

(Aus dem Laboratorium für allgemeine Pathologie des Medizinischen Instituts
zu Odessa.)

Morphologische Veränderungen der Schilddrüse bei deren experimentellem Ödem¹⁾.

Von

E. Malowitschko.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Oktober 1926.)

Bei meinen Versuchen mit der Entfernung der Nebennieren bei Hunden beobachtete ich eine ganze Reihe von Strukturveränderungen der Schilddrüsen bei den operierten Tieren²⁾. Ich habe es mir daher zur Aufgabe gemacht, die unmittelbare Ursache dieser Veränderungen klarzustellen. Das Bild, das die Schilddrüse bei Hunden nach der Nebennierenoperation darstellt, unterscheidet sich sehr von dem normalen. Die Alveolen sind bei weitem kleiner, in ihrem Inneren werden oft an Stelle kolloider Massen nur hie und da mit runden Zellen erfüllte Hohlräume wahrgenommen, häufiger aber fehlen die Lymphknötchen ganz und gar und es lassen sich zwischen den mehr oder minder deutlich sichtbaren Zwischenschichten von Bindegewebe nur Anhäufungen großer runder Zellen erkennen, die aus abgeschilferten und verändertem Drüsenepithel bestehen. Den besagten Veränderungen liegt eine Verflüssigung der Kolloidmasse und deren Verschwinden aus den Bläschen zugrunde. Obwohl das Bild der Schilddrüsensekretion nicht genau bekannt ist, kann man nichtsdestoweniger sich eine gewisse Vorstellung davon auf Grund von Beobachtungen über Basedow- und Myxödemkranke machen, da von allen beschriebenen Fällen der Schilddrüsenveränderungen, bloß diese zwei Zustände mit der Tätigkeit dieser Drüse in Zusammenhang gebracht werden: die Basedowsche Krankheit mit der Steigerung der Schilddrüsenfunktion; das Myxödem hingegen mit deren Herabsetzung. *A. Kocher*³⁾, der eine Reihe (17 Fälle) von Schilddrüsen bei *Basedow*kranke untersucht hat, sah bei diesen unzweifel-

¹⁾ Diese Arbeit ist aus dem oben genannten Laboratorium hervorgegangen, als Prof. Dr. W. W. Woronin Leiter desselben war.

²⁾ *E. Malowitschko*, Zur Frage über die Wechselbeziehung der Nebennieren und der Schilddrüse. Diss. Odessa 1917 (russisch).

³⁾ *Albert Kocher*, Die histologische und chemische Veränderung der Schilddrüse bei Morbus Basedowii und ihre Beziehung zur Funktion der Drüse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **208**, H. 1 u. 2. 1912.

haften Hyperthyreoidismussfällen Verschwinden der Kolloidmasse und Epitheldesquamation mit allmählichen Veränderungen der abgeschilfertten Zellen. Andererseits wird gewöhnlich bei Myxödem, d. i. bei unzweideutiger Hyposekretion eine reichliche Kolloidanhäufung in der Schilddrüse gefunden. Bei Versuchen, Hypersekretion der Schilddrüse experimentell zu erzeugen [*Hürthle*¹⁾] durch Entfernung eines beträchtlichen Teiles der Drüse, ferner durch Unterbindung des Ductus choledochus, Reizung des N. laryngens, *Ossokin*²⁾ durch Pilocarpin- oder Adrenalininjektion oder mittels anderer Verfahren und a. m., wurde mitunter ebenfalls Verschwinden des Kolloids beobachtet, während bei herabgesetzter Schilddrüsensekretion, z. B. beim Winterschlaf der Fledermäuse [*Peiser*³⁾] ein Kolloidüberschuß zutage tritt. Führt man in den tierischen Organismus Schilddrüse in Überschuß ein, so nimmt die Thyreoideasekretion ab. *Brunns*⁴⁾, *Luezo*⁵⁾, *Breitner*⁶⁾ u. a. lösten diesen Effekt durch Schilddrüsenfütterung der Hunde aus und *Breitner* außerdem noch durch Schilddrüsenimplantation. In den besagten Fällen fand eine Zunahme des Kolloidgehalts statt. Die Zusammenstellung all dieser Beobachtungen berechtigt zu dem Schlusse, daß auch die weiter oben beschriebenen Schilddrüsenveränderungen beim Hunde nach Nebennierenexstirpation den Charakter von Hypersekretion tragen. Nach *Breitners* Meinung ist die Kolloidmenge in der Schilddrüse der Produktion deren aktiven Sekrets umgekehrt proportional, da das Kolloid selbst bloß eine Vorstufe der Sekretbildung sei. Lassen wir übrigens diese noch nicht bewiesene Voraussetzung *Breitners* unberücksichtigt, so erscheint es natürlicher, die Sekretansammlung in der Drüse für eine Ruheperiode anzusprechen und die Sekretentfernung, die in der Verminderung dessen Menge zum Ausdruck kommt, für eine Sekretionsperiode.

Die bei Hunden nach einer Nebennierenexstirpation entstehenden Strukturveränderungen der Schilddrüse werden auch bei der Gefäßunterbindung beider Nebennieren beobachtet. Die Entfernung nur einer Nebenniere oder die Unterbindung deren Gefäße ruft keine Veränderungen in der Schilddrüse hervor. Diese bleibt auch in dem Falle normal, wenn das Tier außer den zwei exstirpierten Nebennieren noch akzessorische Nebennieren hat. Der letztere Umstand sowie das verzögerte Auftreten von Veränderungen in der Schilddrüse bei nebennierenlosen Hunden in dem Falle, wenn diesen Nebennierenextrakt in

¹⁾ *Hürthle*, angeführt nach *Ossokin*²⁾.

²⁾ *Ossokin*, Zur Lehre von der innersekretorischen Tätigkeit der Schilddrüse. Saratow 1915. (Russisch).

³⁾ *Peiser*, angeführt nach *Breitner*⁶⁾.

⁴⁾ *Brunns*, angeführt nach *Breitner*⁶⁾.

⁵⁾ *Luezo*, angeführt nach *Breitner*⁶⁾.

⁶⁾ *Breitner*, Zur Frage nach dem Wesen des Kropfes. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 24, H. 3.

die Vene injiziert wurde, deuten darauf hin, daß diese Veränderungen von dem Fehlen des Produkts sekretorischer Nebennierentätigkeit im Organismus des Tieres abhängen. Da durch zahlreiche Untersuchungen [*Brown-Sequard*¹⁾, *Darby*²⁾, *Stilling*³⁾, *Abelous*⁴⁾, *Langlois*⁵⁾, *Albanese*⁶⁾, *Biedl*⁷⁾, *Bogdanow*⁸⁾, *Bogomoletz*⁹⁾ u. a.] nachgewiesen wurde, daß die Nebennieren für das Leben notwendige Organe sind und da deren Entfernung den Tod hervorruft unter Asphyxiererscheinungen und jäher Blutdrucksenkung [bedingt nach *Gradinescu*¹⁰⁾ Meinung durch Flüssigkeitstranssudation aus den Blutgefäßen infolge Wandveränderung], so ist es von Interesse, aufzuklären, was die besagten Schilddrüsenveränderungen verursacht. Sind es spezifische, durch Korrelationsstörung zwischen zwei inkretorischen Organen: der Schilddrüse und den Nebennieren, durch Entfernung der letzteren veranlaßte Veränderungen oder hängen sie von der allgemeinen Veränderung des Organismus ab? Die wichtigsten allgemeinen Veränderungen im Organismus nach der Nebennierenentfernung sind nach *Gradinescu*: Blutdrucksenkung, begleitet von Kreislaufstörungen, Ödeme und Asphyxie. *Gradinescu* hat beim Studium über den Einfluß der Nebennierenexstirpation auf den Organismus bemerkt, daß aus Hauteinschnitten bei nebennierenlosen Hunden wenig Blut fließt, und daß dieses dunkel gefärbt ist. Die Zahl der roten Blutkörperchen nimmt zu, da das Blut in einer kurzen Zeit eine erhebliche Menge Plasma durch Transsudation verliert, die *Gradinescu* der Veränderung des Capillarendothels unter dem Einflusse des Adrenalinmangels im Organismus zuschreibt. Die Annahme einer gesteigerten Erythrocytenbildung hält er angesichts der kurzen Lebensdauer der nebennierenlosen Hunde (ungefähr 10 Stunden) für ausgeschlossen. Folglich beeinflußt nach *Gradinescu* das Fehlen von Adrenalin oder Nebennierenextrakt die Gefäßwandung und ruft dadurch eine Transsudation des Plasmas mit allen chemischen Bestandteilen desselben (nicht des Wassers allein) hervor. Das Blutplasma transsudiert in die Zwischenschichten des Bindegewebes oder in seröse Höhlen, vor allem in das Peritoneum, wo *Gradinescu* beträchtliche

¹⁾ *Brown-Sequard*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1858, S. 45 u. 422; Arch. génér. de méd. 1855; Journ. de physiol. 1858.

²⁾ *Darby*, Zitiert nach *Bogomoletz*⁹⁾.

³⁾ *Stilling*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1887, S. 324.

⁴⁾ *Abelous*, Arch. de physiol. norm. et pathol. 1893, S. 488 u. 498.

⁵⁾ *Abelous* et *Langlois*, Ibidem 1892, S. 269—278, 465—476; Cpt. rend. de.

⁶⁾ *Albanese*, Arch. ital. de biol. 1829, S. 49—53.

⁷⁾ *Biedl*, Innere Sekretion. Russische Ausgabe. 1914.

⁸⁾ *Bogdanow*, Zur Lehre über den Bau und die Funktion der Nebennieren. Charkow 1898. (Russisch.)

⁹⁾ *Bogomoletz*, Zur Frage nach dem mikroskopischen Bau und physiologischen Bedeutung der Nebennieren. Diss. Odessa 1909.

¹⁰⁾ *Gradinescu*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 152, 187. 1913.

Flüssigkeitsansammlung fand. Die Richtigkeit seiner Annahme beweist er so, daß er *Lockesche* Lösung durch Gefäße strömen läßt, wobei ein reichliches Transsudat entsteht. Durch eine Zugabe von Adrenalin oder Nebennierenextrakt zu der Lösung wird die Transsudation gehemmt. Die Einwirkung von Adrenalin oder Nebennierenextrakt auf Gefäße wurde von *Gradinescu* auch direkt in der Zunge oder im Mesenterium beim Meerschweinchen beobachtet. Reichliche Transsudation verursacht Ödeme in verschiedenen Organen. Es ist anzunehmen, daß auch die nach der Entfernung der Nebennieren in der Schilddrüse bei Hunden entstehenden Veränderungen von dem Thyreoideaödem und nicht von anderen, den Tod des Tieres nach Nebennierenexstirpation begleitenden Erscheinungen abhängen, um so mehr als nach *Klemensiewicz*¹⁾ Beobachtungen bei Ödemen mikroskopische Bilder erhalten werden, die den weiter oben geschilderten ähnlich sind: „Die Zellelemente schwellen, nehmen an Umfang zu und erleiden eine hydropische Degeneration, wobei Vakuolisierung und häufig wabenförmige Struktur des Protoplasmas beobachtet werden.“

Bei der Untersuchung des Einflusses von Ödemen verschiedener Entstehung auf die Schilddrüse wollen wir uns der Bequemlichkeit wegen des von *Lubarsch*²⁾ in seinem Lehrbuch der allgemeinen Pathologie vorgeschlagenen Schemas bedienen. *Lubarsch* unterscheidet folgende Arten von Ödemen je nach deren Entstehungsmechanismus: 1. „Ödeme, verursacht durch die Steigerung des Blutdruckes in den Capillaren. Blutdrucksteigerung findet bei verschiedenartigen Neurosen statt. Spezielle Berichte über derartige neuropathische Ödeme der Schilddrüse liegen nicht vor, was selbstverständlich erscheint, da die Frage nach der vasomotorischen Innervation dieser Drüse nicht als entschieden gelten kann. Experimentell ließe sich durch Anfüllung der Arterie mit einer großen Flüssigkeitsmenge eine Druckerhöhung in den Capillaren hervorrufen; dieses Experiment kann jedoch nicht für ein reines Beispiel von Ödembildung infolge gesteigerten Druckes angesprochen werden, da hier ein anderes Moment mitwirkt: Blutverdünnung, Veränderung der chemischen Zusammensetzung. Was die Blutdrucksteigerung in den Capillaren bei venöser Hyperämie anlangt, so wird dieser Fall weiter unten in P. 6 behandelt.

2. Das Sinken des Gewebedruckes: Es bewirkt ein sog. „ex vacuo“-Ödem, das sich experimentell durch Ansetzen eines Schröpfkopfs erzeugen läßt, wobei aber sich außer der Gewebedrucksenkung noch Hyperämie ergibt, die an und für sich das Ödem bewirken kann. Reine Fälle dieser Ödemart, d. h. solche ohne Hyperämie, kommen sehr selten vor und sind für experimentelle Darstellung unbequem.

¹⁾ *Klemensiewicz*, Handbuch der allgemeinen Pathologie, *Krehl* und *Marchand*. Bd. II, Abt. I. 1912. Die Pathologie der Lymphströmung.

²⁾ *Lubarsch*, Die allgemeine Pathologie. Wiesbaden 1905.

3. *Die zunehmende Permeabilität der Gefäßwandungen* hat bei verschiedenartigen Intoxikationen und Infektionen Ödeme zur Folge. Dahin können auch die Entzündungsödeme der von *de Quervain*¹⁾ beobachteten Fälle (ca. 50) gezählt werden, dann die Schilddrüsenänderungen, die *Sarbach*²⁾ bei einer Reihe von an mannigfachsten akuten und chronischen Erkrankungen und desgleichen an chronischer Alkoholvergiftung Gestorbenen festgestellt hat. In allen diesen Fällen sahen beide Forscher Kolloidschwund und Epithelabstoßung.

4. *Ödem infolge chemischer Veränderungen des Blutplasmas* läßt sich durch Einführung von großen Mengen physiologischer Kochsalzlösung ins Blut des Tieres auslösen. Ein derartiger Versuch wurde an einem Hunde ausgeführt.

Hund Nr. 5. Weibchen. Körpergewicht 577 g. 5. X. wurden aus einer Bürette in die V. femor. dextra 2500 ccm physiologischer Kochsalzlösung gegossen. Die Lösungseinführung dauerte 1½ Stunde. Unterleibaufblähen, Harnabsonderung. Das subcutane Bindegewebe am Halse ist stark ödematös. Untersucht wurde die rechte Schilddrüse, die keine mikroskopischen Veränderungen aufwies. Beide Wunden wurden zugenäht.

6. X. Das allgemeine Befinden ist befriedigend. Entnahme eines Stückes der linken Schilddrüse. In die V. jug. externa sinistra werden 3000 ccm physiologischer Kochsalzlösung gegossen. Das Eingießen dauerte 1 Stunde 40 Min. Starke Diurese, sichtliche Zunahme des Unterleibsumfanges. Scharfe Ödemisierung des Bindegewebes. Nach der Entnahme des Restes der linken Schilddrüse wurde der Hund getötet.

Beide Schilddrüsen wurden zuerst in einer 5proz. Formalinlösung und dann in gesättigter Sublimatlösung in physiologischer Kochsalzlösung fixiert. Nach der Härtung und Einbettung in Paraffin wurden mikrotomische Präparatschnitte hergestellt, die mit Hämatoxylin und Eosin und nach *van Gieson* gefärbt wurden.

Zur Bestimmung des Veränderungsgrades wurden hier wie auch in allen folgenden Experimenten die den Versuchstieren entnommenen Drüsen mit normalen verglichen. Bei der Untersuchung einer Reihe von Schilddrüsen nicht thyreodektomierter und keinerlei sichtliche Abweichungen von der Norm aufweisender Hunde ergab sich, daß es keine zwei vollkommen übereinstimmende normale Schilddrüsen gibt. Eine jede hat sowohl hinsichtlich der Dimension der Alveolen als auch der Anfüllung deren Lumina mit Kolloid ihre Eigenheiten. Es ließen sich zwei Typen normaler Schilddrüsen unterscheiden: bei den einen waren nahezu alle Alveolen mit Kolloid gefüllt; bei den anderen kommen in der Kolloidmasse viel Vakuolen vor, und viele Alveolen waren bloß bis zu $\frac{2}{3}$ oder $\frac{1}{3}$ mit Kolloid gefüllt.

Zu Anschaulichkeitszwecken wurde die Zahl der Alveolen von verschiedener Größe durch Kurven dargestellt (s. S. 230), wobei an der vertikalen Linie die Zahl der Alveolen einer gegebenen Dimension auf 10 Mikroskop-Gesichtsfeldern aufgetragen ist und an der Horizontalen die Länge des Alveolendurchmessers. Eine Teilung der Abszisse entspricht 0,028 mm. Alle Messungen wurden mit

¹⁾ *De Quervain*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1904 u. 1905.

²⁾ *Sarbach*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1905.

Reicherts Mikroskop, Objektiv Nr. 7 A, Acular compens. Nr. 6, bei eingeschobenem Tubus ausgeführt. In allen Fällen wurden 10 Gesichtsfelder genommen. Nach 10 Präparaten verschiedener normaler Schilddrüsen wurde eine Durchschnittskurve entworfen, die zu Vergleichszwecken mit den Versuchsdrüsen diente. Dabei wurden zuerst einzeln 5 Schilddrüsen des 1. Typus und 5 des 2. zusammengestellt. Hinsichtlich der Alveolengröße machte sich bei diesen 2 Typen, jedenfalls bei den kleinen Alveolen, kein besonderer Unterschied bemerkbar. Ein Auseinandergehen wird erst vom Durchmesser = 0,11 mm an wahrnehmbar: in den Drüsen des 1. Typus sind mehr große Alveolen vorhanden. An den Präparaten von der rechten Schilddrüse ist eine Ödemdurchtränkung des Bindegewebes zu sehen und die ganze Drüse erscheint infolge des Ödems des Zwischenbindegewebes gleichsam in Läppchen eingeteilt. Die Alveolen der Schilddrüse sind bedeutend kleiner als die der normalen (126 Alveolen auf 10 Gesichtsfeldern gegenüber 50 Alveolen einer normalen Durchschnittsdrüse). Die meisten Alveolenlumina sind mit Kolloid gefüllt, daneben kommen jedoch Alveolen vor, die nur bis $\frac{2}{3}$ oder $\frac{1}{3}$ mit Kolloid gefüllt sind, und auch solche, bei denen gar kein Kolloid nachgewiesen wurde. Die letzteren sind übrigens in der Minderzahl. Auf 10 Gesichtsfeldern bloß 2. Epitheldesquamation fehlt fast gänzlich, bloß einzelne abgeschilferte Zellen unterlaufen mit.

Die erste Hälfte der linken Schilddrüse weist keine erheblichen Unterschiede im Vergleich mit der rechten auf. Auch hier herrschen Alveolen mit demselben Durchmesser vor, ihre Gesamtzahl ist jedoch auf 10 Gesichtsfeldern um $\frac{1}{3}$ geringer als in der rechten Drüse, was sich durch die stärkere Ödemdurchtränkung des Bindegewebes erklärt. Das Ödem ist anscheinend noch nicht geschwunden. Die zweite, nach der wiederholten Einführung von physiologischer Kochsalzlösung entfernte Hälfte der linken Schilddrüse ist stärker verändert. Außer einer Abnahme der Alveolendimensionen und einer Kolloidauflösung kann man hier noch starke Epitheldesquamation und die sog. „hydropische Degeneration“ der abgeschilferten Zellen finden. Die Alveolendimensionen sind denen der rechten Schilddrüse nahe. Die für alle Versuche geltenden Kurven sind auf nebenstehender Tafel vereinigt.

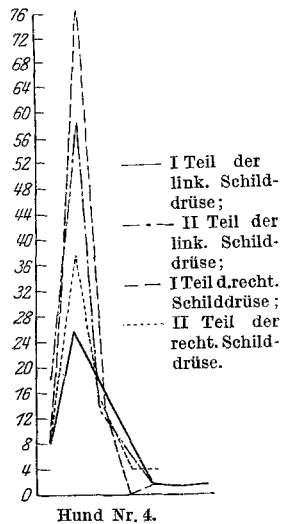
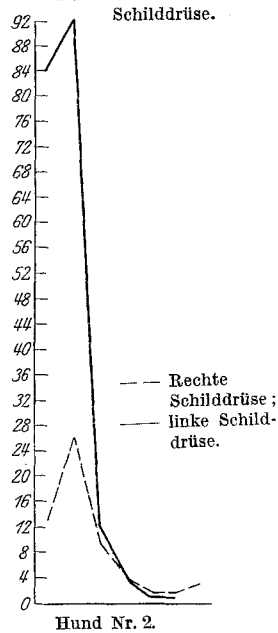
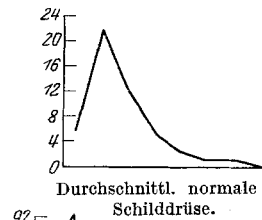
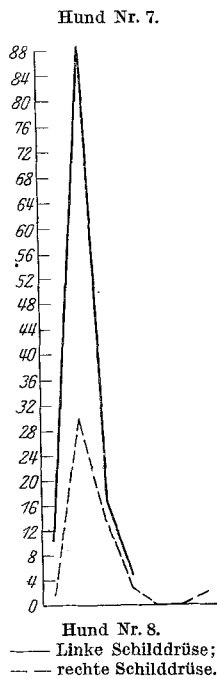
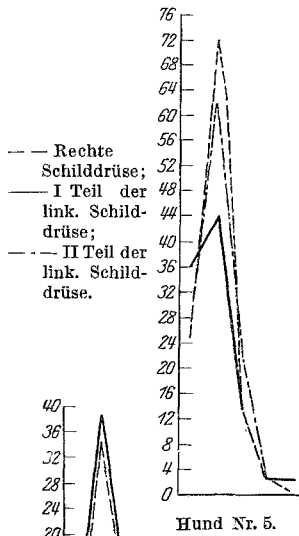
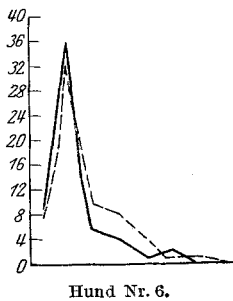
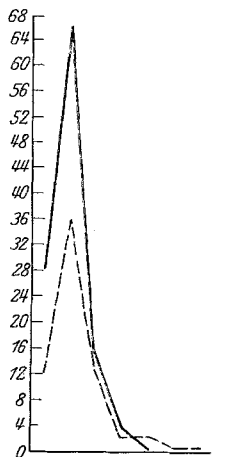
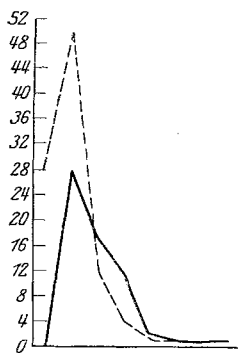
5. Chemische Veränderungen des Gewebssaftes werden von Lubarsch ebenfalls als Ödemquelle erwähnt. Da er aber selbst bezweifelt, daß dieser Faktor jemals imstande wäre, ein erhebliches Ödem hervorzurufen, wurden auch keine Versuche unternommen, ein Ödem auf diese Weise zu erzeugen.

6. Meistens entstehen passive Ödeme infolge einer Hemmung des venösen Kreislaufs. Experimentell wurde venöse Stauung in der Schilddrüse von Lütthi¹⁾, Verebely²⁾, de Quervain, Blum³⁾ u. a. erzeugt. In Blums Versuchen kam kein Ödem zustande, da er nur die großen Venen unterband und der kollaterale Blutkreislauf bald wieder einsetzte. Verebelys Versuche ergaben ebenfalls keine mikroskopischen Bilder des Schilddrüsenödems, da er die Drüsen erst 2—3 Wochen nach der Venenunterbindung untersuchte, nachdem die Stauungserscheinungen schon längst erloschen waren. Lütthi beobachtete den Einfluß der venösen Stauung, indem er die Schilddrüsen in verschiedenen Zeitabständen nach der Venenunterbindung (von 3—22 Tage) herausnahm.

¹⁾ Lütthi, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **15**. 1905.

²⁾ Verebely, Beiträge zur Pathologie der Schilddrüsenzirkulation. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **17**. 1907.

³⁾ Blum, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **105**, 625.



Dabei stellte *Lüthi* fest, daß eine mehr oder weniger bedeutende venöse Stauung ohne schwere Schädigungen (wie Blutergüsse in die Alveolen) nicht erzeugt werden kann. Drüsen, die nach 3 (4 Fälle) bis 5 Tagen (3 Fälle) exstirpiert waren, wo man Ödemerscheinungen voraussetzen konnte, wiesen Kolloidausschwemmung und Epitheldesquamation auf. Später traten reaktive Erscheinungen auf (Wucherung des Bindegewebes). *De Quervain* wandte auch das Verfahren der Unterbindung der Schilddrüsengefäße (exklusive der A. thyreoidea sup.) an. Nach mehreren Tagen stellte er Kolloidschwund und Epitheldesquamation fest. Auf Grund seiner Untersuchungen an Leichenmaterial (50 Schilddrüsen) folgert *de Quervain*, daß Hyperämie gerade als Ursache der scharfen Veränderungen in diesem Organe anzusehen ist. In 10 Fällen von 12 konnten Veränderungen (Kolloidschwund, Desquamation, Zellenvakualisation) sowie Blutstauung deutlich nachgewiesen werden.

Zur Erzeugung eines Stauungsödems der Schilddrüse unterband ich die V. jug. interna oberhalb und unterhalb der Schilddrüse.

Hund Nr. 1. Männchen. Am 2. VIII. sind unterbunden: die V. jugul. int. dextra unterhalb der Einmündung der V. thyreoidea und oberhalb der rechten Schilddrüse 2 von dieser Blut leitende große venöse Stämme. Die Operation wurde in Chloroformnarkose ausgeführt. Nach Ligatur wurde die Wunde zugenäht und verbunden.

3. VIII. Exstirpation (ebenfalls in Chloroformnarkose) der rechten und linken Schilddrüse. Tötung des Hundes.

Die Drüsen sind deutlich vergrößert. Fixieren des Präparats zuerst in Formalin und dann in Sublimat. Herstellung von Präparaten wie angegeben.

Bei mikroskopischer Untersuchung der rechten Versuchs- und der linken Vergleichsdrüse trat ein gewisser Unterschied zutage. Die Alveolen der rechten Schilddrüse sind bedeutend kleiner als die der Vergleichsdrüse. Große Alveolen mit einem Durchmesser über 0,154 mm finden sich nicht, während in der linken normalen Drüse solche mit einem Durchmesser bis zu 0,2 mm vorhanden sind; dafür ist die Zahl der kleinen Alveolen in der rechten Drüse bei weitem größer; stellenweise läßt sich eine Auflösung des Kolloids und dessen Ausschwemmen aus den Alveolen erkennen. Die geringfügigen Ergebnisse dieses Versuchs erklären sich wahrscheinlich durch das Vorhandensein von Anastomosen, durch die ein Blutabfluß aus der Schilddrüse, abgesehen von den unterbundenen Gefäßen, stattfand, infolgedessen auch bloß ein sehr schwaches Ödem zustande kam. Es ist überhaupt schwer, eine dauernde venöse Hyperämie in der Schilddrüse ohne Komplikationen auszulösen; gelingt das aber, so ergeben sich Änderungen desselben Typus, die jedoch weniger scharf zum Ausdruck kommen.

7. Schilddrüsenödem *vermittels Unterbindung der Lymphgefäße* zu erzeugen ist unmöglich, da bei jedem dahinzielenden Versuche der Gewebssaft direkt in das die Drüse umgebende lockere Bindegewebe tritt, was mit der Bildung eines sichtlichen Ödems dieses Gewebes einhergeht. Folglich tritt der Gewebssaft nicht durch die lymphatischen Gefäße allein aus der Schilddrüse, und der Verschuß einzelner aus der Schilddrüse abgehender Lymphgefäße kann keine Flüssigkeitsretention in ihr verursachen.

Außer diesen 7 von *Lubarsch* angegebenen Entstehungsweisen für Ödeme gibt es noch eine höchst einfache Methode zur Erzielung eines Ödems, nämlich die unmittelbare Einführung von physiologischer Kochsalzlösung in die Organe. Diese Methode wurde auch an der Schilddrüse ausprobt und es ergab sich, daß auf diese Weise es nicht nur leicht gelingt ein Ödem hervorzurufen, sondern auch dessen allmähliches Anwachsen zu verfolgen.

Es wurden nachstehende Versuche ausgeführt:

Hund Nr. 2. Männchen (getötet zu anderen Zwecken). Am 29. VIII. Infusion von 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung in das Gewebe der linken Schilddrüse aus einem Trichter durch eine Injektionsnadel. Die in das Drüsengewebe eindringende Flüssigkeit trat allmählich in das umgebende Bindegewebe über. Kein nennenswertes Anschwellen der Drüse. Sofort nach der Infusion Exstirpation der beiden Schilddrüsen. Fixation wie in den vorangehenden Versuchen. In dem Präparate der linken Schilddrüse sind die Alveolen sehr klein (vorherrschend mit einem Durchmesser von 0,014 bis 0,028 mm); große Alveolen (mit einem Durchmesser von über 0,112 mm) kommen gar nicht vor. Nahezu in allen Bläschen vollständiges Verschwinden des Kolloids. Die meisten Alveolen sind leer. Der Ausschwemmungsprozeß ist offenbar weit vorgeschritten. Das die Bläschenwänden bekleidende Epithel ist fast überall abgeschilfert. Bald sind ganze miteinander zusammenhängende Zellengruppen abgestoßen, bald einzelne Zellen. Die abgeschuppten Zellen quellen auf und befinden sich in verschiedenen Stadien von sog. hydropischer Degeneration. Ihr Protoplasma schmilzt gewissermaßen. Zuweilen kommen freie Kerne und Protoplasmabruchstücke ohne Kerne vor. Die leeren Alveolen klappen zusammen und mitunter finden sich statt Bläschen einfach ungeordnete Zellanhäufungen. Das Zwischenbindegewebe ist schwach ödematös. Vergleicht man die Kurven der linken Schilddrüse des Hundes Nr. 2 mit denen der rechten des Hundes Nr. 5, d. h. die Schilddrüsenkurven der Hunde, von denen der eine physiologische Kochsalzlösung intravenös (Hund Nr. 5) und der andere direkt in das Gewebe der Schilddrüse selbst erhielt, so fällt der Unterschied zwischen der Alveolenzahl auf 10 Gesichtsfeldern im 1. und 2. Präparate auf, obgleich die Ausmaße der Bläschen in beiden Fällen gleich sind (beim Hunde Nr. 2 193 und beim Hunde Nr. 5 119 Bläschen auf 10 Gesichtsfeldern). Die Bläschenzahl auf einem Gesichtsfelde hängt von 2 Umständen ab: von der Größe der Bläschen und von Abständen zwischen denselben. Bei gleicher Alveolengröße ergibt sich ein Unterschied zwischen deren Zahl je nach der Dimension der Bindegewebezwischen-schichten: beim Hunde Nr. 5 macht sich ein starkes Ödem des Bindegewebes bemerkbar, während beim Hunde Nr. 2 dieses Ödem nur schwach vorhanden ist. Betrachten wir die Zahl der Follikel von jeder Größe in bezug auf die Gesamtzahl der gezählten Bläschen und stellen dieses Verhältnis in Prozent dar, so ergeben sich Kurven, die ihrer Gestalt nach denen der entsprechenden Drüsen vollkommen analog sind. Zugleich nimmt der Unterschied zwischen den Kurven der Schilddrüsen beim Hunde Nr. 2 (linke Drüse) und beim Hunde Nr. 5 (rechte Drüse) beträchtlich ab. Folglich erklärt sich der Unterschied zwischen der Bläschenzahl durch die Abstandsgröße zwischen den Alveolen. Dieser Unterschied läßt sich noch auf eine andere Weise ermitteln. Man kann den Inhalt der Lumina der gezählten Alveolen in verschiedenen Drüsen berechnen und untereinander vergleichen. Zu diesem Zwecke werden die Bläschenlichtungen auf Papier mittels einer Zeichenkammer abgezeichnet und nach den Umrissen ausgeschnitten. Die Vergleichung des Gewichts dieser Papierstückchen mit dem eines Millimeters des-

selben Papiers ermöglicht es, den Unterschied in der Alveolengröße der zu vergleichenden Drüsen sicher zu erkennen. Begnügt man sich, die künstlichen Veränderungen bei der Herstellung der Präparate vernachlässigend, mit annähernden Resultaten, so kann man, ohne bedeutenden Nachteil für die Exaktheit, auch die Unregelmäßigkeit der Alveolengestalt vernachlässigen und sie als Kreise ansehen. Dann ist der Inhalt eines jeden Bläschens $= \pi r^2$. Sind die Durchmesser der Alveolen und die Alveolenzahl von jedem Durchmesser bekannt, so läßt sich auch der Flächeninhalt leicht berechnen. Für 10 Gesichtsfelder der linken Schilddrüse des Hundes Nr. 2 beträgt sie 0,225 qmm und für 10 Gesichtsfelder der rechten Schilddrüse des Hundes Nr. 5 0,207 qmm. Der Unterschied von 0,18 qmm ist der stärkeren Ödemdurchtränkung des Bindegewebes in der Schilddrüse des Hundes Nr. 5 zuzuschreiben.

Angesichts solcher demonstrativer Veränderungen der Schilddrüse bei Einführung von physiologischer Kochsalzlösung in deren Gewebe und auch angesichts der durchaus vollkommenen Ähnlichkeit des erhaltenen Bildes mit dem der Schilddrüse des nebennierenlosen Hundes, wurde dieser Versuch wiederholt. Außerdem führten wir eine geringere Lösungsmenge ein in der Voraussetzung, daß sich nicht so weit vorgeschrittene Veränderungen ergeben würden.

Hund Nr. 3. Männchen. Am 9. X. Einführung von 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung unter Narkose in derselben Weise wie beim Versuche Nr. 2 in das Gewebe der linken Schilddrüse. Die Lösung floß aus der Schilddrüse in das umliegende Gewebe. Mikroskopisch ist kein Drüsenödem nachweisbar. Beide Schilddrüsen wurden sofort nach Infusion herausgenommen.

Herstellen von Schilddrüsenpräparaten wie in den vorangehenden Fällen. Die linke Schilddrüse weist Veränderungen auf, jedoch keine durchgängige und hochgradige. Es finden sich normale oder der Norm nahe Stellen. In anderen Abschnitten läßt sich Kolloidverflüssigung und eine Menge Vakuolen, besonders an den Alveolenrändern erkennen. Stellenweise sind die Alveolen ganz leer. Auch Epitheldesquamation ist vorhanden, jedoch nicht am ganzen Präparat. Die abgeschieferten Zellen sind gequollen. Die rechte Schilddrüse weist, hier und da Kolloidverflüssigung, jedoch in geringerem Maße auch auf.

Es entsteht nun die Frage, ob die erhaltenen Veränderungen degenerativen Charakters sind oder ob es sich (dieser Fall) hier um Hypersekretionserscheinungen handelt. Zur Aufklärung des Charakters der Veränderungen bedurfte es der Ausführung von Beobachtungen über die Folgen der Einführung physiologischer Lösung in die Drüse. Vorauszusetzen war, daß Spuren von Degeneration erhalten bleiben und die Erscheinungen gesteigerter Sekretionstätigkeit verklingen. Zu besagtem Zwecke wurde der Versuch Nr. 4 angestellt.

Hund Nr. 4. Männchen. 2. X. Einführung von 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung in das Gewebe der rechten Schilddrüse (an deren unterem Pole), unter Narkose, innerhalb 10 Min. Sodann wurde (am unteren Teile der Drüse) ein Stückchen abgeschnitten und in Formalin gelegt. Die Wunde wurde zugenäht.

3. X. Der Hund geht umher, trinkt und frißt.

4. X., 5. X., 6. X. idem.

7. X. Suturenabnahme. Befriedigendes Verwachsen.

8. X. bis 13. X. Der Hund ist gesund.

14. X. Entnahme des Restes der rechten Schilddrüse und eines Stückchens der linken. Einführung von 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung in das Gewebe der linken Schilddrüse. Ungeachtet der großen Flüssigkeitsmenge und der großen Infusionsgeschwindigkeit (innerhalb 25 Min.) kam kein sichtliches Ödem zustande. Entnahme des zurückgebliebenen Teiles der Drüse. Der Hund wurde getötet.

Alle Schilddrüsenstückchen wurden in derselben Weise fixiert wie das Versuchsmaterial bei den vorangehenden Versuchen. Die Präparate *des ersten Stückchens der rechten Schilddrüse* weisen gerade solche Veränderungen auf, wie sie in der rechten Drüse des Hundes Nr. 3 beobachtet wurden, nur sind die veränderten Teile etwas zahlreicher. Nichtsdestoweniger sind normale oder der Norm nahe Stellen ebenfalls in beträchtlicher Zahl anzutreffen, was sich, wie bei dem vorangehenden Versuche, durch die Einführungsweise der physiologischen Lösung erklären läßt. Die Flüssigkeit gelangte unmittelbar in das Drüsengewebe an einer bestimmten Stelle, wo die Nadel eingedrungen war. Selbstverständlich erwiesen sich die stärksten Schädigungen an der Stichstelle, während die von dieser am weitesten gelegenen Abschnitte wenig verändert waren.

Der zurückgebliebene Teil der rechten Schilddrüse, der 12 Tage nach der Infusion genommen war, hat gar keine derartig veränderte Teile. Die Epithelfalten und -ausbuchtungen in die Alveolen, früher infolge der Abnahme der Kolloidmenge gebildet, sind verschwunden; die meisten Alveolen enthalten Kolloid; abgeschilferte und gequollene Zellen sind nicht vorhanden. Bindegewebswucherung ist nicht wahrnehmbar. Große Alveolen (mit einem Durchmesser über 0,14 mm) finden sich nicht.

Das erste Stückchen der linken Drüse stellt ebenfalls keine nennenswerten Abweichungen von der Norm dar. Was aber das zweite Stück anlangt, so sind hier scharf veränderte Stellen vorhanden: Kolloidausschwemmungen, Abstoßung und Quellung von Epithelzellen, Protoplasmaschmelze an der Peripherie der abgeschilferten Zellen. Daneben kommen auch der Norm sich nähernde Abschnitte vor. Offenbar spielt auch hier die größere oder kleinere Entfernung des zu untersuchenden Schnittes von der Nadelstichstelle eine Rolle. Beim Vergleich einer Alveolenoberfläche in 10 gezählten Gesichtsfeldern des 1. Stückchens der rechten Schilddrüse (nach der Einführung in deren Gewebe von 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung) und einer solchen des 1. Stückchens der linken (normalen) Drüse desselben Hundes Nr. 4 ergibt sich ein großer Unterschied. Im 1. Teile der rechten Schilddrüse beträgt diese Oberfläche 0,135 qmm, und im 1. Teile der linken 0,230 qmm; der Unterschied macht folglich 0,095 qmm aus, was auf die größere Ödemdurchtränkung des Bindegewebes des 1. Teiles der rechten Schilddrüse zurückzuführen ist.

Folglich treten bei künstlich erzeugtem Schilddrüsenödem die Veränderungen der Alveolengröße und die Erscheinungen der Kolloidausschwemmung in den Vordergrund, wobei die Sekretabsonderung Hand in Hand mit dessen Verflüssigung geht und der Veränderungsgrad der Drüse läßt sich daher am leichtesten an der Abnahme der Bläschengröße verfolgen. Indes tritt sogar bei der Einführung sehr großer Mengen physiologischer Kochsalzlösung kein merkliches Ödem der Drüse selbst auf, da die eingeführte Flüssigkeit aus der Drüse schnell in das umgebende Bindegewebe dringt. Zur Erzeugung eines sichtbaren Ödems wurde physiologische Kochsalzlösung in die linke Schilddrüse dem Hunde Nr. 8 (der zu anderen Zwecken getötet war) *unter großem Drucke* durch die Nadel einer Spritze eingeführt.

Eine sichtbare Zunahme der Schilddrüsenausmaße wurde aber trotz der schnell vollbrachten Infusion fast nicht erzielt: Der Durchmesser stieg von 5 mm bis $6\frac{1}{2}$ mm, jedoch nur für einige Sekunden, wonach die Flüssigkeit herausfloß. Die Untersuchung der Präparate dieser Drüse zeigte eine Umfangsabnahme der Alveolen und teilweise Kolloidausschwemmung. Epitheldesquamation ist fast nirgends anzutreffen. Zu dem Auftreten besagter Veränderungen bedarf es offenbar eines gewissen Zeitraumes. Desgleichen fehlt auch eine sichtbare Ödemdurchtränkung des Bindegewebes.

Das Ödem der Schilddrüse ist überhaupt leicht zu übersehen, wenn man darauf kein besonderes Augenmerk richtet. Zur Beurteilung des Ödemgrades in der Schilddrüse ist es am besten, die Beziehung der Alveolenoberfläche zu der des Schnittes ins Auge zu fassen oder das prozentuale Verhalten der Alveolen von jeder Größe zu der Gesamtzahl der gezählten Alveolen mit deren absoluten Werten zu vergleichen. Aus diesen 4 Versuchen (Nr. 2, 3, 4 und 8 link.) erhellt, daß bei reinem Ödem der Schilddrüse, erzeugt mittels Einführung von physiologischer Kochsalzlösung in deren Gewebe (gleichgültig, ob an lebendem Hunde oder in eine tote asphyktische Drüse), in diesem Organe genau dieselben Veränderungen zustande kommen können, wie nach der Entfernung der Nebennieren. Zieht man *Gradinescus* Beobachtungen in Betracht, so ist das ja nicht zu verwundern. Wenn das Blut nämlich in kurzer Zeit durch Transsudation eine große Menge Flüssigkeit verliert, so muß diese Flüssigkeit aus den Gefäßen in das dieselben umgebende Gewebe treten und insbesondere in die Schilddrüse, als in ein an Gefäßen ungemein reiches Organ.

Dieses Transsudat übt anscheinend auf die Schilddrüse eine gleiche Wirkung aus, wie die physiologische Lösung, indem es Ödem, Kolloidausschwemmung, Alveolenzusammenklappen, Epithelabstoßung und Veränderung des Protoplasmas der Epithelzellen bewirkt. Somit rufen alle Prozesse, die von Ödembildung begleitet werden, gleiche Veränderungen in der Schilddrüse hervor und diese Veränderungen stimmen mit denen überein, die infolge einer Nebennierenentfernung auftreten. Daher genügt zur Erklärung der Veränderungen in der Schilddrüse von den Folgen der Nebennierenentfernung die Transsudation allein schon, dadurch wird aber selbstverständlich der Einfluß auch anderer Faktoren, als Blutdrucksenkung oder Asphyxie ausgeschlossen. Um die Rolle dieser Einflüsse aufzuklären, wurden folgende Versuche angestellt.

Hund Nr. 6. Männchen. Körpergewicht 4750 g.

19. X. Aus der A. femor. sin. wurden 40 ccm innerhalb 5 Min. gelassen. Die Wunde wurde vernäht.

20. X. Guter Allgemeinzustand. Der Hund läuft umher, säuft und frißt. Entnahme der rechten Schilddrüse.

21. X. Entnahme der linken Schilddrüse. Tötung des Hundes. Das gewonnene Material wurde ebenso bearbeitet wie bei den beschriebenen Versuchen. Die Präparate beider Drüsen (der rechten, die 24 Stunden und der linken, die 48 Stunden nach dem Aderlaß exstirpiert wurde) weisen keine starken Ver-

änderungen auf. Die Drüsen sind der Norm sehr nahe. Es läßt sich bloß eine gewisse (unbedeutende) Umfangsabnahme der Alveolen und eine Schmelzung des Kolloids in einigen derselben wahrnehmen, was übrigens nicht selten in den Schilddrüsen nicht operierter Hunde anzutreffen und wahrscheinlich als Zeichen einer gewissen Steigerung der abgesondern Tätigkeit der Drüsen anzusehen ist. Ein Verschwinden des Kolloids in Menge, eine jähe Abnahme des Durchmessers der Alveolen, als auch Veränderungen des dieselben bekleidenden Epithels fehlen ebenfalls.

Hund Nr. 7. Männchen. Gewicht 11 700 g.

11. XII. Der Blutdruck in der A. femor. sin. beträgt 140 mm Hg. Um 12 Uhr mittags wurde aus der A. carotis sin. 100 ccm Blut gelassen, was keine Blutdruckveränderung in der A. femor. sin. verursachte. Nach 5 Min. wurden noch 80 ccm Blut entnommen. Der Blutdruck sank bis zu 120 mm. Um 12 Uhr 15 Min. wurden noch 80 ccm Blut entnommen. Der Blutdruck ist 110 mm gleich. Um 12 $\frac{1}{2}$ Uhr Entnahme von 100 ccm Blut. Der Druck fiel bis zu 70 mm. Um 12 $\frac{3}{4}$ Uhr wurden 100 ccm Blut entnommen. Der Druck fiel bis auf Null und steigt dann etwas an. Um 1 Uhr wurden noch 50 ccm Blut entnommen, wonach das Tier starb.

Entfernung beider Schilddrüsen. Bei dem Hunde Nr. 7 wurden also in 1 Stunde 510 ccm Blut gelassen, wobei der Blutdruck in der A. femor. von 140 mm auf 0 abfiel. Beide Schilddrüsen sind fixiert und Präparate wie oben hergestellt. Bei der Betrachtung der Präparate erwies sich, daß diese keine merklichen Abweichungen von der Norm darstellen. Die Kurve der Alveolengröße der Schilddrüse des Hundes Nr. 7 ähnelt sehr den normalen Kurven der vorigen Hunde.

Es liegt also auf der Hand, daß die Drucksenkung allein in den Schilddrüsen keine Veränderungen hervorruft, die den weiter oben als Folge der Nebennierenentfernung beschriebenen ähnlich wären. In der Literatur finden sich ebenfalls keine Angaben über morphologische Veränderungen der Schilddrüse bei Blutdrucksenkungen, die von keinen Ödemen und Transsudationen begleitet werden. *Mansfeld* und *Müller*¹⁾, die den Stickstoffwechsel bei normalen Kaninchen und bei schilddrüsenlosen untersuchten, bemerkten, daß sie auf gehemmten O-Zutritt unterschiedlich reagieren. Während der O-Mangel (erzeugt durch Cyansäure, Luftverdünnung oder Aderlaß) bei normalen Kaninchen gesteigerten Eiweißabbau zur Folge hat, wird bei schilddrüsenlosen diese Erscheinung nicht beobachtet. Auf Grund ihrer Versuchsergebnisse folgern die Verfasser, daß die gesteigerte Zersetzung von stickstoffhaltigen Substanzen bei Asphyxie durch die Sekretionszunahme der Schilddrüse bedingt ist, für die der Mangel an Sauerstoff als Erreger dient, indem er auf die Drüse selbst wirkt, da auch lokale Asphyxie der Schilddrüse, erzeugt durch Zusammenpressen der Aa. carotis, denselben Einfluß auf den Eiweißabbau ausübt wie der Mangel an Sauerstoff im ganzen Körper. Die Verfasser geben keine Beschreibung des mikroskopischen Bildes der Schilddrüse bei Asphyxie.

Reich und *Blauel*²⁾ beobachteten Veränderungen der Schilddrüse bei andauernder (10-, 14-, 18- und 21tägiger) Stenose der Trachea, erzeugt durch unvollständiges Zusammenschnüren der letzteren mit einem

¹⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **143**, 157.

²⁾ *Reich* und *Blauel*, Beitr. z. klin. Chir. **82**, H. 31.

Seidenfaden. Sie sahen, daß die Alveolen der Schilddrüsen, die bei dem Sauerstoffhunger dauernd ausgesetzten Tieren entfernt waren, von verflachtem Epithel mit kleinen pyknotischen Kernen bekleidet sind. Die Bläschenlichtungen sind groß und mit Kolloid erfüllt. Nach *Breitners* Meinung zeigt aber die Fülle von Kolloid in den Alveolumina eine Herabsetzung der sekretorischen Tätigkeit der Drüse an, einen Hypothyreoidismus, während das Verschwinden des Kolloids im Gegenteil ein Zeichen des Hyperthyreoidismus ist. Deshalb nehmen diese Autoren auf Grund der Versuche von *Mansfeld* und *Müller* an, daß bei Mangel an Sauerstoff in der Schilddrüse zunächst eine gesteigerte Sekretion vor sich geht, daß aber bei fortdauernder Asphyxie die Drüse sich im Gegenteil erschöpft und ihre Funktion abnimmt. Demnach sind auch bei Asphyxie von niemand Erscheinungen beschrieben, die den nach der Nebennierenentfernung eintretenden ähnlich wären. Dieser Umstand bewog uns, den Versuch Nr. 8 anzustellen, d. h. Asphyxie beim Hunde hervorzurufen und deren Einfluß auf die Schilddrüse zu untersuchen.

Hund Nr. 8. Kleiner junger Hund, Männchen. Körpergewicht 1220 g.

12. XII. Um 1 Uhr 10 Min. unter die Haut 2 Spritzen 1proz. Morph.-muriatic.-Lösung eingespritzt. Um 1 Uhr 20 Min.: das Tier wird unter eine Glasglocke gebracht. Nach $1\frac{3}{4}$ Stunden wurde das Tier durch Erstickung getötet.

Entnahme und Fixation der rechten Schilddrüse. Bei der Betrachtung der Drüsenpräparate wurden keine besonderen Abweichungen von der Norm bemerkt. Durchgehends stellt sich das Strukturbild einer normalen Schilddrüse dar. Die Kurve ist solchen normalen Schilddrüsen sehr nahe.

Folglich erweist es sich, daß auch Asphyxie ohne Ödem in der Schilddrüse keine besonderen, den beschriebenen ähnliche, Veränderungen auslöst. Es liegt also nahe zu schließen, daß die nach der Entfernung beider Nebennieren entstehenden Veränderungen der Schilddrüse, die den von *Lüthi* und *de Quervain* beim Unterbinden der Drüsenvenen, d. h. im Falle eines Ödems des Drüsengewebes beschriebenen Veränderungen und desgleichen den von *de Quervain* geschilderten entzündlichen Veränderungen (wenn ein Entzündungsödem zustande kommt) ähnlich sind, von dem Schilddrüsenödem abhängen. Diese Veränderungen sind mit denjenigen vollkommen übereinstimmend, die sich durch direkte Einführung von physiologischer Kochsalzlösung in die Schilddrüse erzeugen lassen, wodurch bestätigt wird, daß die ersteren hauptsächlich durch Ödem verursacht werden. Obgleich die Asphyxie, wie *Mansfeld* behauptet, eine Hypersekretion der Schilddrüse hervorruft, so sind die mit einhergehenden Veränderungen unbedeutend und treten nicht merklich aus den Grenzen der Sekretionsbilder, die in jeder normalen Schilddrüse zu sehen sind. Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor *W. W. Woronin* meinen tiefgefühlten Dank für die hochgeschätzte Leitung bei dieser Arbeit zu sagen.
