

## Untersuchungen über Chondrodystrophie.

### III. Die Histologie der Drüsen mit innerer Sekretion von chondrodystrophischen Hühnerembryonen.

Von

Walter Landauer.

(Storrs Agricultural Experiment Station, Storrs, Conn.)

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. September 1928.)

Auf der Suche nach der Ursache der von uns beschriebenen Chondrodystrophie bei Hühnerembryonen kamen zunächst die Drüsen mit innerer Sekretion in Frage. Zu diesem Zwecke konnten, um einwandfreies Material zu gewinnen, nur diejenigen Embryonen verwendet werden, die am 22. Bruttage lebend aus der Schale entnommen wurden. Da beinahe alle chondrodystrophischen Embryonen kurz vor dem Schlüpfen sterben, verfügten wir über ein nur geringes Material. Gleichaltriges Vergleichsmaterial wurde von normalen, frisch ausgeschlüpften Kücken gewonnen. Die Drüsen wurden zum Teil mit Zenkers-, meist mit Bouins-Flüssigkeit fixiert und die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

#### *Thymus.*

Die Untersuchungen am Thymus wurden an Material von drei chondrodystrophischen Embryonen (1418, 1437, 1526) angestellt, die am 22. Bruttage lebend aus dem Ei entnommen worden waren. Eine große Reihe von Thymusdrüsen normaler, frisch ausgeschlüpfter Kücken stand zum Vergleich zur Verfügung. Die quantitative Ausbildung des Organs bei den chondrodystrophischen Embryonen weicht sicher nicht wesentlich von der Norm ab; ein genauer Vergleich in dieser Hinsicht hat sich allerdings infolge der unregelmäßigen Verteilung des Organs, nicht durchführen lassen. Histologisch zeigt der normale Thymus (Abb. 1) des Kückens zu dieser Zeit eine sehr geringe Mannigfaltigkeit. Das Mark ist gut ausgebildet und enthält in großer Zahl chromophobe Zellen. Unsere Beobachtungen bestätigen den von Keene und Hewer erhobenen Befund, daß aus diesen Zellen die Hassalschen Körperchen hervorgehen. In der normalen Drüse sind einzelne, gut ausgebildete Hassalsche Körperchen zu finden (Abb. 2); sie sind jedoch klein und

ihre Zahl ist noch sehr gering. Außerdem finden sich im Mark verhältnismäßig große Lipoidtropfen. Die Drüsen der drei chondrodystrophischen Embryonen (Abb. 3), die in ihrem histologischen Aufbau miteinander übereinstimmen, weisen eine Reihe von Abweichungen auf, die in den Drüsen normaler, gleichaltriger Tiere nie gefunden wurden. Die Ausbildung des Marks befindet sich hier noch in den ersten Anfängen. Zum überwiegenden Teile bestehen die Drüsen aus Rinde, die von stark gefärbten Lymphocyten erfüllt ist. An den Stellen beginnender Markdifferenzierung sind die Reticulumzellen kleiner als

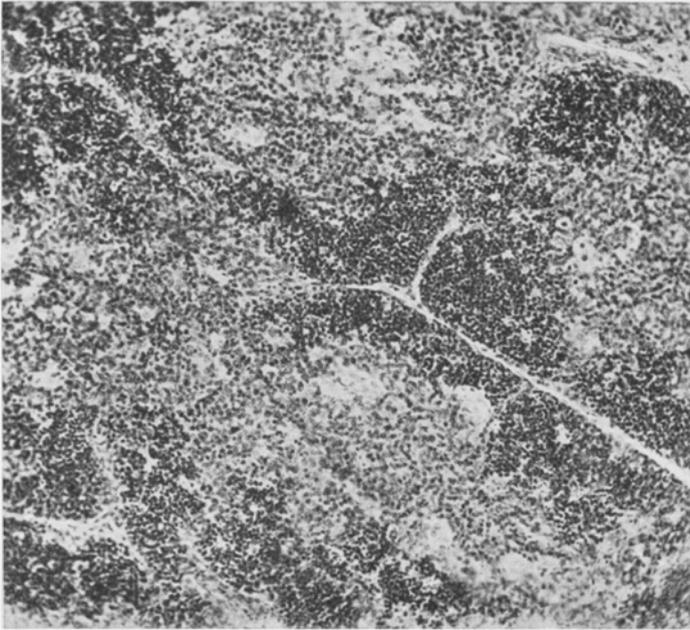


Abb. 1. Thymus eines normalen Embryos. Obj. 20, Makam Okular 8.

im normalen Mark. Hassalsche Körperchen sind noch nicht vorhanden. Dagegen finden sich typische Vorbereitungsstadien derselben.

Die Untersuchung des normalen Thymus zur Zeit des Ausschlüpfens der Kücken ergab ein nur spärliches Vorkommen von Hassalschen Körperchen. Es erscheint somit wahrscheinlich, daß der Thymus auf dieser Entwicklungsstufe, wenn überhaupt, noch nicht lange und nicht stark sekretorisch tätig war. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Thymus und Entstehung der Chondrodystrophie erscheint in unserem Material also als unwahrscheinlich. Die übereinstimmend im Thymus von drei chondrodystrophischen Embryonen beobachteten Abweichungen von den normalen Verhältnissen sind charakteristisch

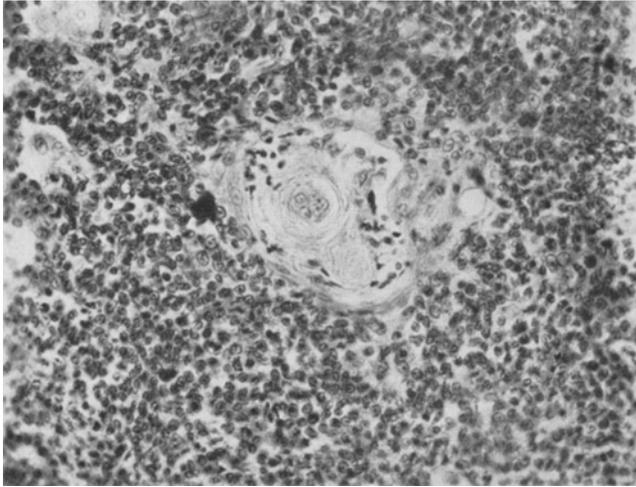


Abb. 2. Hassalsches Körperchen in normalem Thymus. Obj. 40, Makam Okular 8.



Abb. 3. Thymus eines chondrodystrophischen Embryos (1437). Obj. 20, Makam Okular 8.

für eine etwas frühere Entwicklungsstufe. Die histologische Differenzierung des Thymus chondrodystrophischer Embryonen ist demnach offenbar etwas verzögert.

*Schilddrüse.*

Zur Untersuchung standen uns die Drüsen von vier typischen chondrodystrophischen Embryonen (1437, 1526, 2425, 2625) zur Verfügung, die am 22. Bruttage lebend aus dem Ei entnommen worden

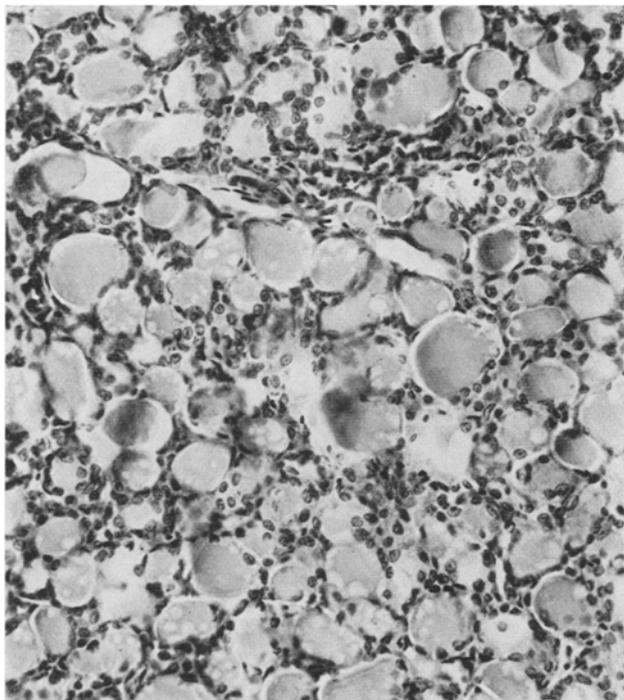


Abb. 4. Thyreoidea eines normalen Embryos. Obj. 40, Makam Okular 8.

waren. Die Größen dieser Drüsen fallen in den Bereich normaler Variabilität. Histologisch bilden die normalen Drüsen und die Schilddrüsen chondrodystrophischer Embryonen zwei gut unterschiedene Gruppen, innerhalb deren eine verhältnismäßig nur geringe Mannigfaltigkeit gefunden wurde. In der normalen Drüse (Abb. 4) finden sich dicht mit Kolloid erfüllte Bläschen von wechselnder Größe, eng aneinander gelagert. Bei den chondrodystrophischen Embryonen (Abb. 5) sind dagegen die Bläschen an Zahl viel geringer und mehr in der Drüse zerstreut; zwischen ihnen findet sich reichlich retikuläres Gewebe. Die Follikel dieser Drüsen enthalten dem Aussehen nach

normales Kolloid mit stark lichtbrechenden Sekretröpfchen an der Peripherie. In den Drüsen der chondrodystrophischen Embryonen erscheint das Kolloid gewöhnlich farblos, während es in den normalen Drüsen eine leicht rötliche Färbung aufweist. Es scheint danach das Kolloid in den Drüsen der chondrodystrophischen Embryonen im allgemeinen eine noch etwas flüssigere Beschaffenheit zu besitzen, als der normalen Entwicklungsstufe entspricht. Zwischen den Bläschen finden sich bei den chondrodystrophischen Embryonen solide Epithelstränge, wie sie nach den Feststellungen von *Wegelin* u. a. frühen Entwicklungs-

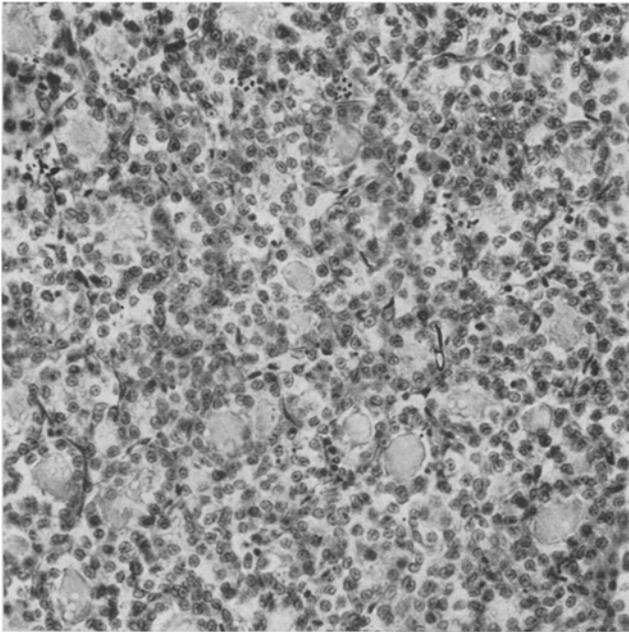


Abb. 5. Thyreoidea eines chondrodystrophischen Embryos (1437). Obj. 40, Makam Okular 8.

stadien der Schilddrüse entsprechen. An einzelnen Stellen läßt sich innerhalb dieser Epithelstränge deutlich beginnende Kolloidbildung feststellen.

Aus unseren Befunden scheint hervorzugehen, daß die Schilddrüsen der normalen wie chondrodystrophischen Embryonen sich im Zustand aktiver Inkretion befinden, daß jedoch andererseits die Differenzierung der Thyreoidea bei allen untersuchten chondrodystrophischen Embryonen weniger weit fortgeschritten ist, als es dem Alter entspricht.

#### *Epithelkörperchen.*

Die Untersuchung der Epithelkörperchen einer Reihe von normalen, frisch ausgeschlüpften Kücken ergab ein sehr einheitliches Bild.

Im wesentlichen zeigen die Drüsen noch den ungegliederten, kompakten Zustand, der von *Kohn* als typisch für die fetalen Drüsen bezeichnet worden ist, doch sind hier und da Anzeichen beginnender Gliederung sichtbar.

Das histologische Bild der Epithelkörperchen zur Zeit des Auschlüpfens der normalen Kücken ist gekennzeichnet durch ein Überwiegen der „wasserhellen“ Zellen (*Getzowa* nach *Herxheimer*). Daneben finden sich vereinzelt oder zu kleinen Gruppen vereinigt stark ge-

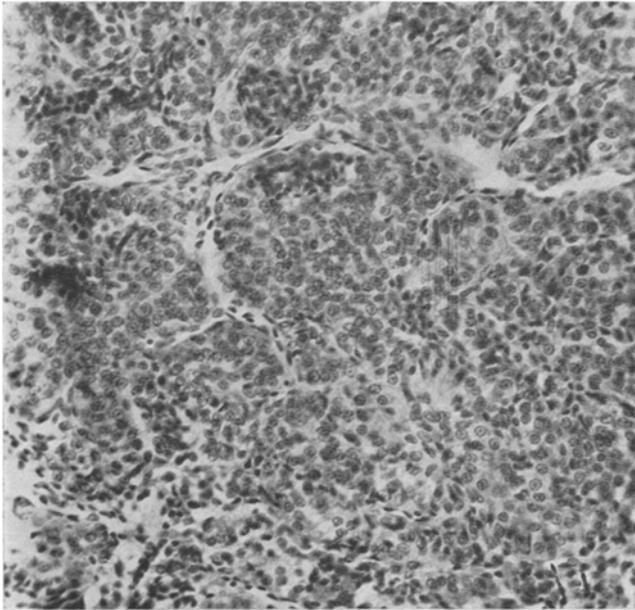


Abb. 6. Epithelkörperchen eines normalen Embryos. Obj. 40, Makam Okular 8.

färbte Zellen, die offenbar den „rosaroten“ Zellen entsprechen (Abb. 6). Die Kerne der wasserhellen Zellen enthalten reichlich verhältnismäßig große Granula.

Die Untersuchung der Epithelkörperchen von zwei 22 Tage alten chondrodystrophischen Embryonen (2425, 2625) ergab bei beiden Abweichungen gleicher Natur von den Vergleichstieren. Die Größe und Gestalt der Epithelkörperchen der chondrodystrophischen Embryonen erscheint normal. In den Drüsen beider Embryonen finden sich aber in den Kernen der wasserhellen Zellen viel weniger und kleinere Granula als normal. Außerdem enthalten die Drüsen in einem Fall (2625) gar keine und im anderen (2425) verschwindend wenige, stark gefärbte (rosarote) Zellen (Abb. 7).

Die Unterschiede zwischen den Epithelkörperchen chondrodystrophischer und normaler Embryonen lassen es als sicher erscheinen, daß bei jenen die Differenzierung etwas verspätet ist. Wie schon *Nonidez* und *Goodale* an den Epithelkörperchen wachsender Hühner feststellten, findet sich in den Drüsen kein granuläres Sekret. Wenn so das histologische Bild kein Urteil über den Funktionszustand der Drüsen zuläßt, liegt jedenfalls doch kein Grund vor, die leichte Verzögerung der histologischen Differenzierung der Epithelkörperchen

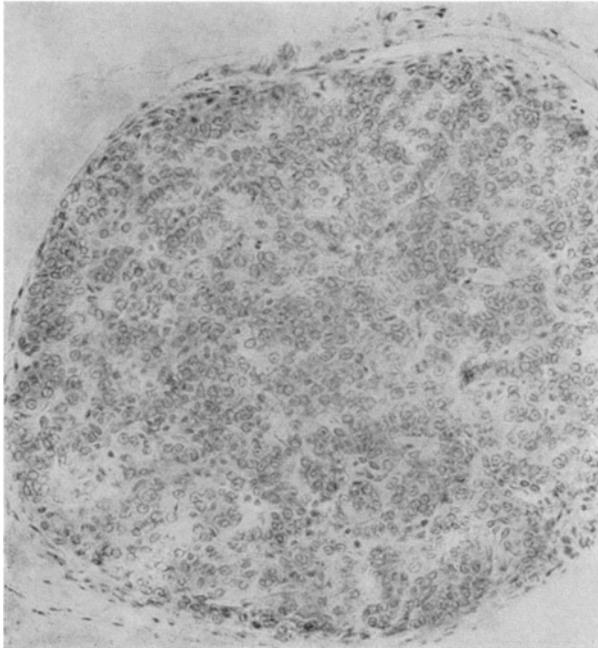


Abb. 7. Epithelkörperchen eines chondrodystrophischen Embryos (2425).  
Obj. 40, Makam Okular 8.

chondrodystrophischer Embryonen in ursächlichen Zusammenhang mit der Mißbildung selbst zu bringen.

#### *Hypophyse.*

Der Vorderlappen der Hypophyse normaler Kücken zur Zeit des Ausschlüpfens zeigt beinahe ausschließlich chromophobe Zellen. In geringer Zahl finden sich typische eosinophile Zellen, von denen einzelne sekretähnliche, kleine Tropfen enthalten. Mit einer einzigen Ausnahme konnte in keiner der untersuchten normalen Drüsen die Anwesenheit von Kolloid oder Anzeichen von Kernexkretion festgestellt

werden, und auch in dem einen erwähnten Falle fand sich nur eine äußerst geringe Menge von Kolloid. Typische basophile Zellen sind in den Drüsen auf diesen Entwicklungsstufen nicht vorhanden. Hier und da finden sich jedoch sehr kleine, dunkelblau gefärbte Zellen, die möglicherweise Vorstufen der basophilen Zellen darstellen.

Die Hypophysen dreier chondrodystrophischer Embryonen (1437, 1526, 1710) zeigten in Größe und Gestalt deutliche Abweichungen

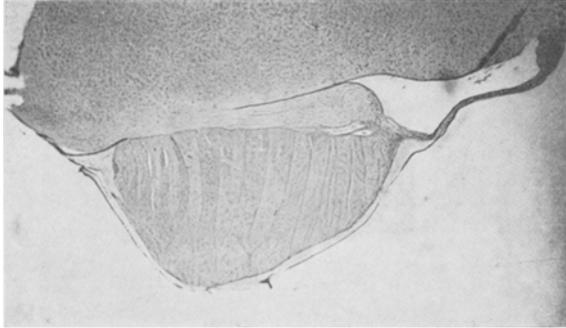


Abb. 8. Hypophyse eines normalen Embryos. Obj. a\*, Makam Okular 8.

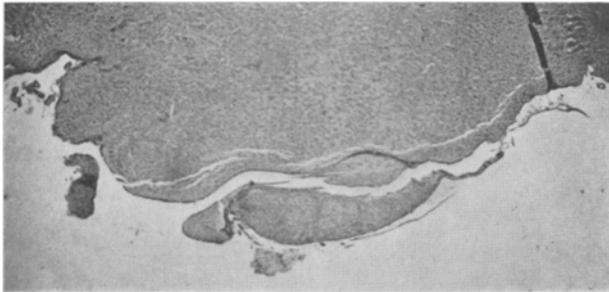


Abb. 9. Hypophyse eines chondrodystrophischen Embryos (1710). Obj. a\*, Makam Okular 8.

vom normalen Verhalten. Bei den chondrodystrophischen Embryonen (Abb. 9) ist der Hypophysenvorderlappen erheblich kleiner als normal (Abb. 8) und liegt als schmales und flaches Organ der Basis des Gehirns auf.

Während in den normalen Drüsen der Hypophysenvorderlappen in typischer Weise in abwechselnd längs- und quengerichtete Follikel angeordnet ist (Abb. 10), fehlt dieser regelmäßige Bau in den Vorderlappen chondrodystrophischer Embryonen (Abb. 11). Nur hier und da findet sich eine Andeutung von Follikelbildung; im übrigen sind die Zellen ohne charakteristische Anordnung im Grundgewebe zerstreut.

Das Mengenverhältnis der verschiedenen Zellarten zueinander ist bei den chondrodystrophischen Embryonen das gleiche wie normal. Die chromophoben Zellen sind auch hier in vorherrschender Zahl vorhanden, und ihre Kerne zeigen die gleiche Körnelung. Die chromophoben Zellen sind jedoch kleiner als normal. Zerstreut finden sich einzelne eosinophile Zellen, von denen einige Sekrettröpfchen enthalten. Ganz selten finden sich auch hier die erwähnten, kleinen basophil gefärbten Zellen. Bei den chondrodystrophischen Embryonen sind die chromo-

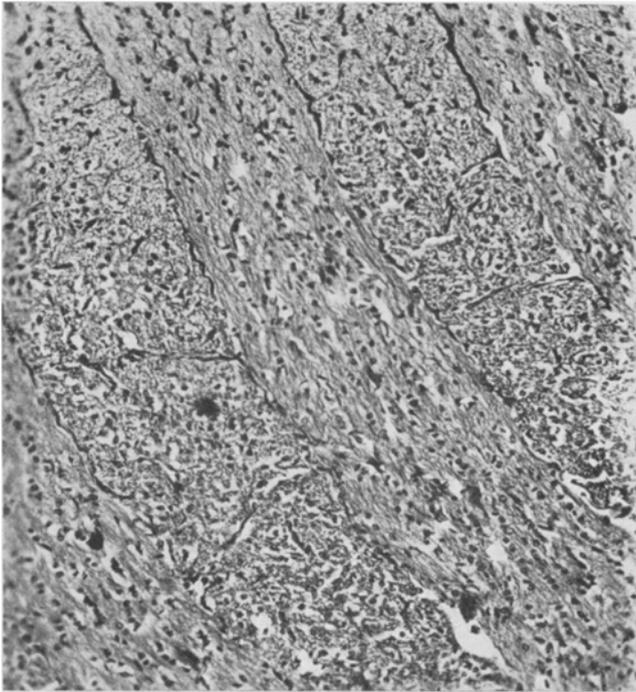


Abb. 10. Normaler Hypophysenvorderlappen. Obj. 20, Makam Okular 8.

phoben Zellen wesentlich enger aneinander gelagert als normal, was offenbar durch einen Ausfall von Zwischengewebe bedingt ist.

Der Hinterlappen zeigte keine Besonderheiten. Im wesentlichen besteht er aus Glia mit vereinzelt chromophoben Zellen, die sich vor allem an der Peripherie finden. Ganz vereinzelt sind eosinophile Zellen vorhanden.

Ein Vergleich des Drüsenteils der Hypophysen normaler und chondrodystrophischer Embryonen zur Zeit des Ausschlüpfens ergibt demnach in der histologischen Entwicklung keine sehr wesentlichen Unterschiede, vor allem sind die Mengenverhältnisse der verschiedenen Zelltypen hier wie dort die gleichen. Es ist jedoch ein auffallendes

Kennzeichen der Hypophyse chondrodystrophischer Embryonen, daß die folliculäre Gliederung des Vorderlappens ganz oder nahezu fehlt. Die Drüsen chondrodystrophischer Embryonen sind ferner durch geringere Größe und flache Gestalt ausgezeichnet, die den Eindruck erwecken, daß die Organe durch äußere Kräfte zusammengedrückt oder wahrscheinlicher in ihrer Entfaltung gehemmt worden sind. Nach den Befunden an normalen Kücken erscheint es unwahrscheinlich, daß die Hypophyse vor dem Ausschlüpfen eine wesentliche sekretorische

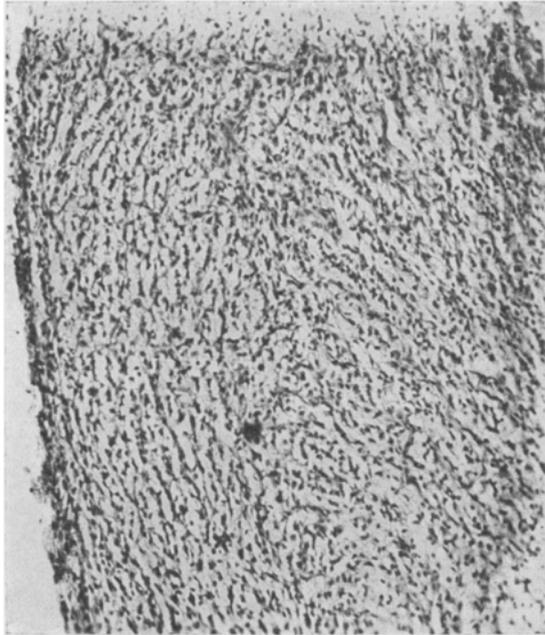


Abb. 11. Hypophysenvorderlappen eines chondrodystrophischen Embryos (1710).  
Obj. 20, Makam Okular 8.

Funktion innehat. Es liegt vielleicht näher, anzunehmen, daß der Verkleinerung der Sella turcica (als Folge der für Chondrodystrophie charakteristischen anormalen Schädelgestalt) eine ursächliche Bedeutung für die Unterdrückung der normalen Größen- und Gestaltsentwicklung des Hypophysenvorderlappens zukommt. Daneben mag eine leichte Verzögerung der histologischen Entwicklung bestehen, wie wir sie auch bei anderen Drüsen festgestellt haben.

#### *Zirbeldrüse.*

Von der Zirbeldrüse konnten bisher zwei Fälle chondrodystrophischer Embryonen (1710, 1526) untersucht werden. Die Größe und Gestalt dieser Drüse erschienen normal.

Die Zirbelzellen sind in der Drüse des chondrodystrophischen Embryos wesentlich kleiner als normal und etwas mehr ellipsoid gestaltet. Die Zellen zeigen eine etwas stärkere und etwas mehr basophile Färbung als normal. Außerdem ist in der Drüse weniger retikuläres Bindegewebe vorhanden als normal. Eine Spezialfärbung zum Nachweis von Kernexkretion konnte nicht verwendet werden. Im ganzen lassen sich die Befunde wohl auch hier als das Ergebnis einer leichten Verzögerung der Entwicklung bei den chondrodystrophischen Embryonen verstehen.

#### *Allgemeines.*

Ogleich im ganzen nur Drüsen von sechs chondrodystrophischen Embryonen zur Untersuchung kommen konnten, glauben wir, daß die Ergebnisse Beachtung verdienen, besonders weil alles Material aus lebenden Embryonen entnommen worden war. Für die Bedeutung unserer Befunde ist es ferner von größter Wichtigkeit, daß die Struktur der Drüsen normaler und gleichaltriger Vergleichstiere eine erstaunlich geringe Verschiedenheit aufwies, und daß auch die an den verschiedenen Drüsen chondrodystrophischer Embryonen gefundenen Abweichungen von der Norm bei verschiedenen Individuen in gleicher Weise erhoben werden konnten.

Abweichungen hinsichtlich Größe und Form der Organe konnten wir nur an der Hypophyse feststellen. Die übrigen Befunde an der Hypophyse lassen es aber wenig wahrscheinlich erscheinen, daß krankhafte Zustände der Hypophyse selbst für diese Größen- und Gestaltsveränderung verantwortlich zu machen sind. Es liegt näher, anzunehmen, daß die morphologischen Abweichungen der Hypophyse bei Chondrodystrophie in unserem Material wie in dem anderer Untersucher mit den für die Mißbildung typischen Schädelverunstaltungen in Zusammenhang zu bringen sind. Andererseits kann es keinem Zweifel unterliegen, daß sämtliche Drüsen mit innerer Sekretion bei chondrodystrophischen Hühnerembryonen eine leichte Verzögerung der histologischen Differenzierung zeigen. Unsere Befunde berechtigen uns jedoch nicht, eine der Drüsen mit dem Auftreten der Chondrodystrophie in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Auch zu einer pluriglandulären Deutung der Ätiologie der Mißbildung dürften die Befunde nicht ausreichen. Wir nehmen an, daß eine, wenn auch leichte, Verzögerung der Allgemeinentwicklung mit Chondrodystrophie verbunden ist und für die Verzögerung in der Entwicklung der Drüsen mit innerer Sekretion verantwortlich gemacht werden muß.

#### *Zusammenfassung.*

Eine vergleichende morphologische und histologische Untersuchung der Drüsen mit innerer Sekretion normaler und chondrodystrophischer

Hühnerembryonen am Ende der Embryonalentwicklung zeigte Anzeichen einer leichten Verzögerung in der histologischen Differenzierung von Thymus, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Hypophyse und Zirbeldrüse. Der Hypophysenvorderlappen ist bedeutend kleiner als normal, und zeigt nicht unwesentliche Strukturveränderungen. Im ganzen scheinen die Befunde jedoch darauf hinzuweisen, daß die Differenzierungshemmungen der innersekretorischen Drüsen sekundärer Natur sind und nicht zur Erklärung der Entstehung der Mißbildung herangezogen werden können.

---

#### Literaturverzeichnis.

*Berblinger, W.*, Die Glandula pinealis (Corpus pineale). Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie **8**. Drüsen mit innerer Sekretion. Berlin 1926. — *Herxheimer, G.*, Die Epithelkörperchen. Ibid. — *Keene, M. F.*, and *E. E. Hewer*, Glandular activity in human foetus. Lancet **207** (1924). — *Kohn*, Die Epithelkörperchen. Erg. Anat. **9** (1900). — *Kraus, E. J.*, Die Hypophyse. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie **8**. Drüsen mit innerer Sekretion. Berlin 1926. — *Landauer, W.*, Untersuchungen über Chondrodystrophie I. Arch. Entw.mechan. **110** (1927). — *Nonidez, J. F.*, and *H. D. Goodale*, Histological studies on the endocrines of chickens deprived of ultraviolet light. I. Parathyroids. Amer. J. Anat. **38** (1927). — *Schmincke, A.*, Pathologie des Thymus. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie **8**. Drüsen mit innerer Sekretion. Berlin 1926. — *Tilney, F.*, Contribution to the study of the hypophysis cerebri with especial reference to its comparative histology. Memoirs of the Wistar Institute of Anatomy and Biology **1911**, Nr 2. — *Wegelin, C.*, Schilddrüse. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie **8**. Drüsen mit innerer Sekretion. Berlin 1926.

---