

(Aus dem Histologischen Laboratorium der Staatsuniversität zu Kasan.
R.S.F.S.R. — Direktor: Professor Dr. A. N. Mislavsky.)

Experimentell-morphologische Untersuchungen über Veränderungen der Schilddrüse bei Avitaminose B.

Von

Dr. S. A. Satwornitzkaja und Dr. W. S. Simnitzky.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. April 1927.)

Einleitung.

Der Zustand der endokrinen Drüsen beim Fehlen des Faktors B im Organismus und besonders die von uns erörterte Frage nach den hierbei in der Schilddrüse erfolgenden Veränderungen und die Rolle, die die letzteren im Symptomenkomplex dieser Avitaminose spielen, wurde schon von vielen Forschern untersucht.

So schilderte zuerst *Segawa*⁸² (1908) eine bei der Nerven-Muskelform wie auch bei den Hunger- bzw. Kombinationsformen der Avitaminose B vorkommende leichte Atrophie und kolloide Stauung in den Schilddrüsen, die sich morphologisch in Desquamation, Degeneration und Epithelzerfall in den letzteren neben cystischer Erweiterung einiger Follikel und in ihnen stattfindenden Blutergüssen äußerte.

Ferner beobachteten *Funk* und *Douglas*³⁷ (1914) in 2 Fällen von Taubenberiberi schroff ausgeprägte Degeneration des Schilddrüsenepithels, während der Kolloidgehalt ohne Veränderung geblieben war. In einem Falle fanden diese Verfasser entzündliche Infiltrate in der Schilddrüse. Diese Beobachtungen fanden weiterhin Bestätigung in den Avitaminoseuntersuchungen (an Tauben, Meerschweinchen und Affen) *McCarrisons*⁵⁸ (1919), der ebenso bei Fütterung der Tiere mit Nahrung ohne Faktor B schwache Gewichtsabnahme der Schilddrüse feststellte; Zusatz von Butter zum polierten Reis verstärkte die genannte Erscheinung. Nach *Carrison* kommt beim Affen auf die Schilddrüse durchschnittlich 0,088 g pro Kilogramm Gewicht, bei Fütterung mit poliertem Reis ändert sich das Verhältnis bis auf 0,081 g, und bei Butterzusatz zum Reis fällt es noch weiter auf 0,073 g.

Was nun die mikroskopischen Veränderungen anlangt, so weist *Carrison* darauf hin, daß diese schwierig festzustellen seien, da sie im allgemeinen den Bildern der physiologischen Veränderungen in normalen Schilddrüsen in verschiedenen funktionellen Phasen gleichen.

Allein bei der Vergleichung der von ihm bei Avitaminose B erzielten Befunde mit diesen funktionellen Phasen stellte sich heraus, daß bei den meisten kranken Vögeln die Drüsen im allgemeinen infolge von Kolloidvermehrung in den Drüsenbläschen die Neigung zur Vergrößerung der Follikel nebst Ausdehnung ihrer Wände und Abplattung der die letzteren auskleidenden Zellen zeigten.

Nach Meinung des Autors weist all dieses auf ein Ruhestadium des Organs hin (Kolloiddrüsen).

Außerdem hebt *Carrison* ziemlich deutlich ausgesprochene Degenerationserscheinungen der Drüsenbestandteile, Blutergüsse ins Parenchym und entzündliche Erscheinungen in demselben hervor. Sodann finden *Ogata*, *Kawakita*, *Oka* und *Kagoshima*⁶⁵ (1921) in einer Schilderung des Zustandes des inkretorischen Apparates bei der Reiserkrankung des Geflügels, bei letzterer ganz ebenso eine unerhebliche Gewichtsverringerung der Schilddrüse (bei Hühnern ist die Norm im Durchschnitt 0,095 g pro Kilogramm Gewicht, das Versuchsgewicht 0,066 g).

Die letztgenannten Forscher fanden, daß die Degeneration der drüsigen Bestandteile des Organs nicht klar ausgeprägt sei und die gleichen degenerativen Veränderungen sich auch in den Drüsen der Vergleichsvögel beobachten ließen.

Nach ihrer Ansicht ist die Verringerung der Schilddrüsenmasse bei Avitaminose B auf Abnahme der Follikelausmaße zurückzuführen; was aber die Blutergüsse in den Follikeln anlangt, so seien sie auch in normalen Schilddrüsen vorhanden und stellten ein Kunstprodukt vor, das durch Trauma bei der Exstirpation entstünde. Von all diesem ausgehend, meinen die genannten Forscher, daß sich bei Avitaminose B nur von leichter einfacher Atrophie der Schilddrüsen reden lasse.

Eine Abnahme des Schilddrüsen Gewichts, hervorgerufen durch Fehlen des Faktors B im Organismus, wurde an einem großen Material (Hühnern) auch von *Souba*⁸⁴ nachgewiesen; und *Lopez-Lomba* und *Randoin*⁵⁴ geben an, daß die Drüsen bei Avitaminose B der Tauben sich im Gewicht um 20 % gegenüber dem ursprünglichen Prokilogramm verminderten.

*Tsuji Kavanji*⁹⁰ stellt gleichfalls neben der Gewichtsabnahme des Tieres bei Avitaminose B Atrophie der Schilddrüsen fest und meint, daß die gleichzeitig hiermit zu beobachtenden atrophischen Veränderungen in der Leber, der Bauchspeicheldrüse, den Speichel- und Geschlechtsdrüsen eine Folge von Hypothyreose seien, da die operative Entfernung der Schilddrüse die gleichen Veränderungen in den genannten Organen erzeuge wie die vitaminfreie Nahrung, die Fütterung der Tiere mit Schilddrüsensubstanz dagegen Hypertrophie in ihnen hervorruft.

Schließlich läßt sich noch auf eine Reihe Arbeiten (*v. Driel*²⁸, *Portier*⁷², *Biery*, *Portier* und *Randoin*¹⁵) verweisen, in denen sich gleichfalls Hinweise auf Schilddrüsenatrophie, infolge Fehlens des Faktors B in der Nahrung, finden, und es ist somit verständlich, daß sich nach den obenerwähnten Untersuchungen in die Avitaminoseliteratur und in die grundlegenden Lehrbücher (*K. Funk*³⁵ und *R. Berg*¹²) die Vorstellung von einer unter der genannten Bedingung sich entwickelnden Atrophie der Schilddrüse eingeschlichen hat.

Wenden wir uns jedoch den Arbeiten zu, die über Versuche berichten, die bei Avitaminose B herabgesetzte Funktion durch Zusatz von Schilddrüsenpräparat zu der des Faktors B beraubten Nahrung zu heben, so sehen wir, daß anstatt der erhofften Besserung eine völlig entgegengesetzte unerwartete Wirkung erzielt wurde.

So fand *Funk*³⁶, daß Vögel bei Zusatz von Thyreoidin zum polierten Reis stark abmagern und zugrundegehen, und *Ogata*⁶² stellte fest, daß bei Anwendung von Jodnatrium- und Schilddrüsenpräparaten an Avitaminoseratten Gewichtsabnahme und Untergang in beschleunigterem Zeitmaß vor sich gehen als bei Vergleichstieren mit reiner Avitaminose.

Zu gleichen Ergebnissen gelangten *Glanzmann*⁴¹ und ebenso *Scheer*⁷⁸ bei Versuchen mit Rattenavitaminose.

In allerjüngster Zeit finden wir in den Arbeiten einer Reihe Forscher aus den Instituten für Physiologie und Pathologie in Debreczyn (*Verzár* und *Vásárhelyi*⁹², *Vásárhelyi*⁹¹, *v. Arvay*⁴⁰ und *Zih*⁹⁷), die für die morphologischen Befunde eine

physiologische Grundlage nachzuweisen bestrebt sind, etwas wie eine Bestätigung für den Satz von der Schilddrüsenatrophie bei Avitaminose B. *Verzár* und *Vásárhelyi*⁹² haben nämlich gefunden, daß für eine Inkretionsverminderung der Thyreoidea nachstehende von ihnen an isolierten Organen gewonnenen Befunde sprechen: 1. die Atmung des überlebenden Muskels wird durch Schilddrüsenextrakt von einer Avitaminosetaube in geringerem Maße erhöht als durch den von einer Normaltaube; 2. der Zuckerverbrauch steigt unter dem Einfluß des Extraktes aus einer Normalschilddrüse im normalen und in noch bedeutenderem Grade im überlebenden Herzen eines Avitaminosekaninchens im Gegensatz zum Extrakt aus einer Avitaminoseschilddrüse, der keinen derartigen Einfluß auf den Prozeß im überlebenden Herzen eines Normaltieres ausübt. Demnach kommen die genannten Verfasser zum Schluß, daß den Avitaminosemuskeln das Vermögen, ihren Gaswechsel zu steigern, unverloren geblieben sei, in der Avitaminoseschilddrüse dagegen das diese Erscheinung bedingende Hormon fehle.

Diese Feststellung wurde gestützt durch die Arbeiten *Vásárhelyis*⁹¹, dessen Beobachtungen zufolge (trotz der Befunde *Abderhaldens*, *Abderhaldens* und *Smidts*⁴, *Abderhaldens* und *Wertheimers*⁵ und ebenso *Roellis*⁷⁶) im Avitaminosemuskel weder die Struktur- noch die Lösungsfaktoren sich verringert haben und folglich der herabgesetzte Gaswechsel des B-Avitaminosetieres durch Abnahme der Thyreoidea-inkretion bedingt wird.

Weiterhin zeigte *Zihl*⁹⁷, daß sowohl Einspritzungen wie Einführung eines Schilddrüsenextraktes und -präparates den Gaswechsel bei normalen und Avitaminoseratten verstärken, wobei diese Reaktion bei den letzteren in beträchtlicherem Maße und um so stärker auftritt, je weiter die Avitaminose vorgeschritten ist.

Endlich fand *v. Arvey*¹⁰, als er an Ratten Verringerung des Grundumsatzes unter dem Einfluß des Fehlens des Faktors B feststellte, daß durch Zusatz des letzteren zur Nahrung der Grundumsatz nicht sofort, sondern erst nach einem gewissen Zeitraum ansteigt. Bei normalen Tieren übt Vitamin B sogar bei Verabreichung großer Mengen keinerlei merkliche Wirkung im Sinne einer Erhöhung des Grundumsatzes aus und besitzt folglich im Gegensatz zum Hormon der Schilddrüse keinen dem letzteren ähnlichen Einfluß auf den Stoffwechsel, da das Schilddrüsenhormon eine spezifisch-dynamische Wirkung auf den Grundumsatz hat.

Somit sehen wir, daß, wenn auch hinsichtlich der Ansichten über die Atrophie der Schilddrüsen bei Avitaminose B Einigkeit unter den Forschern herrscht, diese Frage trotzdem noch viel Unklares und Strittiges birgt. Erstlich bleibt in den rein histologischen Untersuchungen die Ursache für die Gewichtsabnahme dieser Drüsen — eine von allen hervorgehobene und bei niemandem auch nur den geringsten Zweifel erweckende Tatsache — vollkommen unverständlich. Die einen finden die Erklärung hierfür in einer Umfangsverminderung der Drüsenbläschen des Organs (*Ogata*, *Kawakita*, *Oka* und *Kagoshima*⁶⁵), andere dagegen behaupten, daß die letztgenannten die Neigung zur Vergrößerung besäßen (*Mc Carrison*⁵⁸, *Segawa*⁸²), wieder andere konnten in ihnen keine Veränderung des Kolloidinhaltes, d. h. eine Vergrößerung desselben entdecken (*Funk* und *Douglas*³⁷). Somit wird der Mechanismus dieser Gewichtsverminderung der Schilddrüsen nicht völlig verständlich, um so mehr, als auch der Kolloidgeuß aus einzelnen Drüsenbläschen samt den Blutergüssen in diesen von manchen Forschern nicht

als Ergebnis spezifischer, bei der Avitaminose vor sich gehender Veränderungen, sondern als Kunstprodukt angesehen wird (*Ogata*, *Kawakita*, *Oka* und *Kagoshima*⁶⁵).

Endlich sind die degenerativen Veränderungen der Drüsen, mit denen sich die erwähnte Tatsache der Atrophie etwa erklären ließe, nach den einen Forschern scharf ausgeprägt (*Funk* und *Douglas*³⁷), anderen zufolge bloß ziemlich deutlich ausgesprochen (*McCarrison*⁵⁸), während wieder andere betonen, daß sie im Gegenteil undeutlich seien und auch in der Norm an den Drüsen der Vergleichstiere beobachtet würden (*Ogata*, *Kawakita*, *Oka* und *Kagoshima*⁶⁵).

Demnach sehen wir, daß die morphologischen Ergebnisse keine völlig klaren sind, geschweige denn, daß es möglich wäre, aus ihnen irgendwelche bestimmten Schlüsse über ihre funktionelle Bedeutung zu ziehen.

Wenn man sich endlich auf den Standpunkt einer durch Mangel des Faktors B im Organismus hervorgerufenen Atrophie dieses Organs, stellt und damit das Sinken des Gaswechsels resp. die Verringerung der oxydierenden Fähigkeit der Zellen des Organismus (eine Tatsache, der von *E. Abderhalden* u. a. mit vollem Recht große Bedeutung beigemessen wird) erklären will, wie das *Verzár* und *Vásárhelyi*⁹², *Arvay*¹⁰ und *Zih*⁹⁷ tun, so bleiben die Ergebnisse der Versuche mit Schilddrüsenzusatz zu dem des Vitamins B entbehrenden Futter, wo im Vergleich zur reinen Avitaminose B beschleunigte Gewichtsabnahme und Tod der Tiere erfolgt (*K. Funk*³⁶, *Ogata*⁶², *Glanzmann*⁴¹ und *Scheer*⁷⁸), vollkommen unverständlich.

Diese Unklarheiten haben uns nun bewogen, unsere Vorstellungen in dieser Richtung zu klären und zu vervollständigen und eine histologische Untersuchung der Schilddrüsen von Tauben und Ratten bei B-Avitaminose vorzunehmen.

Eigene Beobachtungen.

A. Versuchsmaterial und Technik.

Als Versuchstiere benutzten wir gewöhnliche graublaue Tauben und weiße Ratten. Die geschlechtsreifen Tauben wurden behufs Erzielung der B-Avitaminoseerscheinungen auf ausschließliche Ernährung mit poliertem Reis gesetzt, der ihnen in unbegrenzter Menge verabfolgt wurde, und dann zu verschiedenen Zeiten getötet, die mitunter bis hart an das Auftreten von Opisthotonus reichten, der sich im allgemeinen in der Regel am 30. Tage bei einem Gewichtsverlust von 35–36% einstellte. Bei mehreren Versuchen töteten wir nebenher auch einen Kontrollvogel.

Die weißen Ratten verschiedenen Alters waren stets von gleichem Wurf und Geschlecht (Männchen) wie die Kontrolltiere, deren eins jedem Versuchstier zugehörte und gleichzeitig mit diesem getötet wurde.

Auf diese Weise schränkten wir einerseits nach Möglichkeit die Abhängigkeit von den individuellen Schwankungen in den Schilddrüsen ein und verglichen andererseits stets Drüsen von Ratten gleichen Alters.

Letzteres bildet eine wesentliche *Conditio sine qua non*, da aus den Untersuchungen vieler Forscher, (z. B. *Peremeschko*⁶⁸, *Schmid*⁸⁰, *Anderson*⁹, *Büchner*²⁰ u. a.) bekannt ist, daß die Schilddrüsen abhängig von Alter und Entwicklung des Organismus eine ganze Reihe beträchtlicher Veränderungen erleiden.

Die Versuchsratten erhielten B-faktorfreie Nahrung in nachstehender Zusammensetzung: Brei aus 30 g autoklaviertem Fleischpulver, 50 g polierten Reis, 30 g filtrierten Schmalz, 2 g Mendel-Osborne-Salzgemisch und 2 g Kochsalz.

In Anbetracht dessen, daß die Ratten ein Objekt darstellten, in dem sich die Avitaminose B offenbar aus dem Grunde, daß ihr Organismus des Vitamins B verhältnismäßig wenig bedarf (*Emmet* und *Peakok*²⁹), außerordentlich langsam entwickelt, fügten wir, um zu verhüten, daß zu diesem Zustande sich auch noch Folgeerscheinungen vom Mangel des in unserem Stammfutter nicht enthaltenen Faktors A gesellten, zur Nahrung 2 g Lebertran pro Tag und Ratte hinzu — eine Menge, die die Entwicklung von Avitaminose A vollauf zu verhindern imstande ist (*Mc Collum*, *N. Simmonds*, *E. Backer*⁵⁹ und *A. Holmes*⁴⁴).

Die Versuchsratten wurden ebenfalls nach verschiedenen Zeitabschnitten getötet, um den Ablauf der Veränderungen in den Schilddrüsen in zeitliche Stufen zu zerlegen.

Insgesamt verfügten wir über 25 Versuchs- und 20 Normaltauben sowie über 25 Avitaminoseratten nebst der gleichen Anzahl von Vergleichstieren.

Die Schilddrüsen wurden in Zenker-Formol mit einem Zusatz von Essigsäure nach *Mislawsky*, ebenso nach *Champy* fixiert und nach dem gewöhnlichen Verfahren in Paraffin eingebettet*.

Die 4–5 μ dicken Schnitte werden nach *Mallory* in der *Heidenhainschen* Modifikation gefärbt (Azanfärbung), ebenso mit Carmalaun + *Mallory*, Kongorot + Hämatein *Ehrlich-Man* und Hämatoxylin *Heidenhain* + *Mallory*.

B. Versuche mit Tauben.

Da die meisten morphologischen Untersuchungen des Zustandes der endokrinen Drüsen bei Avitaminose B in der Hauptsache an Vögeln ausgeführt worden sind, an denen auch die Tatsache der Schilddrüsenatrophie bei dieser Erkrankung zuerst festgestellt wurde, so wollen auch wir zunächst auf die Veränderungen der in Rede stehenden Organe, wie sie bei den Tauben unter dem Einfluß vom Mangel des Faktors B in der Nahrung sich einstellten, eingehen.

Bevor wir jedoch zur Schilderung der in den Schilddrüsen der Versuchstauben erfolgenden Veränderungen schreiten, sei es uns gestattet, dem eine, wenn auch nur kurz gehaltene Beschreibung des Baues der normalen Drüsen dieser Vögel zur Winter- und Sommerzeit vor auszuschicken. Es erscheint uns das wesentlich notwendig, weil die Tauben, an periodisch wiederkehrende Brunstzeiten gebunden, was sich in unserem kontinentalen Klima besonders scharf ausgeprägt zeigt**, ebendaher auch zweifellos den verschiedenen Jahreszeiten entsprechende Schwankungen im Stoffwechsel aufweisen, die nicht umhin können, die inkretorische Arbeit der uns angehenden und mit dem Metabolismus des Gesamtorganismus unbedingt fest verknüpften Organe zu beeinflussen.

Und wirklich finden wir in den Arbeiten von *Hart*⁴² und *Arder*⁷, *Cramer*²⁴, *Cramer* und *Mc. Call*²⁵ die Bestätigung dessen, daß die Schilddrüsen sich einerseits nicht gleichgültig gegenüber dem Stand der Außentemperatur verhalten, anderer-

* Wir bemerken hier, daß wir, da uns auf Grund einer ganzen Reihe der oben erwähnten Arbeiten die Tatsache der Gewichtsverminderung des Organs bei Avitaminose B gesichert erscheint, die Drüsen nicht gewogen haben, da wir das geringste Trauma derselben beim Präparieren vermeiden wollten.

** Mittlere Januartemperatur in Kasan — 13,9°, Julitemperatur + 20,1°.

seits sprechen die Untersuchungen von *Cecca*²¹, *Tescione*⁸⁸, *Martini*⁵⁶, *Okuneff*⁶⁶, *Korentschewsky*⁴⁷, *Tandler* und *Gross*⁸⁷, *Woronytsch*⁹⁶, *Freund*³³, *Borzystowsky*¹⁸, *Davis*²⁴ und *Riddle* und *Fisher*⁷⁴ dafür, daß sie auf die verschiedenen Veränderungen in der funktionellen Tätigkeit der Geschlechtsdrüsen (z. B. bei Kastration, Trächtigkeit, Menstruation, Saisondimorphismus usw.) empfindlich reagieren.

Dieser Umstand muß das morphologische Bild der Schilddrüsen bei Taubenberiberi je nach der Jahreszeit in gewissem Grade beeinflussen, außerdem werden wir, über eine Norm als Merkmal für unsere weiteren Urteile verfügend, jeden Abschnitt und jede Einzelheit im Verlaufe der in den sekretorischen Prozessen vor sich gehenden Veränderungen, die die unserer Erörterung unterliegende

Drüse bei der genannten Erkrankung erleidet, klarer und schärfer hervorheben können.

Die normalen Winterdrüsen der Tauben haben meist Follikel von sehr geringen Ausmaßen.

Ein großer Teil der Drüsenbläschen hält etwa 20—30 μ im Durchmesser. Inmitten ihrer liegen noch kleinere Follikel (16—20 μ im Durchmesser), und nur stellenweise, besonders an der Peripherie der Drüse finden wir größere Follikel, die bis zu 80—100 μ gehen, doch sind diese ziemlich selten. Die meisten Drüsenbläschen sind mit einem niedrigen zylindrischen oder kubischen Epithel ausgekleidet, hochzylindrisches Epithel finden wir äußerst selten und in der Regel nur in den Follikeln geringen Umfanges. Bei Gelegenheit sei bemerkt, daß in den großen Bläschen gewöhnlich eine Neigung zur Abplattung der die letzteren auskleidenden Zellen wahrzunehmen ist, und daß in den größten von ihnen diese Zellen derart stark abgeflacht sind, daß

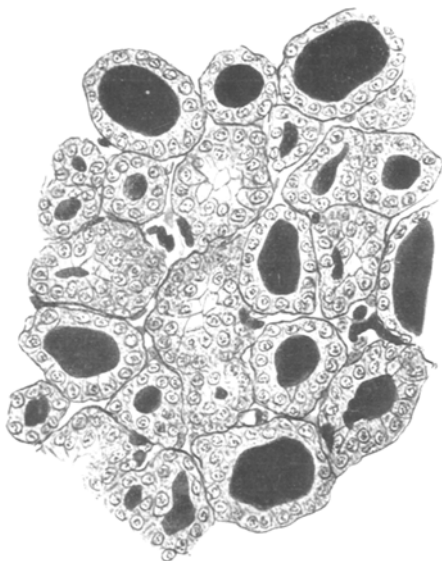


Abb. 1. Schilddrüse einer männlichen Taube im Winter. Fixierung Zenker-Formol + Essigsäure (Z.F.E.). Azanfärbung. Zeiss, Homog. Imm. $\frac{1}{12}$. Komp.-Ok. 4.

sie im Aussehen an das Endothel der Gefäße erinnern. Wir betonen jedoch nochmals, daß in den Winterdrüsen der Tauben solche Follikel mit stark abgeplattetem Epithel nur äußerst selten angetroffen werden.

Die Kerne haben in vielen der stark abgeflachten Zellen ein mehr kompaktes Aussehen und nehmen mitunter eine unregelmäßige vieleckige Gestalt an, wobei das Protoplasma einzelner derartiger Zellen bei der Färbung einen tieferen Farbton erhält.

Die interfollikulären Inseln in den Schilddrüsen sind gut entwickelt und in Gestalt verhältnismäßig kleiner Zellgruppen zwischen den einzelnen Drüsenbläschen gelegen. Stellenweise erfolgt in ihnen Bildung neuer Follikel entweder so, daß sich in ihrem Protoplasma Kolloidsubstanztröpfchen bilden (metaplastisches Kolloid nach *Wails*⁹⁴ Klassifikation), oder durch kolloide Entartung eines Teiles der Zellen nebst nachfolgendem Zerfall und Verwandlung derselben in Kolloid (Metanuclearkolloid nach *Wail*), wobei die übrigen, diese entartenden Teile umgebenden Interfollikularzellen die Wand des neuen

Bläschens bilden. Jedoch dieser Prozeß der Ausgestaltung neuer Follikel geht nur in vereinzelten Drüsenbezirken vor sich und ist im Winter sehr schwach ausgeprägt.

Äußerst selten auch finden wir Abstoßung der Wandepithelzellen in das in den Bläschen befindliche Kolloid mit drauffolgender Schmelzung und Auflösung der Zellen in letzterem.

Endlich wollen wir noch vereinzelte Bilder von Verschmelzungen einzelner Drüsenbläschen und weiterhin erfolgreicher Bildung eines einzigen großen Follikels hervorheben. Es kommt das zustande durch Abplattung der aneinanderstoßenden Wandepithelzellen benachbarter Follikel und nachfolgende Kolloidentartung und Schmelzung derselben.

Diese Erscheinung haben wir vorzugsweise in der Peripherie der Drüse und hauptsächlich in den Follikeln großen Umfanges beobachtet (ob schon eine Verschmelzung manchmal auch bei verhältnismäßig kleinen Follikeln vorkam).

Im großen und ganzen können wir sagen, daß die Winterdrüse der Taube meist aus verhältnismäßig kleinen Follikeln von geringem Durchmesser mit gut entwickeltem Epithel gebaut ist; große Follikel sind spärlich vertreten und befinden sich vornehmlich an der Peripherie.

Die interfollikulären Gebilde treten gut hervor.* Verschmelzungen von Follikeln und Ausstoßung ihrer Wandzellen sind äußerst selten.

Im Sommer weisen die Taubenschilddrüsen einen ziemlich starken Unterschied gegenüber dem eben beschriebenen Bilde auf. In den Drüsen dieser Jahreszeit be-

sitzen die meisten Follikel größere Ausmaße. Die Hauptmasse der Drüsenbläschen ergibt einen Durchmesser von 30—40 μ , und unter diesen Follikeln liegen ziemlich häufig noch größere Bläschen zumal an der Peripherie, wo sie mitunter sehr große Ausmaße erreichen — 100—200 μ . Das Epithel der meisten Follikel ist kubisch, sehr selten niedrig-zyklindrisch. Da viele Follikel in ihren Ausmaßen bedeutend gewachsen sind, so stellen die auskleidenden Zellen nicht selten alle Stadien der Abplattung bis zu den überaus stark nach Art des Gefäßendothels abgeflachten Gebilden dar. Die interfollikulären Inseln scheinen bedeutend schwächer entwickelt als in den Winterdrüsen, und in vielen von ihnen geht Follikelneubildung entweder durch Bildung metanuclearen Kolloids oder durch Ausscheidung metaplasmatischen Kolloids, manchmal auch auf beiderlei Weise zugleich vor sich. Infolgedessen finden wir unter den großen und mittleren Drüsenbläschen auch viele Follikel mit einem Durchmesser von etwa 12—16 μ . Im Zusammenhang mit der Größenzunahme einer Reihe von Drüsenbläschen im Organ während der Sommerzeit sehen wir häufiger Verschmelzungen benachbarter Follikel, die in der von uns bezeichneten Weise erfolgen, ebenso wie auch die Aus-

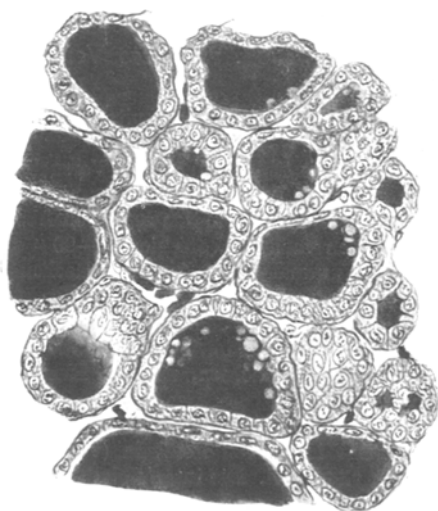


Abb. 2. Schilddrüse einer männlichen Taube im Sommer. Fixierung Z.F.E. Azanfärbung. Zeiss, Homog. Imm. $\frac{1}{12}$. Komp.-Ok 4.

stoßung von Wandepithelien in das die Lichtung der Follikel erfüllende Kolloid bedeutend stärker ausgeprägt ist.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die Taubenschilddrüsen während des Sommers eine Neigung zur Größenzunahme der Follikel und zu verstärkter Neubildung solcher in den interfollikulären Inseln aufweisen, und daß die Erscheinungen von Verschmelzung benachbarter Drüsenbläschen und Ausstoßung des Epithels in die Lichtungen derselben im Vergleich mit den Winterdrüsen erheblich stärker ausgeprägt sind.

Nachdem wir so mit unserer Erörterung über den Bau der Schilddrüsen normaler Tauben zur Winter- und Sommerzeit zum Abschluß gekommen, sei es uns nunmehr gestattet, zur Darlegung der morphologischen Umwandlungen zu schreiten, die sie im Verlauf der Avitaminose B erleiden, und wir wollen zunächst bei den Versuchen der Sommerperiode verweilen, wo diese Veränderungen am stärksten ausgeprägt sind.

Versuch 3. 10. Tag der Avitaminose. Taube, männlich, wiegt 314 g. Getötet 10. V. Anfangsgewicht 318 g.

In den Schilddrüsen dieses Versuches haben wir als Unterschied von den Normalorganen der Tauben in der angegebenen Jahreszeit zu verzeichnen, daß im Drüsenparenchym in den zentralen Abschnitten eine bedeutende Menge großer Follikel sich vorfindet, die hier 60—80 μ erreichen, während in den gleichen Abschnitten normaler Drüsen sich Bläschen mit derartigen Ausmaßen gewöhnlich nicht oft antreffen lassen.

Vermehrt haben sich auch die großen Follikel an der Peripherie des Organs von 100—110 μ ; die übrigen drüsenbildenden Bläschen sind gleichfalls im Durchmesser etwas gewachsen, und die Hauptmasse der Drüse besteht aus Follikeln von 40—45 μ .

Das Epithel der meisten Follikel ist kubisch, mitunter niedrig-zyllindrisch, sehr selten in einigen Follikeln (vorwiegend solchen, die geringe Ausmaße besitzen) zylindrisch. Die interfollikulären Inseln tragen das für die Sommerperiode gewohnte Aussehen. Das einzige, was sich über sie sagen läßt, ist die etwas verstärkte Neubildung von Bläschen, die in ihnen durch Erzeugung von metaplasmatischem und metanuclearem Kolloid seitens ihrer Zellen vor sich geht. Im übrigen unterscheidet sich die Drüse nicht von der Norm.

Versuch 8. 20. Tag der Avitaminose. Taube, Männchen, wiegt 261 g, getötet 25. V. Ursprüngliches Gewicht 345 g.

Entsprechend der längeren Dauer der Avitaminose haben wir auch ein bereits stärker ausgeprägtes Bild der Veränderungen im Organ vor uns.

Die meisten Follikel sind im Umfang beträchtlich gewachsen (50—55 μ), besonders stark an der Peripherie (100—120 μ). Inmitten der vergrößerten Drüsenbläschen liegt eine Menge kleinerer bisweilen von sehr geringem Ausmaß (12—30 μ).

Das Epithel der meisten Follikel des Organs ist kubisch.

In einer ganzen Reihe vergrößerter Bläschen zeigt es sämtliche Abplattungsstadien bis hin zu Zellen, die im Aussehen an das Gefäßendothel erinnern.

In den meisten Interfollikularinseln geht eine starke Neubildung von Drüsenbläschen vor sich. In der Drüse treffen wir Bilder von Verschmelzung einzelner Follikel an, und oftmals läßt sich Kolloiderguß aus diesen in die Lymphräume feststellen entweder infolge von Abplattung ihrer Wandzellen oder infolge von Kolloidentartung derselben mit schließlichem Untergang. Diese Erscheinung ist besonders gut in den großen Follikeln an der Peripherie des Organs ausgeprägt. Zuweilen beobachteten wir Austritt von Erythrocyten aus den danebenliegenden

Capillaren in ein solches geborstenes Bläschen oder in das in dasselbe ergossene Kolloid. Die Ausstoßung von Wandepithelien in das die Follikellichtung erfüllende Kolloid und nachfolgende kolloide Entartung und Schmelzung sind gleichfalls etwas stärker als in der Norm ausgeprägt.

Versuch 10. 30. Tag der Avitaminose. Taube von 225 g. Getötet unter Opistotonusercheinungen 11. V. Anfangsgewicht 332 g.

Der vorliegende Versuch ist dadurch gekennzeichnet, daß die Drüse von einer Masse großer Follikel mit einem Durchmesser von 50—60 μ im Mittel gebildet wird. Unter diesem Umfang gewachsenen Follikeln liegt eine beträchtliche Zahl sehr kleiner, ersichtlich eben erst gebildeter Drüsenbläschen (ihr Durchmesser = 12—13 μ).

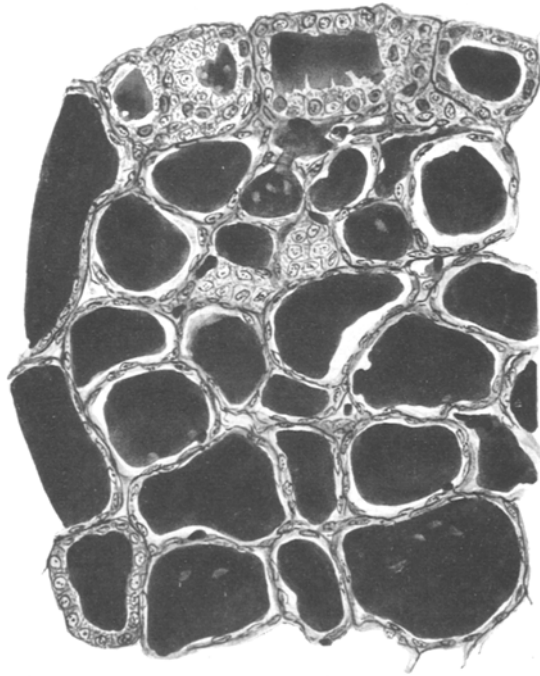


Abb. 3. Schilddrüse der Taube Versuch Nr. 10. 30. Tag der Avitaminose (Sommer). Z.F.E. Azanfärbung. Zeiss, Homog. Imm. $\frac{1}{12}$, Komp.-Ok. 4.

An der Peripherie der Drüse liegen eine Reihe sehr großer Follikel (100 bis 120 μ , sogar 200 μ). Das Epithel der meisten Follikel ist kubisch, in vielen, besonders in den großen stark abgeplattet. Die intrafollikulären Inseln sind sehr schwach entwickelt — in ihnen ist Neubildung von Bläschen im Gange.

Sehr häufig finden wir in der Drüse Bilder von Verschmelzung einzelner Follikel. Wandzerreißen und Kolloidergüsse (vorwiegend in der Peripherie der großen Follikel) kommen im vorliegenden Versuch seltener als im vorhergehenden vor, immerhin aber ist diese Erscheinung deutlich feststellbar.

Versuch 16. 30. Tag der Avitaminose. Taube, wiegt 229 g. Getötet 27. V. unter Erscheinungen von Opistotonus. Anfangsgewicht 353 g.

Dieser Fall unterscheidet sich vom vorhergehenden dadurch, daß die Drüse aus verhältnismäßig kleinen Follikeln (40, selten 50 μ), unter denen sehr viele ganz

kleine ($12-20\ \mu$) liegen, zusammengesetzt erscheint. Sogar in der Peripherie sind die Drüsenbläschen geringer als in einer Normaldrüse dieser Jahreszeit. Ihr Durchmesser erreicht $70-80$, selten $100\ \mu$, ihr Epithel ist meist kubisch, in vielen, sogar den relativ kleinen, ist es stark abgeplattet.

Interfollikuläre Inseln fehlen fast ganz. Wo sie sich erhalten haben, ist in ihnen Bläschenneubildung im Gange; an der Peripherie vereinzelt Durchbrüche von Follikeln mit Kolloiderguß; auch die Verschmelzung einzelner Follikel miteinander ist keine scharf ausgesprochene.

Winterversuch. Versuch 17. Taube wiegt 234 g. Getötet 10. I. am 30. Fütterungstage unter Opistotonusercheinungen. Anfangsgewicht 347 g.

In dieser Drüse haben die Follikel einen Durchmesser von $30-40\ \mu$, zwischen ihnen eine Menge noch kleinerer von $12-16-20\ \mu$; vereinzelt größere ($70-80\ \mu$),

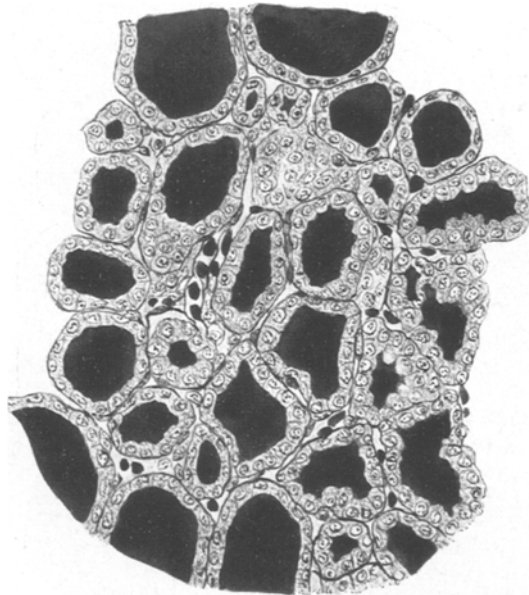


Abb. 4. Taubenschilddrüse Versuch Nr. 17. 30. Tag der Avitaminose (Winter). Z.F.E. Azanfärbung. Zeiss, Homog. Imm. $\frac{1}{12}$. Komp.-Ok. 4.

die an der Peripherie $80-100\ \mu$, selten mehr erreichen. Das Drüsenepithel ist meist kubisch, sehr selten in den Follikeln geringen Umfanges zylindrisch. In den großen Follikeln zeigt es alle Stadien der Abplattung. Die interfollikulären Inseln sind schwach entwickelt, in vielen ist Neubildung von Bläschen im Gange. Stellenweise kommen Verschmelzungen einzelner Follikel vor, jedoch verhältnismäßig selten. Keine Kolloidergüsse. Abstoßung des Wandepithels spärlich.

C. Versuche an Ratten.

Diese Versuchsreihe haben wir in zwei Abschnitte zu zerlegen: 1. Versuche mit Rattenjungen, im Alter von $1\frac{1}{2}$ Monaten (sobald sie sich gewöhnt hatten, selbständig zu fressen, und von der Mutter verlassen wurden) auf B-faktorfreie Nahrung gesetzt, und 2. Versuche, in denen erwachsene Ratten dem gleichen Verfahren unterzogen wurden — im Alter von 1 Jahr nach eingetretener Geschlechts-

reife. Die Versuche an jungen Ratten boten, abgesehen vom unmittelbaren Einfluß der Avitaminose B auf die inkretorische Arbeit der Schilddrüsen, insofern noch ein besonderes Interesse dar, als sich bei ihnen bis zu einem gewissen Grade auch der Einfluß des B-Vitamins auf den Entwicklungsgang dieses Organs erkennen ließ. Auf einige dieser Versuche gehen wir näher ein.

Vergleichstier Nr. 3. Getötet 28. IV. im Alter von $2\frac{1}{2}$ Monaten. Männchen, Gewicht 102 g.

Die Drüse liefert das für ein junges Tier typische Bild. Ihre Follikel sind klein, mit kubischem oder niedrig-zylindrischem Epithel ausgekleidet, und bloß in der Peripherie des Organs liegen einige größere Drüsenbläschen.

Die Interfollikulargebilde sind gut entwickelt und zeigen normalen, nicht sehr ausgeprägten Verlauf der Follikelneubildung. Die Ausstoßung des Wandepithels in die Drüsenbläschen ist sehr spärlich. Verschmelzungen einzelner Follikel kommen hier und da vor.

Versuch 3. Alter $2\frac{1}{2}$ Monate. Männchen. Auf Diät gesetzt 28. III (Gewicht 40 g). Getötet 28. IV. (Gewicht 87 g). Versuchsdauer 1 Monat.

Im Gegensatz zum Vergleichstier haben hier eine Reihe Drüsenbläschen im Zentrum sowohl als auch an der Peripherie in den Ausmaßen etwas zugenommen. Das Epithel unterscheidet sich nicht. Im Follikelwandepithel treten öfters Tröpfchen von metaplasmatischem Kolloid auf. In den interfollikularen Inseln ist der Neubildungsprozeß von Drüsenbläschen gegen die Norm etwas verstärkt.

Vergleichstier Nr. 21. Männchen. Alter 3 Monate, Getötet 12. V. Gewicht 143 g. Die Drüse dieses Tieres arbeitet, verglichen mit Nr. 3, etwas stärker als diese. Wir treffen in ihr eine Reihe größerer Follikel, und in den Interfollikularinseln geht die Neubildung von Drüsenbläschen intensiver vor sich. Das Epithel verhält sich wie oben, nur treten reichlicher Metaplasmakolloidtröpfchen auf.

Versuch 21. Alter 3 Monate. Männchen. Auf Diät gesetzt 28. III. (Gewicht 39 g); getötet 21. V. (Gewicht 76 g). Versuchsdauer $1\frac{1}{2}$ Monate.

Das Drüsenbild aus diesem Versuche unterscheidet sich stark von der entsprechenden Kontrolle. Die meisten Follikel haben eine Vergrößerung ihres Durchmessers erfahren, die interfollikularen Bildungen aber erscheinen in ihren Ausmaßen kleiner geworden, da in ihnen starke Neubildung von Drüsenbläschen im Gange ist. Das Follikelepithel ist kubisch und zylindrisch, ziemlich häufig hoch-zylindrisch. Die Zellen ragen zum Teil kuppelartig ins Lumen der Bläschen vor.

In einer Reihe großer, stellenweise sogar auch in den kleinen Follikeln ist das Epithel stark abgeflacht, obgleich nicht selten große Bläschen mit normalen, sogar zylindrischen Zellen vorkommen. Die Abstoßung des Follikelwandepithels in die Lichtung ist bedeutend stärker als im vorhergehenden Versuch und Kontrolle Nr. 3.

Verschmelzungen benachbarter Follikel sind vermehrt, und zum erstenmal begegnen wir in diesem Versuche, hauptsächlich an der Peripherie des Organs, Kolloidergüssen aus den Bläschen in die Lymphspalten infolge von kolloider Entartung oder Abplattung ihrer Wandzellen mit darauf erfolgtem Wanddurchbruch an dieser Stelle. Aus benachbarten Capillaren sind zuweilen Erythrocyten in die Lichtung der Follikel, zuweilen auch in das ergossene Kolloid ausgetreten.

Vergleichstier Nr. 20. Männchen im Alter von 4 Monaten. Gewicht 28. III. 42 g. Getötet 10. VI. Gewicht 155 g.

Die Schilddrüse steht im Stadium deutlich ausgeprägter Tätigkeit. Ihre Follikel sind gegenüber denen vom Vergleichstier Nr. 21 etwas größer und erreichen besonders große Ausmaße an der Peripherie des Organs. Das Epithel ist häufiger zylindrisch; bedeutend häufiger wird Verschmelzung benachbarter Zellen miteinander beobachtet. Abstoßung von Wandepithelien in die Follikel ist deutlich. In den interfollikularen Inseln etwas verstärkte Bildung neuer Bläschen.

Versuch 20. Männchen, 4 Monate alt. Dauer der Avitaminose $2\frac{1}{2}$ Monate. Auf Diät gesetzt 28. III. 44 g. Getötet 10. VI. Gewicht 95 g.

Hier besteht sehr starke Kolloidbildung. Die Follikel an der Peripherie erreichen beträchtliche Ausmaße, und die Zahl der vergrößerten Bläschen scheint im Vergleich mit der Kontrolle zugenommen zu haben. In vielen der vergrößerten Follikel ist das Epithel erheblich abgeplattet. In den meisten Follikeln jedoch zylindrisch, bisweilen kubisch. In einer Reihe von Bläschen kuppelartiges Hineinragen von Epithelien wie im Versuch 21.

Im Drüsenepithel sehr häufig metaplasmathe Kolloidtropfen. Häufiger als beim Vergleichstier begegnen wir Verschmelzungen benachbarter Follikel, ebenso ist die Epitheldesquamation stärker. Auch die Neubildung in den Interfollikularinseln verläuft stärker. Geplatzte Follikel und Kolloidergüsse in die Lymphspalten mit gelegentlichen Blutergüssen sind zahlreicher; sie liegen zum Teil auch schon in den zentralen Bezirken des Organs.

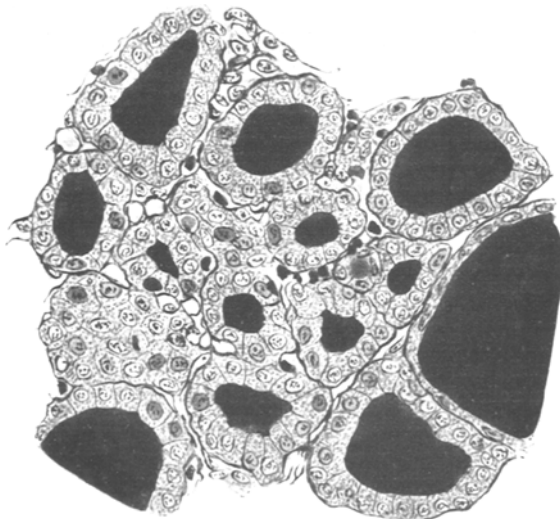


Abb. 5. Kontrolldrüse Nr. 20. Männliche junge Ratte, 4 Monate alt. Z.F.E. Azanfärbung. Zeiss, Homog. Imm. $\frac{1}{12}$. Komp.-Ok. 4.

Vergleichstier Nr. 22. Männchen, 6 Monate alt. Getötet 11. VIII. Gewicht 25 g. Gewicht 28. III. 40 g. Die Drüse befindet sich im Stadium überaus gut ausgeprägter Tätigkeit. Sonst im wesentlichen wie Tier Nr. 20.

Versuch 22. Avitaminosedauer $4\frac{1}{2}$ Monate. Männchen, 6 Monate alt. Beginn des Versuches 23. III. Gewicht 40 g. Ende 11. VIII. Gewicht 144 g.

Die meisten Follikel stark vergrößert, mit Abplattung des Epithels in den größten. In den meisten Drüsenbläschen jedoch sind die Zellen niedrig-zylindrisch oder kubisch, selten zylindrisch und noch seltener hochzylindrisch. In den Interfollikularinseln verstärkte Bildung neuer Follikel.

Sehr häufig sind in der Drüse Verschmelzungsbilder benachbarter Drüsenbläschen. Verstärkt ist die Abstoßung von Wandepithelien in die Lichtungen. An verschiedenen Stellen der Drüse sind Kolloidergüsse von Follikeln mannigfacher Größe in die Lymphspalten und stellenweise Blutungen in die Bläschen. Stellenweise, besonders an der Peripherie des Organs, haben wir ganze Bezirke,

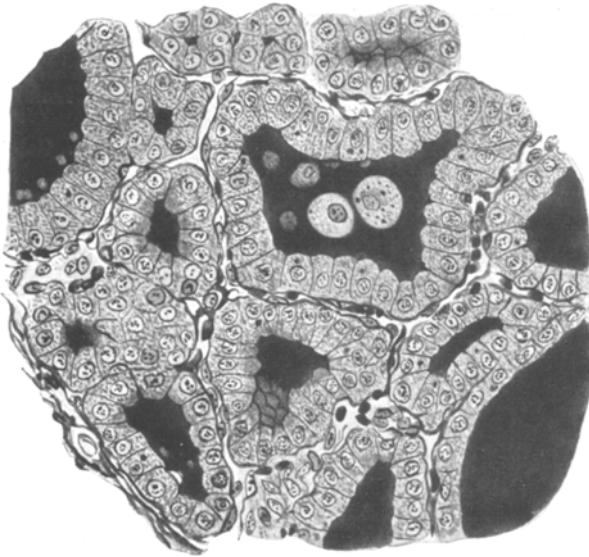


Abb. 6. Versuchsdrüse Nr. 20. Männliche junge Ratte, 4 Monate alt. Avitaminose $2\frac{1}{2}$ Monate. Die Drüse ist beträchtlich mehr entwickelt und funktioniert stärker als bei Vergleichstier Nr. 20.

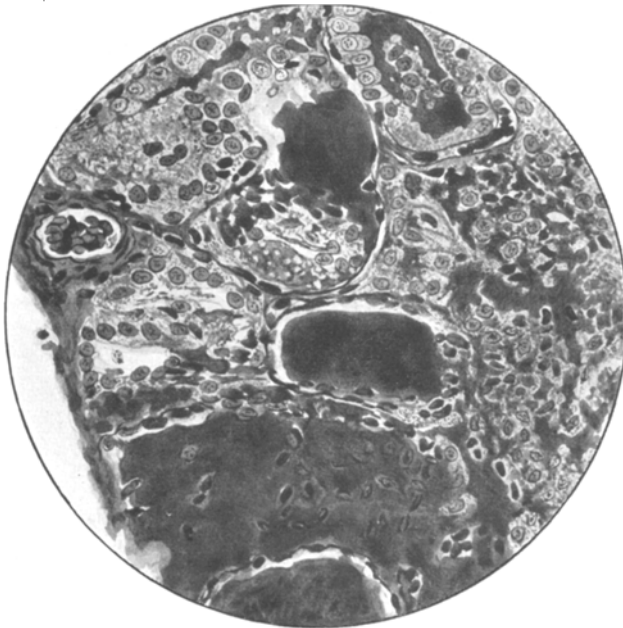


Abb. 7. Versuch Nr. 26. Männliche junge Ratte, $6\frac{1}{2}$ Monate alt. Avitaminose 5 Monate. An der Peripherie der Drüse ein Herd sich verschmelzender und berstender Follikel. In dem sich aus ihnen ergießenden Kolloid liegen Epithelien in verschiedenen Stadien kolloider Entartung und Schmelzung sowie Erythrocyten aus den benachbarten Capillaren. Z.F.E. Azanfärbung. Zeiss, Homog. Imm. $\frac{1}{12}$. Komp.-Ok. 4.

freilich noch nicht sehr große, in denen Gruppen von Follikeln mit abgeflachten Wänden verschmelzen und bersten. Das aus ihnen sich ergießende Kolloid schiebt sogar die benachbarten Bläschen auseinander. In diesem Kolloid schwimmen zugrundegehende kolloid-entartende Epithelzellen, die aus im Zerfall begriffenen Follikeln stammen.

Vergleichstier Nr. 26. Männchen im Alter von $6\frac{1}{2}$ Monaten. Getötet 26. VIII. Gewicht 267 g. Gewicht 28. III. 43 g.

Die Drüse dieses Tieres weist im Bau keinen Unterschied von Vergleichstier Nr. 22 auf.

Versuch 26. Avitaminose 5 Monate, Männliche junge Ratte, $6\frac{1}{2}$ Monate alt. Getötet 25. VIII. bei einem Gewicht von 144 g unter Erscheinungen starker Schwäche, Zittern und bei außerordentlich schlechtem Appetit. Gewicht 28. III. 44 g.

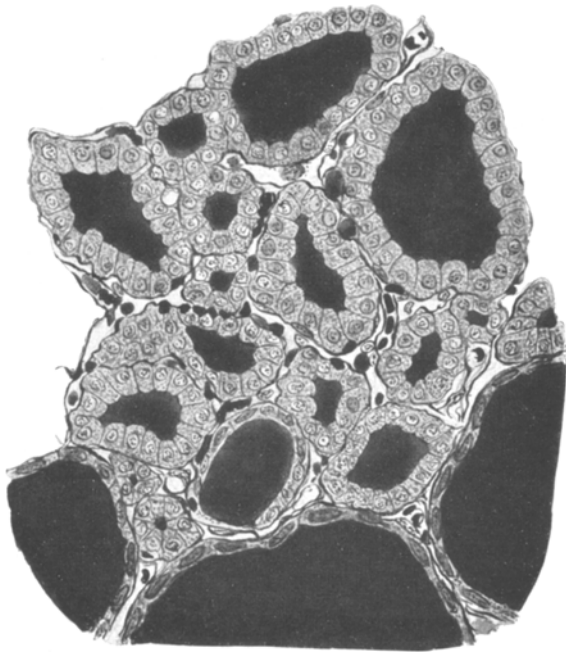


Abb. 8. Versuch Nr. 26. Ein anderer Bezirk der Drüse. Stark in den Ausmaßen gewachsene Bläschen mit abgeflachter Wand, während die übrigen Follikel den Anblick vollständig erhalten gebliebener sekretorischer Tätigkeit darbieten. Z.F.E. Azanfärbung, Zeiss, Homog. Imm. $\frac{1}{12}$, Komp.-Ok. 4.

Die Schilddrüse dieses Versuches bietet ein sehr lehrreiches Bild: Eine ganze Reihe gruppenweise daliegender Drüsenbläschen hat an Größe zugenommen, ist vom Kolloid gleichsam gebläht; ihr Epithel ist sehr stark abgeplattet. In solchen Bezirken fehlen die Interfollikularinseln anscheinend völlig. Die Drüsenbläschen zeigen eine große Neigung zu Verschmelzungen und Durchbrüchen infolge von Abplattung und Kolloiddegeneration ihrer Wände mit darauffolgendem Kolloiderguß in die Lymphräume und stellenweisen Blutergüssen in die Bläschen und das ergossene Kolloid.

Ferner finden sich ganze Bezirke von mitunter (besonders in der Peripherie) beträchtlichen Ausmaßen, in denen zahlreiche Follikel ihr Kolloid ergießen.

Einige von ihnen lassen infolge Abplattung und kolloider Einschmelzung ihrer Zellen nur noch Andeutungen einer Wand — so sehr ist sie abgeflacht — erkennen. Dieses mit Erythrocyten untermischte Kolloid drängt die in der Nachbarschaft eines solchen Herdes gelegenen Follikel auseinander.

So geht ein Teil der Drüse, indem er sich in Kolloid umwandelt, zugrunde. Derartige Bezirke nehmen einen beträchtlichen Raum ein.

An anderen Stellen haben die Follikel geringe Ausmaße und ein schön kubisches und zylindrisches Epithel, das nicht selten mit seinen Kuppen ins Innere der Bläschenlichtung kuppelartig hervorragt. In diesem Epithel liegen reichlich

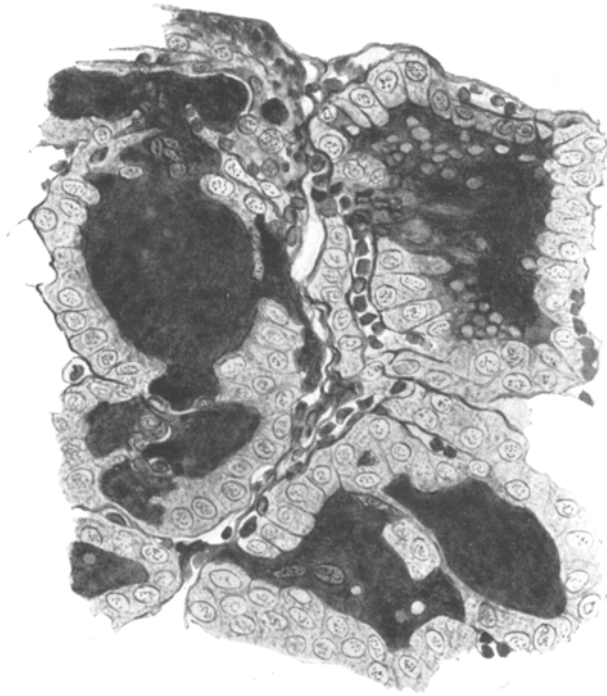


Abb. 9. Versuch Nr. 2. Männliche Ratte im Alter von 1 Jahr 2 Mon. Avitaminose 2 Monate. Follikeldurchbrüche im zentralen Teil des Organs infolge von Kolloidentartung und Abflachung eines Teiles ihrer Wandzellen mit nachfolgendem Kolloiderguß in die Lymphräume und stellenweisem Austritt von Erythrocyten aus den benachbarten Capillaren in die Höhle des Bläschens. Z.F.E. Azanfärbung. Zeiss, Apochr. 2 mm. Ap. 1—80. Komp.-Ok. 6.

metaplasmatistische Kolloidtropfen. An diesen Stellen ist in den interfollikularen Inseln eine ziemlich starke Follikelneubildung im Gange. Ferner bemerkt man hier sogar in den kleinen Bläschen eine Tendenz zum Kolloiderguß in die Lymphspalten hauptsächlich infolge von Kolloidentartung (nicht infolge von Abflachung) einiger Wandzellen mit nachfolgendem Untergang und Durchbruch der Follikelwand an der betreffenden Stelle.

Nunmehr fügen wir noch 2 Versuche mit erwachsenen geschlechtsreifen Ratten an.

Vergleichstier Nr. 2. Alter 1 Jahr 2 Monate. Gewicht 252 g. Männchen. Getötet 7. V. Gewicht 7. III. 238 g.

Die Drüse dieses Vergleichstieres unterscheidet sich kaum von Nr. 22.

Versuch 2. Vitaminose 2 Monate. Männchen, 1 Jahr 2 Monate alt. Beginn 7. III., Gewicht 242 g. Ende 7. V., Gewicht 220 g.

Die Drüse dieses Tieres zeichnet sich durch außerordentlich starke Kolloid-erzeugung aus. Ihre Follikel haben die verschiedenartigsten Ausmaße und sind mit zylindrischem und hochzylindrischem Epithel bekleidet, das in den meisten Drüsenbläschen mit den Kuppeln in ihre Lichtungen kuppelartig hineinragt. Zahlreiche Zellen desselben weisen sehr viele, an Größe überaus mannigfaltige, mitunter äußerst große metaplasmatistische Kolloidtropfen auf. Follikel mit abgeplattetem Wandepithel sind sehr wenig vorhanden, und stellenweise ist dieses sogar in

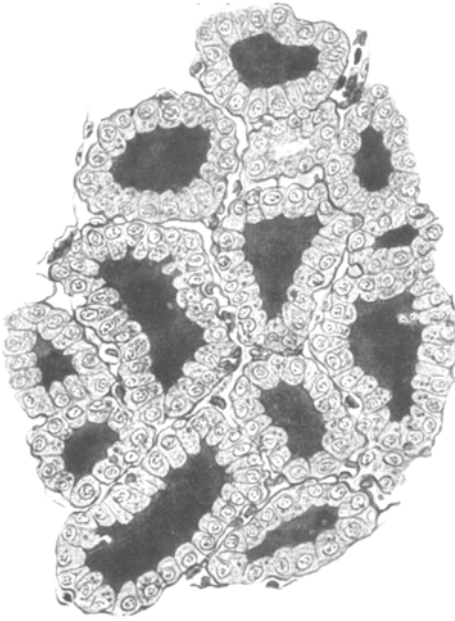


Abb. 10. Versuch Nr. 2. Typus der meisten Schilddrüsenbläschen dieses Versuches mit gut entwickeltem und stark funktionierendem Epithel. Z.F.E. Azanfärbung. Reichert-Obj. 8a. Ok. 4.

sehr großen Bläschen hochzylindrisch. Überaus häufig stoßen wir auf Bilder von Verschmelzungen benachbarter Follikel. Was aber besonders unsere Aufmerksamkeit fesselt, sind die Bilder von Kolloidergüssen aus einer Reihe Drüsenbläschen infolge von Kolloiddegeneration und Wandruptur. An einigen Stellen der Drüse haben wir vor uns ganze Gruppen sich entleerender Zellen mit einer Masse des aus ihnen in die Lymphspalte ergossenen Kolloids, das sogar die benachbarten noch intakten oder bereits im Beginn der Berstung stehenden Bläschen auseinander gedrängt hat. Stellenweise schwimmen im Kolloid erhebliche Mengen von Epithelzellen in allen Stadien der kolloiden Entartung und Auflösung sowie Erythrocyten aus den benachbarten Capillaren umher.

In den interfollikularen Inseln geht verstärkte Bildung neuer Bläschen vor sich.

Die Abschilferung der Follikelzellen ist nicht sehr stark ausgeprägt.

Vergleichstier Nr. 30. Männchen, 1 Jahr 8 Monate alt. Beginn 18. III. Gewicht 217 g. Ende 30. XI. Gewicht 388 g.

Die Drüse zeigt das typische Bild eines erwachsenen Tieres in vorgeschrittenem Alter.

Die meisten Follikel weisen verhältnismäßig geringe Ausmaße auf, große Bläschen werden nur in der Peripherie angetroffen. Das Epithel des größeren Teiles der Drüsenbläschen ist zylindrisch und hochzylindrisch und behält diesen Typus sogar in den größeren Follikeln in der Peripherie bei, wo Bläschen mit Abplattungsneigung ihrer Wandelemente spärlich vorhanden sind.

Die Interfollikularinseln sind verhältnismäßig schwach entwickelt, und stellenweise geht in ihnen Neubildung von Bläschen vor sich. Follikelverschmelzungen sind vereinzelt. Abstoßung von Wandzellen gering.

Versuch 30. Männchen, Alter 1 Jahr 8 Monate. Beginn 18. III., Gewicht 220 g. Ende 30. XI. Gewicht 218 g.

In diesem Versuch zeigt die Schilddrüse ein sehr eigenartiges Bild: Inmitten der verhältnismäßig kleinen Drüsenbläschen liegen an verschiedenen Stellen Reihen überaus groß gewordener Follikel mit stark abgeflachten Wänden.

Das Epithel der kleinen Bläschen ist kubisch und niedrigzylindrisch und nur in vereinzelten Follikeln zylindrisch.

Interfollikuläre Inseln fehlen fast ganz. Die Epithelabstoßung ist sehr gering. Verschmelzungen von Drüsenbläschen und Kolloidergüsse aus ihnen konnten in der Drüse nicht entdeckt werden.

Allgemeine Übersicht über die Versuche und Erörterung der Befunde.

Das erste, was uns an den Schilddrüsen der jungen Ratten auffällt, ist die gesteigerte Kolloidbildung, Vergrößerung der Drüsenbläschen (resp. Vermehrung des Kolloids in den letzteren), verstärkte Neubildung von Follikeln in den Interfollikularinseln, Auftreten von metaplasmatischen (nach *Wail*⁹⁴) Kolloidtropfen und Umwandlung zahlreicher Epithelien in metanucleares (nach *Wail*⁹⁴) Kolloid (Vers. Nr. 3, 20, 21, 22, 26). Dieser Vorgang tritt besonders gut in den Interfollikularinseln hervor.

Daneben finden wir zu gewissen Zeitpunkten in vielen Follikeln auch eine gewisse Vergrößerung (besonders der Höhe) der Wandzellen im Vergleich zum Vergleichstier (z. B. Vers. Nr. 20, 22). Außer der verstärkten Kolloidproduktion beobachteten wir eine etwas beschleunigte Neubildung von Follikeln im Vergleich zur Norm. Die Größenzunahme der Drüsenbläschen, die Neubildung von Follikeln in den Interfollikularinseln, die Entwicklung des Drüsenepithels (allmähliche Verwandlung der kubischen Zellen in niedrigzylindrische, zylindrische und hochzylindrische) gehen gegenüber dem normalen Verlauf (s. Kontrolle Nr. 3, 21, 20 und 22) bei der Avitaminose in einem beschleunigten Zeitmaß vor sich. Infolgedessen ähnelt das Protokoll einer jungen Versuchsratte hinsichtlich der Entwicklung der Drüse fast stets einem eines erwachsenen Vergleichstieres (Vers. Nr. 3 ähnelt Vergleich Nr. 21, Vers. Nr. 21 Vergleich Nr. 20, Vers. Nr. 20 Vergleich Nr. 22).

Die höheren (besonders die hochzylindrischen) Follikelwandzellen mit vermehrtem Kolloidtropfengehalt werden von allen Untersuchern (*Schmid*⁸⁰, *Andersson*⁹, *Galeotti*³⁹ u. a.) als stark funktionierende betrachtet. Auch zeigen die Ergebnisse der Versuche, in denen die Schilddrüse angestrengter arbeiten mußte, z. B. bei partieller Thyreoidektomie, daß im übriggebliebenen Teil gesteigerte Neubildung von Drüsenbläschen in den Interfollikularinseln, Vergrößerung der Drüsenfollikel, Größenzunahme ihrer Wandelemente und gesteigerte Bildung metaplasmatischen und metanuclearen Kolloids durch die Zellen des Organs erfolgen (*Beresowsky*¹³, *Trautmann*⁸⁹, *Nicholson*⁶¹, *Wegelin*⁹⁵ u. a. und in neuester Zeit am eingehendsten und genauesten *Lasowsky*⁵⁹),

also Erscheinungen, die auch wir in den Drüsen bei Avitaminose B beobachten. Wir stellen somit fest, daß hier zumindest in den Anfangsstadien der Erkrankung gesteigerte Tätigkeit der Drüsen vorliegt (z. B. Vers. Nr. 3, 21 und 20). Dafür spricht auch die von uns bereits erwähnte Beschleunigung in der Entwicklung der Schilddrüsen bei den jungen Ratten.

Neben dem Zustand erhöhter inkretorischer Tätigkeit fanden wir an vereinzelten Stellen der Drüse, vorwiegend an der Peripherie, Zerreißung der Follikelwandlungen nebst Kolloiderguß in die Lymphräume (Vers. 1 und 2). Mitunter traten in solchen Bezirken auch Blutungen auf; in verstärktem Grade ist das der Fall in Vers. Nr. 20. Endlich treffen wir in Drüsen mit verhältnismäßig weit vorgeschrittener Avitaminose (vorwiegend allerdings an der Peripherie der Drüse) ganze Bezirke an, wo Herde von miteinander verschmelzenden und ihren Inhalt entleerenden Follikeln sich befinden, wobei das aus letzteren strömende Kolloid die benachbarten, noch nicht durchbrochenen Bläschen auseinanderdrängt. Im Kolloid liegen Drüsenzellen in verschiedenen Stadien kolloider Entartung und Einschmelzung sowie Erythrocyten aus den benachbarten Capillaren (Vers. Nr. 22, 26). Dieser Berstungsprozeß beginnt verhältnismäßig früh (ungefähr $1\frac{1}{2}$ Monate nach Beginn des Versuchs) und erreicht in allmählicher Steigerung einen Höhepunkt. Wir vermochten das Schicksal solcher geborstenen Bläschen nicht genauer zu verfolgen und festzustellen, ob sie ganz zugrundegehen oder sich weiterhin teilweise regenerieren; aber soweit wir beobachten konnten, ist ihre Wiederherstellung wenig wahrscheinlich, und am ehesten ist anzunehmen, daß an ihre Stelle neue in den Interfollikularinseln gebildete Bläschen treten. Entwicklung von Bindegewebe im Bereich der geborstenen Bläschen haben wir nicht beobachtet. Die übrigen Drüsenfollikel zeigen in der Mehrzahl das Bild reger, stellenweise sogar sehr starker Tätigkeit; sie haben ein zylindrisches, mitunter hochzylindrisches Epithel mit Rändern, die nicht selten kuppelartig in die mit reichem Metaplasma-kolloid-tropfengehalt versehene Follikellichtung hineinragen.

In Anbetracht der Bedeutung, die dieser Erscheinung der Follikelberstung nebst Kolloiderguß in die Lymphräume innerhalb des Rahmens der Schilddrüsenveränderungen bei Avitaminose B zukommt, sei es gestattet, uns bei der Erklärung derselben etwas aufzuhalten.

Allerdings ist der in Rede stehende Vorgang auch in der Norm für vereinzelte Drüsenbläschen von einer Reihe Untersucher (*Biondi*¹⁶, *Langendorff*⁴⁸, *Podack*,⁷¹ *Schmid*⁸⁰, *Bozzi*,¹⁹ *Isenschmid*⁴⁵, *Ogata*, *Kawakita*, *Oka* und *Kagoshima*⁶⁵) hie und da in einzelnen Drüsen festgestellt werden, auch wir selbst haben ihn in den Drüsen von Normratten und -tauben beobachtet. Allein wir müssen betonen, daß dieser Prozeß hier äußerst

selten deutlich in Erscheinung trat, und *Isenschmid*⁴⁵ z. B. konnte ihn überhaupt nur in einer einzigen unter 100 von ihm untersuchten Drüsen feststellen. Es ist anzunehmen, daß dieser Prozentsatz immerhin zu niedrig gegriffen ist, da vereinzelte Durchbrüche doch wohl häufiger vorkommen, was aber leicht übersehen werden kann, wenn nicht Serien-schnitte untersucht werden.

Bei der Avitaminose ist dieser Prozeß außerordentlich deutlich. Ihn mit mechanischem Trauma bei der Exstirpation zu erklären, wie das *Ogata*, *Kawakita*, *Oka* und *Kagoshima*⁶⁵ tun, dürfte unseres Erachtens kaum möglich sein, da einmal solch elektives Trauma gerade des Organs vom Versuchstier vollkommen unverständlich erscheint und sodann — und das ist die Hauptsache — wir in unseren Präparaten eine ganze Reihe Follikel in allen Stadien allmählichen Durchbruchs der Bläschen nebst Kolloidentartung und Nekrobiose ihrer Wandelemente und nachfolgender Berstung an der betreffenden Stelle feststellen konnten. Solche Bläschen liegen zuweilen vereinzelt mitten unter vollkommen normalen Follikeln. Es ist klar, daß eine mechanische Verletzung ein völlig anders Bild darböte.

Die Ursache dieser Erscheinung bei der Avitaminose liegt unseres Erachtens darin, daß einmal hier augenscheinlich erhöhte Anforderungen an das Organ gestellt werden, und daß ferner infolge der erheblichen Störungen im Gesamtstoffwechsel die Drüsenepithelien einer erhöhten Abnutzung unterliegen, besonders in der Peripherie, in der gewöhnlich große, d. h. überarbeitete Follikel liegen. Die andere Erklärung, die den Vorgang durch übermäßig gesteigerte Kolloidbildung und rasche Abgabe des Kolloids an den Organismus hervorgerufen sehen will, wobei statt des normalen Ganges der Absonderungsvorgänge Ergüsse durch das Bersten der Bläschen in die Lymphräume und eine verstärkte Elimination des Kolloids aus dem Organ stattfinden, hat unseres Erachtens weniger Wahrscheinlichkeit für sich, obgleich ein ähnlicher Follikelzerfall an der Peripherie eines Drüsenrestes, der stark überlastet war, in den ersten Tagen nach Exstirpation des einen und eines Teiles der anderen Schilddrüsenlappens von *Lasowsky*⁵⁹ festgestellt worden ist (10. Tag nach der partiellen Thyreoidektomie).

Es ist besonders zu betonen, daß dieser Vorgang bei Avitaminose B sehr stark ausgeprägt ist und eine Gewichtsverminderung bzw. Verringerung der Schilddrüsenmasse bedingt, um so mehr, als wir Regenerationserscheinungen an den geborstenen Follikeln nicht finden konnten. Für die Größenabnahme des Organs die Erklärung in einer Verringerung der Ausmaße der Bläschen zu suchen, geht nicht an, da die Ausmaße sich eher vergrößern als abnehmen.

Endlich haben wir im weiteren Verlauf in der Drüse Anzeichen zweifelloser Abnutzung und eine, wenn auch nicht sehr starke Herab-

setzung der Sekretionsvorgänge. Im Endstadium sehen wir neben mäßig arbeitenden Drüsenbläschen eine Reihe großer Follikel mit manchmal sehr stark abgeflachtem Epithel und einzelne Herde von im Bersten begriffenen Bläschen (Vers. Nr. 26). Die Drüse dieses Versuches kann natürlich nicht als verstärkt arbeitend angesehen werden; doch kann man andererseits nicht von einer erheblichen Herabminderung ihrer Funktion reden. Hier haben wir das Endstadium, in das das Organ gelangt ist, nachdem es anfangs unter ungünstigen Arbeitsbedingungen, die in der gestörten und unregelmäßigen Ernährung der Zellen begründet waren, gearbeitet hatte. Ein Teil der Zellen nutzte sich im Fortgang der Arbeit ab und fiel der Nekrobiose anheim, während der andere Teil seine Arbeit, wenn auch in minder schnellem und starkem Zeitmaß fortsetzt.

Zum Schluß heben wir noch hervor, daß die vermehrte Abschilferung von Drüsenepithelien in die Follikelrichtung und die weiterhin erfolgende Kolloidentartung und Einschmelzung u. E. gleichfalls mit der Verstärkung der Kolloidbildungsvorgänge in Zusammenhang stehen, da wir die gleiche Steigerung dieser Erscheinung (obgleich etwas weniger ausgesprochen als bei der Avitaminose) auch in Normaldrüsen junger Ratten nach Maßgabe ihrer Entwicklung, d. h. nach Maßgabe der Tätigkeitssteigerung dieser Drüsen sehen (Vergleich Nr. 3, 20 und 22). Auf die Ursachen der Zellabplattung in einer Reihe großer und einigen kleinen Follikeln bei jungen Ratten werden wir bei der Erörterung der Versuchsbefunde bei erwachsenen Ratten zu sprechen kommen, da bei diesen die Erscheinung etwas stärker ausgeprägt ist. Ihnen wenden wir uns nunmehr zu.

Auch bei den erwachsenen Ratten haben wir im Anfang zweifellose Verstärkung der Inkretion in den Schilddrüsen, die sich morphologisch in gleicher Weise wie bei den jungen Ratten darstellt, und ganz ebenso wie bei den letzteren wird hier diese verstärkte Sekretionsarbeit des Organs von Durchbrüchen der Drüsenbläschen und Kolloidergüssen aus denselben überlagert (Vers. Nr. 2).

Diese Erscheinung beginnt sich bald abzuschwächen, und im weiteren sehen wir bereits in einer Reihe von Follikeln die Neigung, sich unter Ausdehnung und mitunter sehr beträchtlicher Abplattung ihrer Wandzellen bedeutend zu vergrößern. Stellenweise finden wir solche Abplattung der Follikelzellen auch in verhältnismäßig kleinen Bläschen. Solche Follikel haben ihre Lage inmitten der Hauptmasse der gut arbeitenden Bläschen (noch reichlicher finden sie sich freilich an der Peripherie).

Hier muß darauf hingewiesen werden, daß die Follikel mit abgeplatteter Wand nichts für die Avitaminose Spezifisches darstellen, man kann lediglich von einer Mengenzunahme derselben bei diesem

Krankheitszustände reden, da sie am zahlreichsten bei Avitaminose erwachsener Ratten, weniger bei der der jungen Ratten vorhanden sind und ganz gleiche Bläschen mit abgeplattetem Epithel (allerdings bedeutend seltener) auch in den Drüsen der Vergleichsratten, besonders der jungen, angetroffen werden.

Unwillkürlich drängt sich nun die Frage nach der morphologischen Bedeutung solcher Bläschen mit abgeplatteter Wand und nach ihrem Entstehungsmechanismus auf.

Erstlich kann ein derartiges Bild durch solche Bläschen hervorgerufen werden, deren Kolloidabfluß mechanisch behindert wird, wie das z. B. bei einigen Kröpfen der Fall ist; bei der Avitaminose aber haben wir für eine solche Deutung keinerlei Anhaltspunkte, da wir mechanische Abflußhindernisse, wie sie bei den erwähnten Kröpfen in Form von Wucherungen des Bindegewebes, Verödungen der Lymph- und Blutgefäße vorkommen (s. das vollständige Verzeichnis der Literatur in *Wegelins*⁹⁵ Monographie), in den Schilddrüsen von B-Avitaminosetieren niemals beobachtet haben. Im Gegenteil, man kann hier von Hyperämie der Drüsen sprechen, da die Gefäße des Organs etwas erweitert sind. Auch das Vorkommen von Kolloidergüssen aus den Bläschen zeugt von der Leichtigkeit, mit der der Kolloidaustritt aus ihnen in die Lymphräume geschieht. Diese Deutung muß also außer Betracht bleiben.

Sodann ließe sich die Entstehung solcher Bläschen damit erklären, daß der Organismus ihre Produkte nicht aufnimmt, daß er keinen Bedarf nach Schilddrüsenarbeit hat, wie das z. B. der Fall ist beim Winterschlaf der Tiere infolge der starken Abnahme des Stoffwechsels und ebenso bei Fütterung der Tiere mit Schilddrüse oder ihren Produkten (z. B. bei Jodverabreichung).

In derartigen Versuchen befreien wir ja die eigenen Schilddrüsen von einem Teil ihrer Arbeit, wodurch sie in einen Zustand der Ruhe geraten.

Aus den histologischen Untersuchungen über die Veränderungen der Schilddrüse beim Winterschlaf (*Adler*⁸) und bei Fütterung der Tiere mit Schilddrüse oder deren Produkten (z. B. bei Jodverabreichung; *Garnier*⁴⁰, *Des Ligneris*²⁷, *Marine* und *Lenhardt*⁵⁵, *Langhans* und *Wegelin*⁴⁹) wissen wir, daß Epithelabplattung zugleich mit Kolloidstauung in allen Drüsenfollikeln vorkommt. Das ist ja auch ganz verständlich, da in all diesen Fällen verminderte Arbeitsanforderungen gestellt werden.

Wir haben nun sowohl bei Normaltieren als auch in den Versuchen neben Follikeln mit abgeplatteter Wand zahlreiche, mitunter auch angestrengt arbeitende Drüsenbläschen. Es bleibt vollkommen unverständlich, warum die Anforderung von Arbeitsleistungen für die einen Follikel eine schwächere, für die anderen, benachbarten aber eine normale oder gar erhöhte sein soll.

Naturgemäß erscheint am annehmbarsten die dritte Deutung der morphologischen Bedeutung und Entstehung dieser Follikel, welche auch *Wegelin*⁹⁵ (l. c. S. 22) gibt.

Er sagt, daß solche Bläschen — große sowohl wie kleine, je nach der Menge der sie bildenden Zellen — ihre Entstehung dem Übergewicht der Kolloidbildung über die Ausscheidungsgeschwindigkeit aus dem Follikel verdanken. Dadurch käme es zur Abplattung des Wandepithels.

Natürlich stellen solche Follikel das Endstadium der Arbeitsleistung, eine abgearbeitete Struktureinheit in der Drüse dar. Darauf weist der Umstand hin, daß bei den jungen normalen Ratten die Zahl solcher Follikel nach Maßgabe der Entwicklung bzw. Verstärkung der Tätigkeit der Schilddrüsen ansteigt, daß sie aber später, wenn die Drüse ihre volle Ausbildung erreicht hat, sehr selten angetroffen werden. Diese Bläschen mit abgeplatteter Wand zeigen gewöhnlich die Neigung, sich zu vereinigen und Durchbrüche mit Kolloiderguß zu bilden, wie wir das bei Avitaminose und mitunter auch bei normalen Tieren — hier jedoch ziemlich selten — beobachtet haben.

Diese Deutung des Entstehungsmechanismus derartiger Follikel findet eine Bestätigung bei unseren Avitaminoseversuchen an Tauben.

In späteren Zeitpunkten der Versuche an erwachsenen Ratten macht die Drüse ebenfalls den Eindruck einer gewissen Abnutzung, einer gewissen Abschwächung ihrer Tätigkeit.

Ebenso sehen wir, daß dies das Endstadium ihrer Leistung ist, ein Zustand, in den sie gelangt ist, nachdem sie ursprünglich angestrengt gearbeitet hatte, während die Ernährung ihrer Bestandteile gestört und ungeregt war. Dadurch hat sich ein Teil derselben abgenutzt und fiel der Nekrobiose anheim, während der andere noch arbeitete, allerdings in minder schnellem und intensivem Tempo (Vers. Nr. 30).

Doch liegt kein Grund vor, bei dieser Drüse von starker Funktionsherabsetzung zu reden, da die Follikel mit abgeflachtem Epithel sich zweifelsohne als Folge davon gebildet haben, daß die Produktionsgeschwindigkeit des Kolloids die Geschwindigkeit der Ausstoßung desselben aus den Bläschenlumina überwiegt. Das einzige, was für eine etwas verminderte Absonderung des Organs spricht, ist die Höhe der Drüsenepithelien, die etwas geringer ist als beim gesunden Tier.

Den gleichen Verlauf der Sekretionsänderungen in der Schilddrüse haben wir auch bei der Taubenavitaminose gefunden, sowohl im Winter als auch im Sommer, nur mit dem einzigen Unterschied, daß die Vorgänge sich hier innerhalb eines kurzen Zeitraumes (ca. 20 Tage) vollziehen und infolgedessen einige Besonderheiten aufweisen.

Wie bei den Ratten haben wir auch bei den Tauben in den Schilddrüsen erhöhte Kolloidbildung, wodurch schnelle Größenzunahme

der Follikel (resp. Vermehrung des Kolloids in den letzteren) erfolgt; sie dehnen sich infolge der Überfüllung aus, und ihr Wandepithel flacht sich ab.

Zugleich mit dem Vorgang der Kolloidvermehrung in den Drüsenbläschen geht eine starke Bildung neuer Bläschen in den Interfollikularinseln vor sich (Vers. Nr. 3, 8, 10).

Weiterhin wird diese vermehrte Kolloidbildung überlagert von Durchbrucherscheinungen der Follikel (zumal der großen und an der Peripherie des Organs) verbunden mit Kolloidergüssen in die Lymphspalten und mitunter auch Blutungen (Vers. 8 und 10).

Dann verlieren sich diese Erscheinungen, die großen Follikel bersten und verschwinden. Wir können infolgedessen schließlich eine Drüse mit Bläschen, die sogar etwas kleinere Ausmaße besitzen als in der Norm, vor uns haben.

Jedoch zu allen Zeiten und in allen Versuchen zeigen die Taubendrüsen bei Avitaminose erhöhte Kolloidbildung, d. h. erhöhte Tätigkeit.

Sehr lehrreich für die Entscheidung der Frage hinsichtlich der Atrophie sind die Winterversuche, in denen das mikroskopische Bild der Versuchsdrüse mit der normalen Sommerdrüse fast völlig (ausgenommen Durchbrucherscheinungen bei vereinzelt Follikeln) übereinstimmt (s. Vers. Nr. 17 und die Beschreibung der Sommerdrüse). Der Umstand, daß bei Taubenavitaminose B in den Schilddrüsen viele große geblähte Follikel mit Wandabplattung vorhanden sind, findet seine Erklärung in der sehr schnell und energisch verlaufenden Kolloidbildung, wodurch dieser Vorgang über den anderen der Kolloid- ausstoßung aus den Bläschen das Übergewicht gewinnt.

Endlich ist noch ein Umstand zu erwähnen: In den ersten Zeitpunkten bei Taubenavitaminose (Vers. Nr. 3, 8) mußten wir infolge der Tatsache, daß eine Reihe Follikel an Größe zunimmt, Kolloidergüsse aus ihnen jedoch bis dahin nicht wahrzunehmen sind, eine Vergrößerung des Organs an Gewicht und Masse erwarten. Wir fanden eine Bestätigung in den Beobachtungen *Lopez-Lombas*⁵³, die im Beginn der Erkrankung bei Tauben Gewichtserhöhung der Schilddrüsen feststellten. Später aber (d. h. zu den Zeitpunkten, wo bei uns Follikeldurchbrüche und Kolloidergüsse zu verzeichnen waren, wobei die betroffenen Bläschen nach unseren Daten nicht regenerationsfähig erschienen) erfolgte allmählicher Gewichtsabfall zuerst bis zur Norm und später noch darunter.

Fassen wir alles Dargelegte zusammen, so läßt sich sagen, daß bei Avitaminose B in den Schilddrüsen von Tauben und Ratten eine verstärkte Sekretionstätigkeit, vermehrte Kolloidbildung vor sich geht, dann diese Erscheinung offenbar infolge einer durch ungeregelten

Verlauf der Stoffwechselprozesse im Organismus hervorgerufenen Ernährungsstörung der angestrengt arbeitenden Drüsenelemente von der weiteren Erscheinung der Follikeldurchbrüche und Kolloidergüsse überlagert wird, was dann die schließliche Gewichtsverminderung des Organs bedingt.

Nur in weit vorgeschrittenen Stadien der Avitaminose B bei Ratten (aber nicht bei Tauben) haben wir einige Andeutungen einer nicht sehr beträchtlichen Verminderung der Sekretion. Diese Verminderung kann mit Stoffwechseländerungen in den Endstadien, die wohl von den anfänglichen Störungen verschieden sind, zusammenhängen.

Der Vollständigkeit wegen weisen wir auf die physiologischen Untersuchungen hin (*Verzár* und *Vásárhelyi*,⁹² *Vásárhelyi*⁹¹, *v. Arvay*¹⁰ und *Zih*⁹⁷), in denen der bei der Avitaminose B herabgesetzte Gaswechsel des Organismus mit Verminderung und sogar Ausfall der Schilddrüseninkretion, d. h. mit einem den Ergebnissen unserer morphologischen Forschungen diametral entgegengesetzten Zustand erklärt wird.

Wir wollen auf die Einzelheiten in den Arbeiten der genannten Autoren nicht weiter eingehen, sondern nur das eine bemerken, daß die Ursachen für die Verminderung des Gaswechsels bei B-avitaminosekranken Tieren nicht in einer Herabsetzung der Thyreoideasekretion zu liegen brauchen, sondern — und das ist das Wahrscheinlichste — in den Veränderungen der vitalen Zustände und des Stoffwechsels der Zellen des Gesamtorganismus zu suchen sein dürften, wie sie sich in den letzteren als Folge vom Nichtvorhandensein des Faktors B entwickelten.

Wir können ja in den Fällen, in denen sich der Gaswechsel in den Geweben infolge Ausfalls der Funktion der Schilddrüsen verringert, den Hormonmangel durch Darreichung von Schilddrüsenpräparaten ausgleichen (*Cramer* und *Mc Call*²⁵, *Stahelin*, *Hagenbach* und *Nager*⁸⁵, *Hermann* und *Abel*⁴³ u. a.).

Doch bewirkt bei der Avitaminose die Verabreichung von solchen Präparaten trotz Vermehrung des Gaswechsels, keine Besserung im Zustande der Tiere, wie man es erwarten müßte, wenn man sich auf den Standpunkt der genannten Untersucher stellt. Es erfolgt im Gegenteil bei den Tieren ein im Vergleich mit der reinen Avitaminose noch rascheres Fallen des Gewichts und schnelleres Zugrundegehen (*K. Funk*³⁶, *Ogata*⁶², *Glanzmann*⁴¹ und *Scheer*⁷⁸).

Auch vermag der Organismus selbst seinen Gaswechsel bei Avitaminose B z. B. unter dem Einfluß niedriger Außentemperatur zu erhöhen (*J. Roche*⁷⁸); doch tritt in derartigen Versuchen ebenfalls beschleunigter Gewichtsabfall und Tod der Versuchstiere ein.

Alles dies weist darauf hin, daß die Ursachen für die Verringerung des Gaswechsels bei der Avitaminose nicht in einer Störung der Schild-

drüsentätigkeit, sondern in einer Veränderung des Stoffwechsels der Zellen des Gesamtorganismus zu suchen ist, in einer Veränderung ihrer Oxydationsfähigkeit, die sich infolge der durch die Abwesenheit des Faktors B veranlaßten Anpassung an andere Daseinsbedingungen eingestellt hat — ein Umstand, der offenbar bis zu einem gewissen Grade auf Lebensverlängerung des Individuums abzielt, da künstlicher Anreiz der Zellen des Organismus zu Oxydationsvorgängen zu beschleunigtem Untergang derselben führt.

Und ziehen wir zum Überfluß noch die Befunde über den Stoffwechsel im Organismus bei verstärkter Inkretion der Schilddrüse, wie sie etwa bei Versuchen mit Schilddrüsensubstanzfütterung gewonnen wurden, heran, so sehen wir, daß hier Hyperglykämie, Verringerung des Glykogens in der Leber bis zum völligen Verschwinden (*Mark*⁵⁷, *Fukoi Tomio*³⁴), Hyperlipämie (*Sestini*⁸³ und *Pighini e Paoli*⁷⁰) mit Abnahme der Fettdepots und Verstärkung des Stickstoffwechsels nebst erhöhter Ausscheidung von Ammoniak, Harnstoff und Harnsäure aus dem Urin und ebenso von Kreatinin (*Eppinger, Falta und Rudinger*⁸¹, *Abelin*⁶, *Bloch*¹⁷, *Voit*⁹³, *Schöndorf*⁸¹, *Pfeiffer* und *Scholtz*⁶⁹, *Richter*⁷³ u. a.) statthaben, d. h. genau dasselbe, was auch bei der Avitaminose beobachtet wird, wo wir ebenfalls Hyperglykämie und Glykogenverringernug in der Leber (*Funk* und *Schönborn*³⁸, *Findlay*³², *Ogata*⁶³, *Collazo*²², *Abderhalden*³, *Schinoda*⁷⁹, und *Palladin*⁶⁷) neben Hyperlipämie (*Ogata* und *Ciaccio*⁶⁴, *Lawaczek* und *Hotta*⁵², *Collazo* und *Bosch*²³, *Schazillo*⁷⁷, *Asada*¹¹ und *Palladin*⁶⁷), Verminderung der Fettdepots (*Bickel*¹⁴, *Iwa-Buchi*⁴⁶, *Lawaczek*⁵¹, *Asada*¹¹ u. a.) und Erhöhung des Stickstoffwechsels mit gesteigerter Ausscheidung von Ammoniak, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und Kreatin aus dem Urin (*Palladin, Kudrjawzewa*⁶⁷) vor uns haben. Alles dies läßt sich gleichfalls nicht mit den Anschauungen der oben genannten Forscher vereinigen.

Wir sind weit entfernt, die erwähnten Stoffwechselveränderungen ausschließlich der erhöhten Inkretion der Schilddrüsen zuzuschreiben, müssen aber in dieser Erhöhung zweifellos eine gewisse ausgleichende Reaktion des Organismus auf die tiefgehenden Störungen und Veränderungen im Fett- und Eiweißstoffwechsel erblicken, die auf der Grundlage einer raschen Vernichtung des Kohlenhydratstoffwechsels anscheinend entstehen und zutagetreten, und mit deren Verlauf die Tätigkeit der genannten Drüsen eng verknüpft ist*.

* Zur Erhärtung der wichtigen Rolle, die die Schilddrüse in den spezifischen Stoffwechseländerungen bei der Avitaminose spielt, können wir uns auf die Untersuchungen *Palladins, Utevskis* und *Ferdmanns* beziehen, die bei Avitaminosetieren mit entfernter Schilddrüse Verminderung des Stickstoffwechsels sowie des Kohlenhydratswechsels fanden und feststellten, daß bei solchen Tieren die abgemilderten Äußerungen der Avitaminose sogar von Athyreoseerscheinungen überlagert worden (Berichte des Ukrainischen Biochemischen Instituts zu Charkow. Bd. 1. 1926).

Eine Bestätigung für unsere Anschauung von der wichtigen Rolle, die die Schilddrüsen im Symptomenkomplex der Avitaminose B spielen, besitzen wir in den Versuchen *Abderhaldens*, dessen Angaben zufolge sich die Avitaminoseerscheinungen bei thyreoidektomierten Meer-schweinchen schneller als bei normalen entwickelten und verliefen.

Zusammenfassung.

1. In den Schilddrüsen erwachsener und junger Ratten haben wir in den ersten Entwicklungsstufen der Avitaminose B im Vergleich zur Norm verstärkte Sekretionstätigkeit, die sich in Größenzunahme der Follikel äußert bzw. Vermehrung des Kolloids in ihnen, im Wachsen der Ausmaße der Follikelwandzellen, in verstärkter Bildung neuer Drüsenbläschen in den Interfollikularinseln und in starker Bildung von metaplastischem und metanuclearem (nach der *Wailschen* Klassifikation) Kolloid.

2. Im weiteren Verlauf wird diese Erscheinung verstärkter Schilddrüsenleistung von dem neuauftretenden Prozeß der Follikeldurchbrüche, mit Kolloidergüssen und in letzteren zuweilen anzutreffendem Erythrocytenaustritt sowie der Nekrobiose einzelner Follikelzellen überlagert. Da derartige geborstene Follikel keine Neigung zur Wiederherstellung zeigen und diese Erscheinung der Follikeldurchbrüche in den Drüsen recht scharf ausgeprägt ist, erklärt sich damit auch ihre schließliche Gewichtsverminderung bei der Avitaminose.

3. In den spätesten Stadien zeigen die Drüsen junger und erwachsener Ratten Andeutungen einer gewissen Abnutzung und Verminderung ihrer Funktion, was möglicherweise für einen im Vergleich zur Anfangsperiode andersartigen Verlauf des Stoffwechsels gegen Ende der Avitaminose spricht. Doch beweisen die histologischen Bilder auch hier, daß diese Verminderung keine beträchtliche ist.

4. Bei Tauben wird bei Avitaminose B auch die gleiche verstärkte Inkretionsleistung der Schilddrüsen, die sich morphologisch fast in derselben Weise wie bei den Ratten äußert, beobachtet. Auf diesen Vorgang verstärkter Absonderung lagert sich weiterhin die Erscheinung des Berstens von Follikeln sowie das Ergießen des Kolloids aus letzteren, wodurch die Drüse eine Gewichtsverminderung erfährt; aber auch in den allerspätsten Zeiten haben wir keine Befunde, die uns berechtigten, von einer Funktionsverminderung des gesamten Organs zu sprechen.

5. Die Nekrobiosevorgänge an einzelnen Zellen in den Schilddrüsen, die bei Avitaminose B nur wenig stärker als in der Norm ausgeprägt sind, erscheinen als Resultat erhöhter Arbeitsleistung des Organs, die sowieso in dem des Faktors B beraubten Organismus unter Bedingungen verläuft, unter denen die Ernährung der Zellen gestört ist. Allein die Nekrobiosevorgänge sind immerhin zu schwach ausgeprägt,

um durch sie die Funktionsherabsetzung der Schilddrüsen in diesem Zustand zu erklären.

6. Die von uns erzielten morphologischen Befunde bilden keine Grundlage für den Ausfall oder die bedeutende Herabsetzung der inkretorischen Arbeitsleistung der Schilddrüsen bei Avitaminose B, sondern weisen im Gegenteil auf eine unzweifelhafte Erhöhung derselben während eines gewissen Zeitraumes der Erkrankung bei den Ratten und im gesamten Verlauf der Krankheit bei den Tauben hin.

Zum Schluß erachten wir es als angenehme Pflicht, unserem verehrten und hochgeschätzten Lehrer, Herrn Prof. A. N. Mislawsky, für unermüdlige Anleitung bei Erledigung vorstehender Arbeit und dem 1. Prosektor unseres Laboratoriums, Herrn Dr. B. J. Lawrentjew, für zahlreiche wertvolle Hinweise und Ratschläge unseren verbindlichsten Dank auszusprechen. Dank sagen wir auch denjenigen Kollegen vom Laboratorium, die durch kollegiales Verhalten zum Gedeihen unserer Untersuchungen beigetragen haben.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Abderhalden*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 80. 1921. — ² *Abderhalden*, Ibidem **187**, 192 u. 195. 1922. — ³ *Abderhalden*, Ibidem **198**, Heft 2. 1923. — ⁴ *Abderhalden* und *Schmidt*, Ibidem **185**, 141. 1920. — ⁵ *Abderhalden* u. *Wertheimer*, Ibidem **191**, 285. 1921. — ⁶ *Abelin*, Biochem. Zeitschr. **80**. 1917. — ⁷ *Adler*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **164**. 1916; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **86**. 1920. — ⁸ *Adler*, Bethes Handbuch der Physiol. **17**. 121. 1926. — ⁹ *Anderson*, Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. 1894. — ¹⁰ *v. Arvay*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **214**, Heft 4. 1926. — ¹¹ *Asada*, Biochem. Zeitschr. **141**, Heft 1/3; **142**, Heft 1/2. 1923. — ¹² *Berg*, Die Vitamine 1922. — ¹³ *Beresowsky*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **12**. 1893. — ¹⁴ *Bickel*, Biochem. Zeitschr. **166**, Heft 416. 1925. — ¹⁵ *Bierry*, Portier et *Randoin*, Cpt. rend des séances de la soc. de biol. **85**, 845. 1920; Chem. Zentralbl. **91**, 3. 1920. — ¹⁶ *Biondi*, Berlin. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 47. — ¹⁷ *Bloch*, Einfluß von Jod, Thyroïjoden und Thyroiden auf den Stoffwechsel. Würzburg 1896. — ¹⁸ *Borzystowsky*, Inaug.-Dissert. Königsberg 1902. — ¹⁹ *Bozzi*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **18**. 1895. — ²⁰ *Büchner*, Arch. f. klin. Chir. **130**. 1924. — ²¹ *Cecca*, Boll. d. science med. 1904. — ²² *Collazo*, Biochem. Zeitschr. **134**. 1922; **136**. 1923. — ²³ *Collazo* und *Bosch*, Biochem. Zeitschr. **141**, Heft 4/6. 1923. — ²⁴ *Cramer*, Journ. of physiol. **50**, 37. 1916; **51**, 13. 1918. — ²⁵ *Cramer* und *McCall*, Anat. journ. of exp. physiol. **13**. 1919. — ²⁶ *Davis*, Journ. of the Americ. med. assoc. (Chicago) **87**, 1004—1009. 1926. Zit. nach Endocrinology 1926, Nr. 5. — ²⁷ *Des Lingeris*, Inaug.-Diss. Bern 1907. — ²⁸ *v. Driel*, Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. **64**, 1350. 1920. — ²⁹ *Emmet* und *Peakok*, Journ. of biol. chem. **65**, Nr. 1. 1925. — ³⁰ *Engelhorn*, Habil.-Schrift. Erlangen 1912. Schilddrüse und weibliche Geschlechtsorgane. — ³¹ *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger*, Wien. klin. Wochenschr. **25**. 1908. — ³² *Findlay*, Practitioner **9**, 8, 69. 1917, zit. nach K. Funk, Die Vitamine. — ³³ *Freund*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **31**. 1891. — ³⁴ *Fukui*, *Tomio*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **210**, Heft 4/5. 1925. — ³⁵ *Funk*, K., Die Vitamine. 1922. — ³⁶ *Funk*, K., Journ. of physiol. **53**, Nr. 3/4. 1919. — ³⁷ *Funk* und *Douglas*, Journ. of physiol. **47**, Nr. 6. 1914. — ³⁸ *Funk* und *Schönborn*, Journ. of physiol. **48**, 328. 1914. — ³⁹ *Galeotti*, Arch. f. mikroskop. Anat. **48**. 1897. — ⁴⁰ *Garnier* et *Schulman*, Cpt. rend.

des séances de la soc. de biol. **77**, 388. 1914. — ⁴¹ *Glanzmann*, Jahrb. f. Kinderheilk. **101**, 3 u. **51**, Heft 1/2. 1923. — ⁴² *Hart*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **196**. 1922. — ⁴³ *Hermann und Abel*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **88**, Nr. 2. 1923. — ⁴⁴ *Holmes*, Journ. of med. research **2**, Nr. 3. 1922. — ⁴⁵ *Isenschmid*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **5**. 1910. — ⁴⁶ *Iwa-Buchi*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**. 1922. — ⁴⁷ *Korentschewsky*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **16**. ⁴⁸ *Langendorf*, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. Suppl. 1889. — ⁴⁹ *Langhans und Wegelin*, Der Kropf der weißen Ratte. Bern 1919. — ⁵⁰ *Lasowsky*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**, Heft 1. 1926. — ⁵¹ *Lawaczek*, Zeitschr. f. phys. Chem. **125**, Heft 5/6. 1923. — ⁵² *Lawaczek und Hotta*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **128**. 1923. — ⁵³ *Lopez-Lomba*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **176**, Nr. 20. 1923. — ⁵⁴ *Lopez-Lomba et Randoin*, Ibidem **176**, Nr. 18. 1923. — ⁵⁵ *Marine and Lenhardt*, Arch. of internat. Med. **4**. 1909. — ⁵⁶ *Martini*, Rev. de chir. **47**. 1913. — ⁵⁷ *Mark*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **211**, Heft 3/4. 1926. — ⁵⁸ *McCarrison*, The Indian journ. of med. research **7**, Nr. 2. 1919. — ⁵⁹ *McCollum, N. Simmonds, E. Backer*, Journ. of biol. chem. **53**, Nr. 2. 1922. — ⁶⁰ *Mills*, Americ. journ. of physiol. **46**. 1918. — ⁶¹ *Nicholson*, Journ. of exp. med. **39**. 1924. — ⁶² *Ogata*, Biochem. Zeitschr. **132**, Heft 1/3. 1922. — ⁶³ *Ogata*, Japan. Ber. f. Pathol. **10**. 1920; Japan. med. Wochenschr. 1922 (Japan. Sprache). Zit. nach *Schinoda*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **203**, Heft 1/4. 1924. — ⁶⁴ *Ogata und Ciaccio*, Zit. nach *Collazo u. Bosch*. — ⁶⁵ *Ogata, Kawakita, Oka und Kagoshima*, Mitt. d. med. Fakult. d. Kais. Univ. Tokyo **27**, Heft 3. 1921. — ⁶⁶ *Okuneff*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **32**, Nr. 19. 1922. — ⁶⁷ *Palladin und Kudriawzewa*, Biochem. Zeitschr. **154**, Heft 1/2. 1924. — ⁶⁸ *Peremeschko*, Zeitschr. f. wiss. Zool. **17**, 1867. — ⁶⁹ *Pfeiffer und Scholz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **63**. 1899. — ⁷⁰ *Pighini e Paoli*, Biochem. e terap. sperim. **12**, Heft 2. 1925, zit. nach Ber. üb. d. ges. Physiol. **31**, Heft 7/8. 1925. — ⁷¹ *Podack*, Inaug.-Diss. Königsberg i. Pr. 1892, zit. nach *Wegelin*. — ⁷² *Portier*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **170**, 735. 1920, zit. nach *R. Berg*. — ⁷³ *Richter*, Zentralbl. f. inn. Med. **65**. 1896. — ⁷⁴ *Riddle and Fischer*, Americ. journ. of physiol. **72**, Nr. 3. 1925. — ⁷⁵ *Roche*, Arch. internat. de physiol. **24**, Heft 4. 1925. — ⁷⁶ *Roelli*, Zeitschr. f. phys. Chem. **129**, 248. 1923. — ⁷⁷ *Schazillo*, zit. nach *Asada*. — ⁷⁸ *Scheer*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **39**, Heft 1. 1925. — ⁷⁹ *Schinoda*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **203**, Heft 1/4. 1924. — ⁸⁰ *Schmid*, Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **47**. 1896. — ⁸¹ *Schöndorf*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **67**, 395. 1897. — ⁸² *Segawa*, Fütterungsversuche mit poliertem Reis bei Hühnern und Tauben. (Japanisch) 1908. Zit. nach *Ogata, Kawakita, Oka u. Kagoshima*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **215**. 1914. — ⁸³ *Sestini*, Biochem. e terap. sperim. (Milano) **12**. 1925. Zit. nach Endocrinology 1926, Nr. 1. — ⁸⁴ *Souba*, Americ. journ. of physiol. **64**, Nr. 1. 1923. — ⁸⁵ *Stahelin, Hagenbach, Nager*, Zeitschr. f. klin. Med. **99**. 1923. — ⁸⁶ *Stuber, Russmann und Pröbsting*, Biochem. Zeitschr. **143**, S. 221. 1923. — ⁸⁷ *Tandler und Gross*, Wiener klin. Wochenschr. 1907. — ⁸⁸ *Tescione*, Arch. di ginecol. 1904. — ⁸⁹ *Trautmann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**. 1920. — ⁹⁰ *Tsuji Kwanji*, Acta scholae med. universitatis Kioto **3**. 1921 u. **4**. 1922. — ⁹¹ *Vásárhelyi*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **212**, Heft 2. 1926. — ⁹² *Verzár und Vásárhelyi*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **206**, 675. 1924. — ⁹³ *Voit*, Zeitschr. f. Biol. **35**. 1897. — ⁹⁴ *Wail*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**, Heft 1/2. 1922. — ⁹⁵ *Wegelin*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Bd. 2. Drüsen mit innerer Sekretion. Schilddrüse 1926. — ⁹⁶ *Woronitsch*, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 26. — ⁹⁷ *Zih*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **214**, Heft 4. 1926.