stark acidophil. Denn man trifft acidophile Zellen, die nur spärliche Granulationen enthalten und sich trotzdem stark mit Eosin färben, ohne daß nach dem ganzen Erhaltungszustand eine Durchtränkung des Zellprotoplasmas mit postmortal aufgelösten Granulationen anzunehmen wäre.

Die Größe der Granulationen schwankt von feinen staubförmigen Körnchen bis zu groben Körnern; die grobkörnigen Zellen sind meist in der Überzahl. Der Kern liegt gewöhnlich etwas exzentrisch und besitzt rundliche oder ovale Gestalt. Er ist erheblich kleiner als der der Strumazellen, dichter gebaut und infolge seines Chromatinreichtums stärker gefärbt. Recht häufig kommt aber auch der Fall vor, daß die Kernmembran von allen Seiten her eingebuchtet wird, so daß sie der zusammengeschrumpften Oberfläche einer gedörrten Pflaume vergleichbar ist. Gewöhnlich tritt diese Veränderung der Kernform nicht in vereinzelter Zellen, sondern herdweise auf, so daß man zuerst versucht ist, ihr Entstehen auf die Einwirkung der Fixierungsflüssigkeit zurückzuführen. Die Art der Verteilung der Herde wie der Erhaltungszustand benachbarter Zellen berechtigen jedoch, eine künstliche Entstehung dieser Kernform abzulehnen. Die Bedeutung der Kernveränderung, die im übrigen auch in den acidophilen Zellen normaler Drüsen auftritt, ist nicht ganz geklärt. Zuerst liegt es nahe, in ihr eine Degeneration zu erblicken; zweifellos ist das auch in einzelnen Fällen, die schließlich zu einer Verklumpung des Chromatins und einem körnigen Zerfall führen, richtig. Bei der Mehrzahl der Zellen bleibt jedoch das Chromatin in isolierten Körnchen und Schollen erhalten. Die Beobachtung, daß oft 2 kleinere, gleich

große Zellen dicht nebeneinander liegen, deren Kern spiegelgleiches, übereinstimmendes Aussehen zeigt, legt es nahe, die Kernveränderung mit amitotischen Teilungsvorgängen in Verbindung zu bringen. Eine völlig geschlossene Reihe vermochte ich jedoch nicht aufzustellen. An stark gefärbten Präparaten können diese Kerne leicht den Eindruck einer Mitose erwecken. Anscheinend veranlaßten sie auch schon verschiedene Untersucher, das Vorkommen von Mitosen festzustellen. Bei entsprechender Differenzierung der Färbung läßt sich aber das Fehlen der charakteristischen Chromatinschleifen ohne weiteres erkennen.

Außer diesen größeren, granulierten acidophilen Zellen finden sich auch noch kleinere Zellen mit rundem, chromatinreichem, $2,3 \times 3,2 \mu$ messendem Kern, deren Protoplasma stark acidophil gefärbt ist, obwohl die Granulationen noch spärlich oder sehr feinkörnig sind. In diesen Zellen, die wohl als jugendliche Formen der acidophilen Zellen aufzufassen sind, kommen reguläre amitotische Kernzerschnürungen vor. Mitotische Zellteilungen konnten weder hier noch in anderen Drüsenzellen der Hypophyse aufgefunden werden.

Sehr spärlich sind bei starker Struma parenchymatosa die basophilen Zellen. Möglicherweise ist dieses Fehlen damit zu erklären, daß statt der basophilen Zellen die Strumazellen auftreten. Dann müßten sie sich aber bereits von jung auf in dieser Richtung entwickeln, da Übergangsformen zwischen typisch basophilen Zellen und Strumazellen nicht aufzufinden sind. Immerhin zeigt die Zellform wie auch der Kern, der in den basophilen Zellen normaler Hypophysen ein ähnliches bläschenförmiges helles Aussehen besitzt, große Ähnlichkeit. Der Hauptunterschied besteht, abgesehen von der übermäßigen Größe der Strumazellen, nur darin, daß sich die Granulationen nicht basophil, sondern schwach acidophil färben.

Die Zahl der typischen Hauptzellen mit blassem, strukturlosem, unscharf begrenztem Zelleib ist in den Drüsen der Kropfhunde bei extremen Fällen vermindert. Dagegen finden sich ziemlich viel kleine, mit deutlich erkennbaren polygonalen Zellgrenzen versehene Zellen, deren Protoplasma leicht rötlich gefärbt ist. Sie sind wohl als unentwickelte Jugendstadien chromophiler Zellen aufzufassen.

Das die einzelnen Zellbalken und Capillaren umspinnende Bindegewebe ist nicht verstärkt. Die Gefäße zeigen keine Veränderung. Die an den Hypophysenspalt grenzenden Zellen reihen sich sowohl auf der Seite des Vorderlappens wie auf der des Mittellappens epithelartig aneinander. Auf der Oberfläche des Epithels ist hier wie auch in den schlauchartigen Einbuchtungen des Mittellappens ein insbesondere bei Eisenhämatoxylinfärbung sehr schön sichtbares regelmäßiges Schlußleistennetz ausgebildet. Im Epithelsaum des Vorder-

lappens liegen auch einzelne acidophile Zellen; ein gesteigertes Durchwandern gegen den Mittellappen zu, wie es von *Trautmann* in den Drüsen thyreoidektomierter Ziegen angetroffen wurde, findet bei den Kropfhunden nicht statt.

Umschlagsteil wie *Mittellappen* sind kräftig entwickelt. Ob ihre Masse, wie es auf dem Schnittbild oft den Anschein hat, normalen Verhältnissen gegenüber vermehrt ist, ließe sich nur auf Grund genauer Messungen an vollständigen Schnittserien feststellen. Die einzelnen Zellen des von reichlichen Drüsenschläuchen durchzogenen Umschlagteiles zeigen normales Verhalten. Der Epithelsaum der Pars intermedia wird, wie normal, von 2 Zelltypen gebildet: nämlich von schmalen, längsgestreckten Zellen mit chromatinreichem, länglichem Kern und von protoplasmareichen, polygonalen Zellen. Die ersteren, die gewöhnlich als Stützzellen aufgefaßt werden, liegen häufig in dichten Bündeln beisammen; die letzteren, die eigentlichen Drüsenzellen, besitzen einen bläschenförmigen, mit 1—2 Nucleolen versehenen Kern. Das Protoplasma zeigt einen verwaschenen, flockigen Bau. Ziemlich häufig trifft man in ihm auf 1—5 scharf umrissene Körperchen von der Größe eines Nucleolus, die sich bei Azanfärbung leuchtend rot färben. Eine Unterscheidung in helle und dunkle Zellen, wie sie von manchen Autoren angegeben wird, war in den vorliegenden Fällen nicht möglich.

Während die Blutgefäße im Umschlagteil ziemlich reichlich das Drüsengewebe durchziehen, verlaufen sie im Mittellappen fast nur an der Grenze zwischen Epithelgewebe und Neurohypophyse. Sie liegen hier in einem Grenzsaum von Bindegewebsfasern eingebettet, durch den die beiden Drüsenteile geschieden werden. Im Gegensatz zu den Angaben *Stendells* ist diese Bindegewebsschicht bei Anwendung geeigneter Methoden leicht zu erkennen und nicht nur bei älteren Tieren, wie *Stendell* fand, sondern auch bei jungen Tieren vorhanden. Bei Azanfärbung, bei der ja das Bindegewebe so außerordentlich scharf hervortritt, läßt sich auch sehr schön beobachten, wie Zellnester des Mittellappens diese trennende Bindegewebsschicht durchbrechen und zapfenartig in das Fasergewebe der Neurohypophyse eindringen (Abb. 2). Dieser Vorgang findet bei Kropfhunden zweifellos in gesteigertem Maße statt. In dem abgebildeten Epithelsproß liegen 2 kleine, mit etwas basophilem Gerinnseln gefüllte Cysten. Das an das Fasergewebe des Hirnteils angrenzende Bläschen ist in Zerfall begriffen, während die Wandung des zweiten noch völlig intakt ist. Daß der an der erstgenannten Cyste zu beobachtende Prozeß als Auflösung und nicht nach *Stendell*, der ähnliche Stellen abbildet (1913, Taf. XX, Abb. 20 und 1914, Abb. 60), als eine im Entstehen begriffene Cyste zu deuten ist, läßt sich an den Zerfallserscheinungen der den Hohlraum um-

schließenden Drüsenzellen deutlich erkennen. Den Beginn der Veränderung bezeichnen kleine, homogen grauviolett gefärbte, unscharf konturierte Tröpfchen, die im Protoplasma der ziemlich großen, kubisch gestalteten Zellen auftreten. Sie vermehren sich unter Anschwellen der einzelnen Tropfen so stark, daß sie schließlich einen großen Teil des Zelleibes einnehmen. Unter Auftreten von Vakuolen, die anscheinend mit Flüssigkeit gefüllt sind, werden die Zellgrenzen immer undeutlicher, bis sie schließlich völlig verschwinden und der bläschenförmige Kern, der noch längere Zeit die Auflösung des Protoplasmas überdauert, nur mehr von größeren und kleineren Kolloidtropfen um-

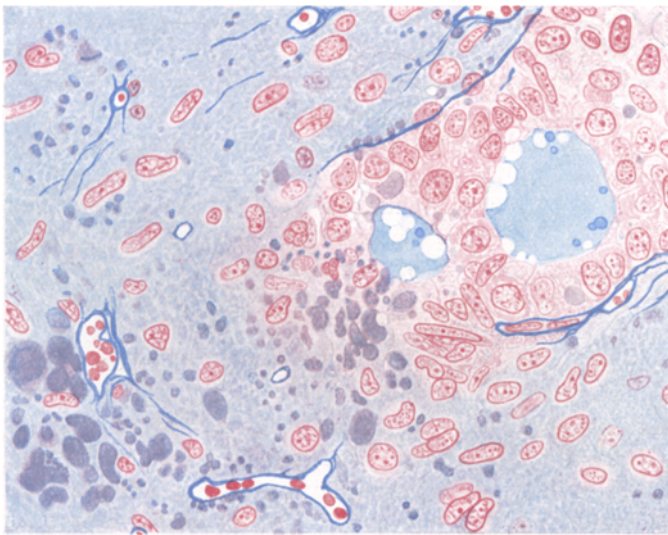


Abb. 2. Eindringen der Drüsenzellen des Mittellappens in das Fasergewebe der Neurohypophyse. Fixierung: Zenkersche Flüssigkeit. Färbung: Azanfärbung nach Heidenhain. Vergrößerung 1:770.

geben ist. Die letzteren, zu deren Nachweis sich besonders die Azanfärbung eignet, vergrößern sich auch nach Zerfall der Zelle noch weiter. Die Frage, ob dieses Anwachsen der Tropfen durch gegenseitiges Zusammenfließen oder durch ein Anschwellen der einzelnen Tropfen erfolgt ist, ist noch unentschieden. Jedenfalls erreichen sie teilweise eine Größe, die jene der Zellen um das 1–3fache übertrifft.

Die Kerne der in den Hirnteil vorgedrungenen und hier zugrunde gehenden Zellen bleiben, wie schon erwähnt, noch längere Zeit im Fasergewebe der Glia liegen. An Eisenhämatoxylinpräparaten sind sie durch ihren geringeren Chromatingehalt und ihre aufgeblähte Gestalt von den jungen Gliazellkernen, die ein dichtes, zierliches Chromatinnetz besitzen, gut zu unterscheiden. Schwierig ist es da-

gegen, sie an gewöhnlich gefärbten Präparaten von alten, degenerierenden Gliazellkernen abzutrennen. Nicht selten zerschnüren sie sich noch in 2—3 kleinere, blasse Teilkern. Der schließliche Untergang der Kerne vollzieht sich nicht unter den Erscheinungen einer pyknotischen Verklumpung, sondern in der Weise, daß die Kerne immer blasser und schattenhafter werden, bis sie schließlich völlig verschwinden.

Eine nennenswerte Vermehrung der Kolloideysten der Pars intermedia ist bei den Kropfhunden nicht zu beobachten; dagegen ist der eben geschilderte Zerfall von Drüsenzellen des Mittellappens zweifellos sehr gesteigert. Denn das Fasergewebe der Neurohypophyse ist bei diesen Drüsen ganz außergewöhnlich reichlich von Kolloidsubstanz durchsetzt. Am stärksten ist die Durchtränkung im Innern des an die Pars intermedia anschließenden Abschnittes, während sie unter der Epithelauskleidung der Trichterhöhle, wie auch im Fasergewebe des Trichterstieles erheblich geringer ist. Im erstgenannten Abschnitte häufen sich die Kolloidkugeln besonders in der Nähe der kleinen Blutgefäße an. In den lockeren Maschenräumen des die Gefäße begleitenden Bindegewebes findet sich jedoch nur selten Kolloidsubstanz. Möglicherweise erklärt sich das daraus, daß die eindringende Kolloidsubstanz durch die in den perivaskulären Lymphspalten umlaufende Lymphe rasch fortgeschwemmt wird.

Besprechung der Ergebnisse.

In den einleitenden Sätzen wurde schon kurz erwähnt, daß das Drüsengewebe der Hypophyse operative Entfernung der Schilddrüse mit charakteristischen Veränderungen beantwortet. Nachdem nun durch die vorliegenden Untersuchungen der Nachweis erbracht wurde, daß auch eine strumöse Erkrankung der Schilddrüse das Drüsengewebe des Hirnanhanges sehr deutlich beeinflußt, liegt es nahe, die Frage aufzuwerfen, wie weit diese Veränderungen miteinander übereinstimmen. Eine Erörterung dieser Frage ist um so leichter möglich, als die durch Thyreoidektomie erzielten Ergebnisse zum Teil gleichfalls an Hunden gewonnen wurden. Es sind hier insbesondere die Arbeiten von *Rogowitsch*, *Cimoroni* und *Trautmann*¹⁾ zu erwähnen, in welchen übereinstimmend das Auftreten einer besonderen Zellart geschildert wird. In Einzelheiten weichen die Befunde der genannten Forscher allerdings etwas voneinander ab. Nach *Cimoroni* sind die Zellen 2—3 mal größer als die übrigen Drüsenzellen, rund oder polygonal, bald in Inseln, bald in Strängen beisammen gelegen. Das Protoplasma ist sehr reichlich und schaumig. Es enthält ein bis mehrere Vakuolen sowie feine Körnchen, die sich mit Hämatoxylin blau färben. Der

¹⁾ Ein ausführliche Zusammenstellung der Literatur siehe bei *Trautmann* (15).

Kern ist rund und chromatinreich. Nach *Trautmann* erreichen die gut abgegrenzten, kugeligen Zellen die 2—4fache Größe der übrigen Zellen; sie finden sich aber beim Hund im Gegensatz zu den Verhältnissen bei thyreoidektomierten Ziegen, bei denen sie sehr zahlreich sind, nur sehr spärlich; bei etwa einem Drittel der Tiere wurden sie sogar ganz vermißt. Das Protoplasma birgt schwach acidophile Granulationen. Der Kern ist kugelig, sehr groß und arm an Chromatin.

Trotz dieser Unterschiede in den Einzelheiten ist die Annahme berechtigt, daß es sich bei den von den genannten Forschern nachgewiesenen Zellen um ein und denselben Zelltypus handelt und ferner, daß sie den Strumazellen der Kropfhunde gleich zu setzten sind. In Fällen von schwerer Struma parenchymatosa entspricht ihr Vorkommen dem von *Cimoroni* bei Thyreoidektomie angegebenen Mengenverhältnis, bei leichten Erkrankungen treten sie dagegen nur spärlich auf. Was die Farbverwandschaft des Protoplasmas und die Kernstruktur anbelangt, so stimmen meine Befunde dagegen mit jenen von *Trautmann* besser überein als mit jenen von *Cimoroni*. Möglicherweise erklärt sich die Angabe *Cimoronis* bezüglich der basophilen Färbung der Granulationen als eine Folge andersartiger Fixierung.

Die acidophilen Zellen sind nach *Rogowitsch* und *Cimoroni* in den Drüsen der operierten Hunde stark vermehrt. Auch bei den Kropfhunden sind sie sehr zahlreich; die Entscheidung darüber, ob ihre Zahl die Norm wesentlich überschreitet, möchte ich aber mit *Trautmann* wegen der Schwierigkeit einer exakten Feststellung ablehnen.

Die basophilen Zellen sind nach *Trautmann* am wenigsten zahlreich, aber in allen Fällen aufzufinden. Bei den Kropfhunden war ihre Zahl in ausgesprochenen Fällen zweifellos vermindert. Die Zahl der Hauptzellen ist nach *Trautmann* bei thyreoidektomierten Ziegen sehr stark herabgesetzt, bei Hunden entspricht ihr Vorkommen dagegen im wesentlichen normalen Verhältnissen. Doch waren sie des öfteren stärker gefärbt und schärfer abgegrenzt. Übereinstimmendes ließ sich auch an den Hauptzellen der Kropfhunde häufig beobachten.

Im Zwischenlappen, dessen Verhalten bei *Cimoroni* sowie den älteren Autoren nicht erwähnt wird, beschreibt *Trautmann* eine starke Zunahme der Cystenbildung, eine Erscheinung, die in der Pars intermedia der Kropfhunde nicht beobachtet werden konnte. Möglicherweise hängt das damit zusammen, daß die von mir untersuchten Kropfhunde nicht älter als 2 Jahre waren. Dagegen fand bei den Kropfhunden wie bei den schilddrüsenlosen Tieren ein gesteigerter Zerfall der in das Gewebe der Neurohypophyse eindringenden Zellen des Zwischenlappens statt. Im Zusammenhang damit steht die abnorm reichliche Durchtränkung des Hirnteiles mit sog. Kolloidsubstanz, die sowohl *Herring* wie *Trautmann* nach Thyreoidektomie beobachteten.

Während sie ersterer auf einen vermehrten Zerfall von Zwischenlappenzellen zurückführt, erklärt sie dieser aus einer Beeinträchtigung der phagocytären und lokomotorischen Eigenschaften der Glia, infolge welcher das in den Hirnteil ergossene Zwischenlappensekret nicht genügend verarbeitet werden kann und daher in größerer Menge im Gewebe der Neurohypophyse liegen bleibt. Nach den Befunden bei Kropfhunden möchte ich schließen, daß an der abnorm starken Kolloid-durchtränkung des Hirnteiles *beide* Umstände beteiligt sind. Dazu kommt noch eine erhöhte Sekretionstätigkeit des Zwischenlappens.

Somit ergibt sich also, daß die nach Thyreoidektomie und bei Struma adenomatosa auftretenden Veränderungen der Hypophyse bei Hunden weitgehende Ähnlichkeit zeigen. Daraus läßt sich die weitere Schlußfolgerung ziehen, daß das Drüsengewebe einer Struma adenomatosa funktionell unterwertig ist, trotzdem es histologisch in seinem Aussehen sehr stark an die Struktur einer Basedow-Struma erinnert. Eine Stütze findet diese Folgerung darin, daß die Verfütterung derartiger Hundeschilddrüsen im Kaulquappenversuch nur geringe spezifische Wirkung entfaltet.

Inwieweit lassen sich aber die bei Kropfhunden in der Hypophyse aufgefundenen Veränderungen mit den aus der menschlichen Pathologie bekannten thyreogenen Strukturveränderungen der Hypophyse vergleichen? Die Beantwortung dieser Frage ist um so schwieriger, als sich hier, wie ein Blick auf die von *Trautmann* (1916) und jüngst von *Roggen* (1923) zusammengestellte Literatur lehrt, die bei Fällen von Thyreoaplasie, Myxödem und Kretinismus erhobenen Befunde vielfach widersprechend gegenüberstehen. Nach *Roggen* fehlt bei der menschlichen Athyreosis congenita und acquisita eine gesetzmäßige Veränderung der Hypophyse. In jenen Fällen aber, in welchen bei ersterer eine Organveränderung vorhanden ist, gleicht ihr ausgleichendes Eintreten der funktionellen Hypertrophie in der Schwangerschaft. Beim allmählichen Verlust der Schilddrüsenfunktion ist nach *Roggen* dagegen eine morphologische Beeinflussung der Hypophyse oft nachweisbar. Jedenfalls kommen also auch in der menschlichen Hypophyse in bestimmten Fällen thyreogene Bauveränderungen vor. Stimmen diese aber mit den bei Hunden aufgefundenen Merkmalen überein? Leider läßt sich diese Frage nur sehr unvollkommen lösen, da sich die Beschreibung der histologisch nachweisbaren Veränderungen meist auf die Drüsenzellen des Vorderlappens beschränkt und auch diese häufig nicht in der wünschenswerten Genauigkeit analysiert werden, vielfach wohl wegen mangelhafter Erhaltung infolge postmortalen Veränderungen. Einigermäßen eingehende Angaben finden sich bei *MacCallum* und *Fabyan* (1907), bei *Schilder* (1911) und bei *Zuckermann* (1913). *Schilder* fand bei einem 1jährigen Kind mit

angeborenem Myxödem im Vorderlappen der Hypophyse eine charakteristische neue Zellform, die sich durch große, runde, chromatinarme Kerne, durch ziemlich reichliches, mit Hämalaun-Eosin hellrosa gefärbtes Protoplasma, sowie durch die Neigung, syncytiumähnliche Verbände zu bilden, auszeichnete. Einen ähnlichen Befund veröffentlichten vor *Schilder* bereits *MacCallum* und *Fabyan*. Auch *Zuckermann* berichtet über das Auftreten charakteristischer großer Zellen, die dem Typus der Hauptzellen gleichen; sie sind größer als basophile Zellen, blaß gefärbt. Ihr Kern ist groß, chromatinarm; die Zellgrenzen sind unscharf und verschwommen. Der Autor vergleicht sie mit Schwangerschaftszellen.

Als charakteristische Merkmale der beim Menschen in hypothyreotischen Zuständen auftretenden Hypophysiszellen finden sich also Größe und schwach acidophile Färbung des Zelleibes sowie Größe und Chromatinarmut des bläschenförmigen Kernes, Merkmale, die sie den Strumazellen der Hunde vergleichen ließen, wenn sie sich nicht andererseits durch ihre immer wieder betonte unscharfe Begrenzung und ihre Neigung zur Syncytiumbildung von jenen stark unterscheiden würden. Auch scheint die Größe der menschlichen Zellen erheblich hinter jener der Strumazellen des Hundes zurückzubleiben. Nach all dem ist es also doch fraglich, ob beide Zelltypen einander gleichzusetzen sind.

Sehr große Ähnlichkeit besitzen die Strumazellen dagegen mit Kastrationszellen, die *Biedl* auf Grund der Versuche seines Schülers *Zachert* in der Hypophyse kastrierter Ratten abbildet. Es sind umfangreiche, blasige Zellen mit blaßgefärbtem Kern und feinkörnigem, wabigem Protoplasma, das mit feinsten Vakuolen erfüllt ist. *Biedl* selbst vergleicht sie mit der von *Cimoroni* nach Thyreoidektomie bei Hunden beschriebenen eigenartigen Zellform und vermutet, daß es sich bei ihnen um ein Endstadium des Sekretionsprozesses der Eosinophilen handelt. Das letztere trifft bei den Strumazellen der Hunde allerdings nicht zu. Weiterhin beschreibt *Biedl* in Kürze, daß er in der Hypophyse eines männlichen Hundes 4 Jahre nach der Kastration große, blasige Zellen mit blaurötlich gefärbtem Protoplasma und blaß gefärbten Kernen fand, die von den Eosinophilen sicher zu unterscheiden sind. Auch dieser Zelltyp erinnert demnach an die Strumazellen.

In einem gewissen Gegensatze dazu stehen aber die Ausführungen *Cimoronis*, daß sich die Hypophysis eines thyreoidektomierten Hundes mit Sicherheit von der eines kastrierten Hundes unterscheiden läßt, und zwar dadurch, daß bei letzterem die Drüsenzellen etwas größer sind als normal, aber niemals den großen Spezialzellen gleichen, die für die Hypophysis thyreoidektomierter Tiere charakteristisch sind.

Die Frage, ob die Strumazellen mit den Kastrationszellen übereinstimmen, bedarf demnach noch weiterer systematischer Untersuchungen. Beobachtungen, über die ich bei anderer Gelegenheit noch berichten werde, legen übrigens die Möglichkeit nahe, daß der in den Befunden der verschiedenen Autoren zutage tretende Widerspruch damit zusammenhängt, ob die Tiere mit dem Futter oder infolge ihrer Aufenthaltbedingungen erhöhte Mengen von Jod zugeführt bekommen.

Von den bei Schwangerschaft auftretenden Zellen scheinen sich die Strumazellen deutlich zu unterscheiden. Doch sind auch über diese Frage noch eingehendere Untersuchungen erwünscht.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Bei Hunden mit kropfig entarteter Schilddrüse (Struma adenomatosa diffusa) läßt sich makroskopisch keine nennenswerte Vergrößerung der Hypophyse nachweisen.

Mikroskopisch ist dagegen im Vorderlappen der Hypophyse dieser Tiere eine besondere Zellart festzustellen, die sich durch die Größe ihres scharf begrenzten Zelleibes und die Größe ihres chromatinarmen Kernes von den übrigen Zellarten der Prähypophyse sehr deutlich unterscheidet. Diese als „Strumazellen“ bezeichneten Zellen scheinen dem bei verschiedenen Tierarten nach Thyreoidektomie auftretenden Zelltypus nahestehen. Die Übereinstimmung der Strumazellen mit den sog. Kastrationszellen der Hypophysis ist noch nicht erwiesen.

Die acidophilen Zellen der Prähypophyse sind bei Kropfhunden reichlich vorhanden, die basophilen Zellen vermindert. Das Vorkommen der Hauptzellen entspricht im wesentlichen normalen Verhältnissen.

Übergangsteil und Mittellappen sind beide kräftig entwickelt, doch fehlt die nach Thyreoidektomie häufig zu beobachtende vermehrte Cystenbildung.

In der Neurohypophyse fällt eine ungewöhnlich starke Durchtränkung mit sog. Kolloidsubstanz auf.

Die Ähnlichkeit im Verhalten der Hypophyse nach Thyreoidektomie und bei Kropf spricht dafür, daß das Schilddrüsengewebe bei Struma adenomatosa des Hundes funktionell unterwertig ist.

Literaturverzeichnis.

- Bartels*, Über Plattenepithelgeschwülste der Hypophysengegend. Zeitschr. f. Augenheilk. **16**. 1906. — *Biedl*, A., Innere Sekretion. 3. Aufl. Berlin u. Wien. 1916. — *Cimoroni*, A., Sull' ipertrofia dell' ipofisi cerebrale negli animali stiroidati. Lo sperimentale **61**. 1907. — *Cimoroni*, A., Sur l'hypertrophie de l'hypophyse cérébrale chez les animaux thyroïdectomisés. Arch. ital. di biol. **48**. 1908. — *Falta*, W., Die Erkrankungen der Schilddrüse. Berlin: Springer 1913. — *Hammett*, Fr. S., Studies of the thyroid apparatus. 14. Americ. journ. anat. **32**. 1923. — *Herring*, P. T., The effect of thyroidectomy upon the mammalian pituitary

Quart. journ. of exp. physiol. **1**. 1908. — *Heyn*, Ein Beitrag zur Lehre vom Myxödem. Arch. f. d. ges. Psychol. **41**. 1906. — *Kraus, E. J.*, Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. 1914. — *MacCallum and Fabyan*, On the anatomy of a myxoidematous Idiot. Bull. of Johns Hopkins hosp. **18**. 1907. — *Maresch*, Kongenitaler Defekt der Schilddrüse bei einem 11 jährigen Mädchen usw. Zeitschr. f. Heilk. **19**. 1898. — *Noznic, N.*, Über den Kropf des Hundes in Bern. Inaug.-Diss. Bern 1921. — *Rocaz und Cruchet*, Neurol. Centralbl. 1903. — *Roggen, A.*, Myxödem und Hypophysis. Jahrb. f. Kinderheilk. **100**. 1923. — *Rogowitsch*, Sur les effets de l'ablation du corps thyroïde chez les animaux. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1888. — *Rogowitsch*, Veränderungen der Hypophysis nach Entfernung der Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **4**. 1889. — *Schaaf, J.*, Über Häufigkeit und Bau der Schilddrüsentumoren des Hundes. Inaug.-Diss. Hannover 1910. — *Schilder, P.*, Über Mißbildungen der Schilddrüse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **203**. 1911. — *Schönemann*, Hypophysis und Thyreoidea. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **129**. 1892. — *Stendell, W.*, Zur vergleichenden Anatomie der Hypophysis cerebri. Arch. f. mikroskop. Anat. **82**. 1913. — *Stendell, W.*, Die Hypophysis cerebri. In *Oppel*, Lehrbuch vergleich. mikroskop. Anat. d. Wirbeltiere. Jena 1914. — *Tölken, R.*, Zur Pathologie der Hypophysis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **24**. 1912. — *Trautmann, A.*, Anatomie und Histologie der Hypophysis cerebri. Arch. f. mikroskop. Anat. **74**. 1909. — *Trautmann, A.*, Hypophysis und Thyreoidektomie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **18**. 1916. — *Trautmann, A.*, Der Einfluß der Thyreoidektomie auf das strukturelle Verhalten der Hypophyse bei Carnivoren. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. **44**. Suppl. 1918. — *Trautmann, A.*, Drüsen mit innerer Sekretion in Spezielle pathol. Anat. der Haustiere von *E. Joest*. Bd. 3, H. 1. Berlin 1923. — *Woudenberg, N. P.*, Über Vergrößerung der Schilddrüse bei Haustieren. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **196**. 1909. — *Zielinska, M.*, Beiträge zur Kenntnis der normalen und strumösen Schilddrüse des Menschen und des Hundes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **136**. 1894. — *Zschokke*, Schweiz. Arch. f. Tierheilk. **27**. 1885. — *Zschokke*, Schweiz. Arch. f. Tierheilk. **30**. 1888. — *Zuckermann, H.*, Über einen Hypophysenbefund bei Schilddrüsenaplasie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **10**. 1913.