

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg [Direktor: Geh. Rat Prof. M. B. Schmidt] und dem Pathologischen Institut des Staatlichen Krankenstiftes Zwickau [Direktor: Prof. P. Heilmann].)

## Beiträge zur Kenntnis der thyreosuprarenalen Erkrankung (M. B. Schmidt).

Von  
Ruth Köhler.

(Eingegangen am 21. März 1931.)

### I. Teil. Schrifttum, Kasuistik.

Schon vor 60 Jahren, also bereits 15 Jahre nach *Addisons* Beschreibung der Symptome der Nebennierenerkrankung, ist im Schrifttum auf gehäuftes Auftreten gleichzeitiger Erkrankung der beiden auf den Sympathicus einwirkenden inneren Drüsen, Schilddrüse und Nebenniere, von klinischer Seite hingewiesen worden. *Risel* erwähnt Vorkommen von Struma bei verkäsender Tuberkulose der Nebennieren.

1912 gruppierte *Sourdel* die pluriglandulären Symptomenkomplexe. Als 2. Gruppe nennt er *Addisonsche*, vergesellschaftet mit *Basedowschen* Erscheinungen: häufig Struma, Glotz- und Glanzaugen, Herzerweiterung.

1914 berichtet *Rössle* in der Deutschen Pathologischen Gesellschaft über einen Fall von *Addison* mit *Basedow*, und zwar mit hämorrhagisch-entzündlichen Veränderungen vorwiegend der inneren Rindenschicht, und beträchtlicher Infiltration der Schilddrüse. Er weist ebenfalls auf „häufigeres Vorkommen des thyreosuprarenalen Syndroms unter den pluriglandulären Erkrankungen“ hin. In der Aussprache wird von *Sternberg* und *Oberndorfer* je ein Fall von *Addisonscher* Erkrankung angeführt, bei dem sich eine deutliche Atrophie der Schilddrüse mit Vermehrung der lymphatischen Teile in dieser fand, trotzdem die Nebennierenerkrankung das eine Mal das gesamte Organ, das andere Mal nur die Rinde betraf.

1916 berichtet *Lucksch* über einen Fall von Nebennierenveränderungen mit großen Rundzellinfiltraten (Sympathicusbildungszellen?), die er für schleichende Vorgänge mit Atrophien, Nekrosen und regenerativen Bestrebungen — ähnlich denen bei der Lebereirrhose — hält, deren Schädlichkeit hier unbekannt ist. Dabei fanden sich gleiche Vorgänge in der Schilddrüse, allerdings auch in der Hypophyse und den Hoden.

1919 beschreibt *Dubois* 6 Fälle von Morbus Addison durch tuberkulöse Verkäsung der Nebennieren, bei denen er in etlichen Schilddrüsen „sozusagen in jedem Läppchen“ Lymphzellenhaufen und Plasmazellen fand, was er (mit *Kocher*) als Folge der abnormen Schilddrüsenbeanspruchung durch den Nebennierenausfall — und eventuell als Ersatz verbrauchten Schilddrüsenorgans durch lymphatisches — auffaßt, wie dies auch *v. Werdt* häufig da beobachtete, wo Schilddrüsenorgans an Druckatrophie zugrunde geht.

In den letzten 10 Jahren sind noch von *Bloch*, *Kiefer*, *Voigt* Fälle von *Addison*-scher Erkrankung beschrieben, bei deren histologischen Untersuchung die Schilddrüsen sich auffallend reich an lymphatischem Gewebe zeigen und ausdrücklich als „basedowähnlich“ erwähnt werden.

Während an vielen dieser Fälle die Ursache der *Addison*schen Erkrankung bekannt ist (Tuberkulose bei den Fällen von *Risel* und *Dubois*, Verkalkung der Nebennieren in *Sternbergs*, hämorrhagische Entzündung in *Rössles* Fall, Lues in *Voigts* Fall) wird eine ebenfalls große Anzahl — vorwiegend von Erkrankungen der Rinde — als reine Atrophie aufgefaßt.

1926 berichtet nun *M. B. Schmidt* in der Deutschen Pathologischen Gesellschaft ausführlich über 2 Fälle *Addison*scher Erkrankung, bei denen sich ausgedehnte Atrophie der Nebennierenrinde und histologisch ganz ähnliche Bilder in der Schilddrüse fanden. *M. B. Schmidt* nimmt an, daß sich in der Schilddrüse die gleichen Vorgänge wie in den Nebennieren abspielen. Bei dem viel größeren Organ braucht sich ja klinisch noch keine Unterleistung bemerkbar zu machen, da der Tod durch den Nebennierenausfall dem völligen Untergang des Schilddrüsenparenchyms zuvorkommt. Eine infektiös-toxische Schädigung war in beiden Fällen nicht nachweisbar, so daß die degenerativen Prozesse durch eine besondere Hinfälligkeit der Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfollikelzellen erklärt werden müssen. Es würde sich also dieser Anschauung nach um eine parallel laufende Erkrankung in den beiden innersekretorischen Drüsen handeln, wahrscheinlich auf Grund einer konstitutionell minderwertigen Anlage innerhalb des innersekretorischen Systems. Eine derartige konstitutionelle Ursache nimmt *M. B. Schmidt* auch für die anderen pluriglandulären Sklerosen an, wobei er sich in Gegensatz zu *Falta* setzt, der die multiple Blutdrüsensklerose als eine infektiös-toxische Erkrankung ansieht.

1928 und 1929 beschreiben *Kovács* und *E. Omelsky* Fälle von *Addison*-scher Erkrankung mit völligem Schwund der Rinde, sichtlich dem gleichen Bild wie bei *M. B. Schmidts* Fällen, und vielleicht auch bei den von *Roloff*, *v. Hansemann*, *Langerhans*, *Karakascheff*, *Kiefer* und *Kraus* beschriebenen, die ja alle den gleichen Untergang der Rindenzellen, aber keine Zeichen einer echten Entzündung bieten, keine Bindegewebsvermehrung, keine Leukocyten, keine Verwachsungen mit der Nachbarschaft aufweisen, und sich als Atrophie durchaus unbekannter Entstehung erweisen. *Kovács* und *Omelsky* bezeichnen diesen Prozeß als cytotoxische Schrumpfung und nehmen eine gleichartige hämatogen-toxische Ursache sowohl für den Untergang der Nebennierenrindenzellen wie auch der Schilddrüsenepithelien an. Auch *Fahr* und *Reiche* nehmen ein schädigendes Agens an (1920), doch deuten sie bereits auf das konstitutionelle Moment hin, das hier, bei *Addison*scher Erkrankung dreier Brüder, ja ganz besonders hervortritt.

Nun beschreibt 1928 *Kreibitz* ebenfalls 2 Fälle von biglandulärer Erkrankung, die er als reine Atrophie der Nebennierenrinde ansieht, mit *nachfolgender* Erkrankung der Schilddrüse, verursacht durch den Ausfall der Nebennieren aus der Zusammenarbeit des innersekretorischen Systems.

Dieser Gedanke scheint in den zahlreichen, zum Teil oben angeführten Fällen, bei denen sich bei Tod an *Addison'scher* Erkrankung, schon klinisch, oder erst bei der Sektion makroskopisch oder mikroskopisch pathologische Veränderungen an der Schilddrüse fanden, eine gewisse Bestätigung zu finden. Man müßte dann wohl an eine gewisse Gesetzmäßigkeit in der Krankheitsfolge der beiden Organe glauben, wie dies vielfach auch bei den pluriglandulären Erkrankungen mit Beteiligung der Hypophyse angenommen wird (*Omelsky, Maresch*), mögen sie als hypophysäre Kachexie oder als multiple Blutdrüsensklerose angesehen werden.

Es war uns daher lehrreich, als in Zwickau innerhalb eines halben Jahres 2 Fälle von *Addison'scher* Erkrankung zur Sektion kamen, von denen sich der erste als typische biglanduläre Erkrankung nach *M. B. Schmidt* erwies, während der zweite zwar die gleichen atrophischen Veränderungen an den Nebennieren, aber nicht die geringsten Veränderungen der Schilddrüse zeigte. Dieser zweite Fall spricht entschieden *gegen* die Annahme, daß die Schilddrüsenveränderung eine Folge der klinisch im Vordergrund stehenden *Addison'schen* Erkrankung sein müßte und läßt eher vermuten, daß es sich hier eben um eine einfache Atrophie in konstitutionell schwach angelegten Organen handeln müsse.

Die vorgeschichtlichen Angaben sind in beiden Fällen leider sehr beschränkt, da die beiden Kranken schon kurz nach der Aufnahme, resp. noch vor der ersten gründlichen Untersuchung starben.

Erster Fall (Sektion 485/28). 42jähriger Bergmann. In den letzten 2 Jahren wechselnd Durchfälle und Verstopfung, schließlich immer häufiger werdendes Erbrechen. Deshalb Verdacht auf Magenkrebs und Krankenhausaufnahme in völlig kachektischem Zustand. Keine besondere auffallende Pigmentierung, wegen von Kindheit an bestehender, leichter, aber ausgedehnter Ichthyosis serpentina.

*Leichenbefund:* Hochgradige Abmagerung. Haut im ganzen gelblich-graubraun, mit zahlreichen dunkler pigmentierten kleinen, an manchen Teilen von hellem Hof umgebenen Stellen. An den Streckseiten der Oberarme, Unterarme und Beine die Haut rau, deutlich verdickt und schuppig, mit dunklerer Färbung mehr schlangenhautförmig. *Schilddrüse:* Linker Lappen von entsprechender Größe, Isthmus auffallend schmal. Rechter Lappen nur halb so groß wie der linke. Auf dem Durchschnitt Organ überall gelbrosa, gleichmäßig gekörnt, von gleichmäßig derber Konsistenz. *Thymus* nicht mehr auffindbar. *Herz* klein (200 g). Wandmuskulatur der linken Kammer 10, die der rechten nur 7 mm stark. *Aorta* schmal (4,6 cm Umfang im Brustteil), elastisch. Intima frei von Einlagerungen, zart, ebenso die der Krangefäße. *Lungen:* Ziemlich saftreich, in den Unterlappen hinten bronchopneumonische Herde. Beide Lungen und die entsprechenden Lymphknoten stark anthrakotisch. Keine frischen oder alten tuberkulösen Veränderungen. *Pankreas* frei von Veränderungen, *Leber* etwas klein (990 g).

Beide *Nebennieren* auffallend klein, die linke im Fettgewebe am oberen Nierenpol kaum auffindbar. An den Rändern beide nahezu papierdünn, in der Mitte 2—3 mm dick. An der Aorta, im kleinen Becken, *keine* Neben-Nebennieren.

Zur histologischen Untersuchung wurden Teile der Nebennieren in Chrom eingelegt (nach *Wiesel* in eine Mischung von 10 Teilen 5%iges Kaliumbichromat, 20 Teilen 10%iges Formalin und 20 Teilen Aqua destillata, nach etlichen Tagen in 5%iges Kaliumbichromat). Die Chromierung des Markes gelang in beiden Fällen nicht mehr. Gefärbt wurden die Präparate, ebenso die des experimentellen II. Teiles, mit Hämatoxylin, nach *van Gieson*, mit *Giemsas* Farblösung, polychromem Methylenblau, Alauncarmin, Hämtoxylin-Sudan, Resorcin-Fuchsin. Bei der Färbung mit *Giemsa* fanden sich günstige Übersichtsbilder vom Pankreas: während sich die Zellen der Läppchen blau färben, fallen die intraacinarären Zellen und die der Ausführungsgänge viel heller aus, wogegen die *Langerhansschen* Inseln sich durch ihre grau-rosa Färbung außerordentlich gut abheben. Im allgemeinen wurden die Organe in 10%igem Formalin fixiert und in der Mehrzahl gefroren geschnitten, nur wenige in Paraffin eingebettet.

*Histologische Untersuchung. Nebennieren:* Kapsel zart. An sie schließt sich eine Schicht lockeren, feimashigen Bindegewebes an, das das Rindenstroma darstellt, in dem sich nur stellenweise vereinzelte Lymph- und Plasmazellen finden und ganz schwach färbbare große, vielgestaltige Zellen mit blassem, großem Kern, die zugrundegehende Rindenzellen zu sein scheinen, tatsächlich mit Sudanfärbung noch Spuren feintropfiger Verfettung zeigen, und meist einzeln, hier und da auch zu dreien oder vierten beisammen liegen, von einer Capillare umgeben. Normales Rindengewebe nirgends auffindbar, doch liegen in dem zusammengesinterten Stroma mehrere scharf abgegrenzte Rindenknötchen (Regenerate), durch eine Capillare und einen schmalen Streifen des mashigen Bindegewebes vom Mark getrennt. An der der Kapsel zugewendeten Seite der Rindenadenome dringen von einem schmalen Streifen des Rindenstromas her zahlreiche Rund- und Plasmazellen ins Innere der Knötchen. Die Knötchen zeigen nirgends das typische Bild einer der 3 Rindenschichten. Mark völlig erhalten, nur an ganz vereinzelten Stellen ziehen keilförmig von der Rinde her kleine dichte Rundzelleninfiltrate nach dem Zentrum zu, zum Teil die sonst überall gut erhaltenen Markzellen verdrängend. Die Capillaren in allen Schichten der beiden Nebennieren auffallend weit und blutreich. Links das gleiche Bild wie rechts, nur die Rindenknötchen spärlicher und kleiner, Marksubstanz etwas schmaler, so daß das ganze Organ fast nur  $\frac{1}{3}$  so groß ist wie das rechte. Nirgends Narben oder Leukocyten, die Gefäße zartwandig, frei von Thromben, die Zelleinlagerungen in ihrer Verteilung nicht an den Verlauf größerer Gefäße gebunden. *Schilddrüse:* Bläschen klein bis mittelgroß, kolloidhaltig, mit durchwegs flachem, höchstens kubischem Epithel. Bindegewebe nirgends vermehrt. In vielen Gesichtsfeldern kleine, fast völlig von Rundzellen (Lymphzellen) durchsetzte Läppchen, so daß sie fast wie Lymphknötchen aussehen. In ihnen bei stärkerer Vergrößerung Reste von Schilddrüsenbläschen, einzelne oder noch eben ringförmig angeordnete Epithelien (ganz blaß färbbar) und spärliches Kolloid. Das ganze erinnert so inmitten der Lymphzellen an die sogenannten Keimzentren. In diesen lymphatischen Herden kein Reticulum. Im interlobulären Bindegewebe nur hin und wieder spärliche Lymphzellen. *Hypophyse* zeigt nirgends entsprechende Veränderungen. *Pankreas* ebenfalls o. B.

Da sich bei der Sektion kein Anhaltspunkt für eine septische oder chronisch-entzündliche Erkrankung fand, und histologisch eben nur die Nebennieren und die Schilddrüse verändert waren, ist dieser Fall der *thyreosuprenalen* Erkrankung, wie sie *M. B. Schmidt* 1926 beschrieb, zuzurechnen, zumal die histologischen Befunde ganz mit denen *M. B.*

*Schmidts* und *Kreibigs* übereinstimmen. Gegen eine infektiös-entzündliche Erkrankung spricht auch in diesem Fall das Fehlen von Leukocyten und jeglicher Spur von Bindegewebsvermehrung. Es muß sich um eine allmähliche Degeneration der Rindenzellen mit nachfolgender Einwanderung von Lymphzellen gehandelt haben, die die geschädigten Zellen zur Resorption gebracht haben und nun auch in die bis jetzt wohl ausgleichend tätigen, aber zuletzt ebenfalls schwer geschädigten Regenerate eindringen. Als Ursache kann wohl nur eine konstitutionelle Minderwertigkeit der beiden innersekretorischen Drüsen — gleich ob nun noch mit oder ohne vom Blut aus wirkende Gifte — in Frage kommen. Der fast völlige Schwund der Rindenzellen wie auch der Rundzellen aus dem Rindenstroma weisen ebenso wie der klinische Verlauf auf einen chronischen Vorgang hin. Den gleichen Eindruck wie bei den Nebennieren hat man beim Betrachten der Schilddrüse. Auch hier finden sich vereinzelte atrophische Zellen inmitten von Rundzellen, welche wahrscheinlich bereits die übrigen Zellen der betroffenen Bläschen zum Schwund gebracht haben. Ob die Veränderungen in den Schilddrüsen jedoch als Folge der mangelhaften Nebennierenleistung aufzufassen sind, wie dies *Kreibig* annimmt, oder die Schilddrüsenzellen doch etwas widerstandsfähiger gegen eine gemeinsam wirkende und unbekannte Schädlichkeit oder Überbelastung infolge zu geringer oder andersartiger Anlage sind, ist nicht zu ersehen. Daß es sich viel eher um eine selbständige (und *nicht* nachfolgende) Atrophie auf Grund besonderer Anlage in beiden innersekretorischen Organen handeln muß, wenn sich eine thyreosuprarenale Erkrankung entwickeln soll, zeigt folgender Fall von *Addisonscher* Erkrankung, der 5 Monate später ebenfalls in Zwickau zur Sektion kam:

Frau M. F., 46 Jahre alt. Ins Krankenstift wegen *Addisonscher* Erkrankung eingewiesen, noch vor dem Transport auf die Station verstorben. *Vorgeschichte*: Seit Sommer 1928 die Pigmentierung aufgefallen. Damals wegen allgemeinen Schwächegefühls, Gewichtsabnahme in ärztliche Behandlung gegangen. Im Februar weitere Verschlechterung, Rückenschmerzen, starker Gewichtssturz, Husten. Vom behandelnden Arzt damals *Addisonische* Erkrankung, Pleuritis sicca, festgestellt. Kein Befund für Lungentuberkulose. Ende März akute Verschlimmerung, so daß die Kranke nicht mehr in die Sprechstunde kommen konnte. Am 10. April 1929 Tod.

*Sektionsbefund*: Zierlicher Körperbau, mittlerer Ernährungszustand. Hautfarbe fast gleichmäßig bronzefarben, auf Brust und Armen, am Gesicht und Hals vereinzelt und in kleineren Gruppen geordnete, dunklere Fleckchen. Mundschleimhaut verwaschen, streifig-bräunlich pigmentiert, Zunge braun. In den Achselhöhlen und am Schamberg auffallend dünne Behaarung. Reichliches, schwarzbraunes Kopfhaar. In den Extremitäten keine Totenstarre, Muskulatur auffallend schlaff. *Schilddrüsen*: Beide Lappen pflaumengroß, von mittlerer Konsistenz, gleichmäßig granuliert. *Thymus* nicht mehr auffindbar. *Herz* kleiner, als der Faust der Leiche entspreche. Herzmuskulatur schlaff, auf dem Durchschnitt gleichmäßig braunrot.

Die großen Gefäße sind zartwandig und elastisch, frei von Intimaeinlagerungen. Aorta schmal (Umfang der Brustaorta 4 cm). *Lungen*: In beiden Unterlappen einige kleine bronchopneumonische Herde. Links einige zarte Verwachsungen

zwischen Zwerch- und Lungenfell. Lungen auffallend saftreich. Nirgends tuberkulöse Veränderungen. *Lymphknoten* der Bifurkation bis haselnußgroß, die des Gekröses sind bis erbsengroß, derb. Im Duodenum eine 1,5 m lange *Taenia saginata*. *Pankreas* etwas schmal, von normaler Länge. *Leber* und *Niere* o. B. Kleinapfelgroßes subseröses *Uterusmyom*. Beide Eierstöcke mit zahlreichen Einziehungen. *Nebennieren* auffallend klein, die linke  $3,5 \times 2,5$  cm in der Fläche, in der Mitte 0,3 cm stark, an den Rändern papierdünn, die rechte  $3 \times 2,2$  cm, in der Mitte 0,3 cm dick, an den Rändern ebenfalls papierdünn; dabei gut von ihrer Umgebung ablösbar. Auf dem Durchschnitt nur stellenweise Mark und Rinde voneinander unterscheidbar. Makroskopisch kein Lipoidgehalt. Keine Neben-Nebennieren.

*Mikroskopischer Befund:* In den Nebennieren fast das gleiche Bild wie im vorigen Fall: Nahezu völliger Schwund der Rindenzellen, im zusammengesinterten Rindenstroma, das frei von akuten Veränderungen, einige Rindenadenome, mit nur noch schwach färbbaren Kernen und spärlichem feintropfigem Lipoidgehalt. Mark noch gut erhalten, praktisch fast das ganze Organ darstellend, mikroskopisch gut erhalten, mit geringen Rundzeleinlagerungen. Auch in diesem Fall keine Bindegewebsvermehrung, keine Leukozyten, im Rindengerüst keine größeren Herde. *Schilddrüse* mit mittelgroßen Bläschen und reichlichem zähem, stark eosinfärbbarem Kolloid. Epithelien meist kubisch, gute Kernfärbung. Bindegewebe nirgends vermehrt. In Schnitten aus allen Abschnitten der Schilddrüse *nirgends* Lymphzellenherde zwischen oder innerhalb der Läppchen.

Es handelt sich hier also um 2 Fälle, die klinisch den Eindruck einer chronisch verlaufenden *Addisonischen* Erkrankung machten. Bei dem ersten finden sich neben der Atrophie der Nebennierenrinde auffallende atrophische Vorgänge in der Schilddrüse; bei dem zweiten dagegen sind nur die Nebennieren erkrankt, während die Schilddrüse makroskopisch und mikroskopisch ein für die hiesigen Verhältnisse (*Heilmann*) geradezu normales Bild zeigt. Die Veränderungen an den Nebennieren sind in beiden Fällen auffallend gleichartig: beide Male handelt es sich um eine reine Rindenatrophie, ohne daß eine ursächliche infektiöse Erkrankung nachweisbar wäre. Ja, man muß sogar in beiden Fällen auf Grund des histologischen Bildes der Restzustände eine örtlich-infektiöse Schädigung an den innersekretorischen Organen ausschließen. Und dabei das *verschiedene* Verhalten der Schilddrüse! Wäre diese bei den bisher beschriebenen Fällen von biglandulärer Erkrankung sekundär — infolge des Nebennierenausfalles — erkrankt, so müßte man ihre Mitbeteiligung in jedem Falle chronisch verlaufender Addisonerkrankung erwarten, während sie z. B. in meinem 2. Fall sicher fehlte. Der Grund für dieses verschiedene Verhalten kann in konstitutionellen Einflüssen gesucht werden, in dem Sinne, daß nur hinfälligere Organe der Atrophie verfallen; dasselbe Schicksal erreicht die eventuell ausgebildeten, zum Ausgleich eintretenden Regenerate — und es bleibt dabei völlig unbenommen, ob diese regressiven Prozesse zuerst in den Nebennieren und erst später in den Schilddrüsen, oder in beiden Organen gleichzeitig einsetzen und nur infolge des Größenunterschiedes die Nebennieren klinisch und schließlich auch pathologisch-anatomisch im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen.

Daß nun nachweislich auch bei so zahlreichen Fällen von Morbus Addison auf infektiöser oder sonstiger Grundlage bei der Sektion oder

schon klinisch eine gleichzeitige pathologische Veränderung an der Schilddrüse bestanden hat, braucht dabei gar nicht zu verwundern oder als Beweis für einen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen angesehen zu werden. Ist doch die Schilddrüse überhaupt ein Organ, das häufig bei gestörter oder ungestörter Leistung anatomisch verändert befunden wird (*Simmonds, Vogel, Hecker, v. Werdt*), und zwar in einer Häufigkeit, die zu der geringen Zahl der Nebennierenerkrankungen in gar keinem Verhältnis steht. Warum soll man dann nicht beispielsweise auch bei Tuberkulose der Nebennieren eine Struma, selbst eine Basedowstruma oder eine atrophische Schilddrüse finden?

## II. Teil. Experimentelle Beiträge.

Um mittels Tierversuchs die etwaige Beeinflussung einzelner innersekretorischer Organe, vor allem der Nebennieren und Schilddrüse, eventuell auch des Pankreas aufeinander histologisch nachzuprüfen, wurde bei einer Anzahl Meerschweinchen die linke Nebenniere entfernt (1. Versuchsreihe), später die rechte gequetscht (2. Versuchsreihe). 9 Meerschweinchen bekamen längere Zeit hindurch Einspritzungen von Thyroxin (3. Versuchsreihe) und 6 größere Mengen Insulin (4. Versuchsreihe). Schließlich wurde 2 kräftigen Meerschweinchen regelmäßig Alt-tuberkulin in großen Mengen unter die Bauchdecken gespritzt (5. Versuchsreihe).

Bei der 1. und 2. Versuchsreihe bezweckten wir (nach dem Vorschlag von Herrn Geheimrat *Schmidt*), durch ausgedehnte Schädigung der Nebennieren ein Stadium der Leistungsunfähigkeit dieses Systems hervorzurufen. Um eine unerwünschte Regeneration der etwa stehenbleibenden Reste möglichst zu umgehen, wurden ausgewachsene Tiere bevorzugt, obwohl hier die Entfernung der Nebennieren wegen größeren Fettpolsters in deren nächster Nachbarschaft nicht ganz so rasch vor sich gehen kann. Dabei zeigte sich, daß bei gleichzeitiger Entfernung der linken Nebenniere, die meist ohne größeren Blutverlust bei einer Operationsdauer von 20 bis 12 Min. glatt verläuft, und möglichst ausgedehnter Quetschung der rechten Nebenniere in gleicher Sitzung die Tiere schon in der ersten Stunde, in der folgenden Nacht oder am folgenden Tag verschieden.

Diese Tiere erwachten ebenso rasch, wie die einseitig operierten aus ihrer Betäubung, hatten oft zu Anfang auch Fresslust, wurden dann bald apathisch, konnten sich nicht mehr aufrecht erhalten, und lagen schließlich mit gestäubtem Haar in tetanischem Kramp fzustand auf der Seite. Bekamen sie beim Einsetzen des Schwächezustandes 0,2—0,5 ccm Suprarenin. hydrochloric. Höchst 1:1000 unter die Haut, so konnte man öfters für  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde, auch länger, deutliche Wiederbelebung an ihnen wahrnehmen. Das Fell glättete sich, die Augen wurden munterer, die Fresslust kam wieder. Danach trat aber jedesmal unweigerlich der oben beschriebene Zustand und schließlich das Ende ein.

Da wir aber keinen akuten Verlauf einer Nebenniereninsuffizienz-erkrankung herbeizuführen bezweckten, sondern eine Einwirkung auf

die Schilddrüse nur bei lange dauernder Unterleistung der Nebennieren zu erwarten gewesen wäre, wurde nun entweder überhaupt nur die linke Nebenniere beschädigt bzw. ganz entfernt oder erst Wochen nach der ersten Operation auch noch die rechte gequetscht.

#### *Technik:*

Eine völlige Entfernung der linken Nebenniere ist bei Laparotomieschnitt ganz gut möglich, da sie nur dem oberen Nierenpol dichter anliegt, von dem man sie leicht stumpf oder scharf lösen kann. Legt man dann eine Fadenschlinge (feine Seide) um das ganze Organ, so kann man es ohne jeglichen Blutverlust im ganzen entfernen. Rechts ist eine vollständige Entfernung unmöglich. Die Nebennieren des Meerschweinchens sind zwar verhältnismäßig große, durch ihre gelbliche Farbe sehr gut sichtbare und ihre glatte Oberfläche sehr gut abgegrenzte Organe, die rechte aber liegt der unteren Hohlblutader, der Leber und dem oberen Nierenpol so nahe an, daß man auch beim Quetschen mit der anatomischen Pinzette meist nur die untere Hälfte zerstören kann, will man die Leber und die Hohlvene nicht mit verletzen und so durch Blutungen das sofortige Ende herbeiführen. Wir erlebten bei solcher Quetschung 2mal völlige Infarzierung des oberen Nierenpols, einmal Nekrose der ganzen rechten Niere.

Alle diejenigen Tiere, die noch vor 21 Tagen verschieden, wurden untersucht, aber nicht mit als vollwertiger Versuch gebucht. Es fand sich bei diesen 15 Tieren niemals irgendeine Veränderung an den Schilddrüsen oder an der rechten Nebenniere.

Untersucht wurden histologisch die Nebennieren, Schilddrüsen, Leber, das Pankreas, eventuell Thymus und einige Male bemerkenswert erscheinende Nebenbefunde (Gewächs, Eierstockseysten). Die Nebennieren wurden chromiert.

Die Chromierung gelang am besten bei den umgebrachten Tieren, wo die Nebennieren sofort nach dem Tode in die Chromlösung nach *Wiesel* gelegt werden konnten. Die Organe wurden in 10%igem Formalin gehärtet, gefroren geschnitten und in in der gleichen Weise gefärbt, wie im ersten Teil angegeben.

Die Maße der Nebenniere betragen bei mittelgroßen Tieren (etwa von 300 bis 600 g Gewicht) links  $13 \times 5 \times 4$ , rechts bis  $11 \times 8 \times 5$  mm. Die linke Nebenniere ist meist etwas länger und schlanker als die flacher gebaute und kürzere, aber im ganzen größere rechte. Das Mark ist im Vergleich zur Rinde kleiner als dies beim Menschen der Fall ist. In der Längsachse ist es etwa 4—6 mm kürzer als das gesamte Organ. Die beiden anderen Durchmesser betragen nicht mehr als 1—2 mm. Von den Rindenschichten nimmt die Fasciculata den größeren Raum ein, ihre äußerste Zone enthält die meisten Lipoidablagerungen. Die Reticularis enthält bei älteren und sehr fetten Tieren sehr reichlich feinkörniges Pigment. Die Glomerulosa ist nicht immer ausgebildet, meist aber auf einzelnen Schnitten stellenweise sichtbar. Am deutlichsten tritt sie an den Umschlagsfalten der Rinde vor, die sich aber nicht bei jeder Nebenniere finden. Ihre Zellen sind kleiner, als die übrigen Rindenzellen, zeigen nahezu homogenen Zelleib, ganz selten spärlichen Lipoidgehalt, heben sich vor allem bei der Giemsa-Färbung (mit Essigsäure differenziert) graurosa deutlich von den mehr roten Zellen der Fasciculata ab. Die Markzellen sind vielgestaltig, mit homogenem Protoplasma, treten bei Giemsa-Färbung mit vorangegangener Chromierung neben den roten Rindenzellen und den — auch bei gesunden Tieren häufig vorkommenden — stark blau gefärbten Rundzellherden leuchtend hervor. Diese ziemlich kompakten Rundzellherde finden sich meist im Mark, häufig auch an der Berührungszone von Mark und Rinde. In der Rinde selbst



sind sie selten, schmal, langgestreckt, in Richtung der Fasciculi. Die Kapsel schließlich ist außerordentlich zart, durch lockeres Bindegewebe und geringes Fettgewebe von ihrer äußeren Umgebung getrennt.

Die Schilddrüsen sind paarige, schlanke, graurötliche Gebilde, etwa 6—11 mm lang und  $3-5 \times 3-4$  mm dick, die der Luftröhre seitlich anliegen, dicht unterhalb des Kehlkopfes. Der Isthmus fehlt meistens. Um keine Quetschungen und mikroskopischen Irrtümer (*Vogel*) zu verursachen, wurden sie stets mit dem oberen Abschnitt der Luftröhre und dem Kehlkopf gemeinsam entfernt und fixiert. Histologisch zeigen sie im allgemeinen ziemlich gleichgroße Follikel und kubisches Epithel, mehr oder weniger reichliches Kolloid. Oftmals findet man eine längere Randzone, die durchwegs nur kleine Follikel enthält, und die wohl als jüngerer Abschnitt anzusehen ist. An Stelle dieser kann man auch punktförmige Herde vorfinden von dichtstehenden Zellen, die in ihrem Bau und ihrer Kernstruktur durchaus den Follikel epithelien gleichen, aber kein Lumen, somit auch kein Kolloid umfassen. Sie werden von auffallend gefüllten Capillaren in kleine Gruppen, die wohl je einem künftigen Follikel entsprechen, eingeteilt. Diese Neubildungsherde finden sich meist am Rand, seltener in der Mitte der Schilddrüse. Bei jüngeren Tieren fanden sich öfters perivasculäre Ansammlungen eosinophiler Zellen. Eine bindegewebige Kapsel besitzen die Schilddrüsen der Meerschweinchen nicht. Die Randfollikel grenzen zum Teil an ihre Nachbarfollikel, zum Teil an Fettgewebe oder locker-maschiges Bindegewebe, in dem sich hie und da, ganz isoliert von der übrigen Drüse, noch vereinzelte Bläschen finden. Bindegewebszüge innerhalb der Drüse finden sich nur in engster Nachbarschaft der Gefäße. Es ist locker, enthält mitunter Fettzellen.

Die Bauchspeicheldrüse ist beim Meerschweinchen auffallend groß, und zwar dadurch, daß sich die Cauda von links her ins große Netz hinein fortsetzt und sich mit diesem umschlägt. Bei mittelgroßen Tieren fand sich häufig das Pankreas 9—11 cm lang, bei einem alten operierten Tier war es 13,5 cm lang. Mikroskopisch finden sich im Kopf auffallend wenige Inseln, dafür um so mehr und um so größere im Schwanzteil. Sie sind vom übrigen Pankreasparenchym scharf getrennt, oft durch ein feines Capillarsystem. Infiltrate konnten im Pankreas nie beobachtet werden. Übergänge von Inselzellen in andere Pankreas epithelien fanden sich nicht.

Die Leber ist sehr zart, außerordentlich bindegewebsarm, so daß die Läppchen unmittelbar aneinander grenzen. Die Leberzellen enthalten im allgemeinen keine Lipide, ihr wabiges Protoplasma mag wohl reichlich mit Glykogen angefüllt sein. (Keine speziellen Färbungen angestellt.) Zelleinlagerungen finden sich selten und sind dann von geringer Ausdehnung.

Thymusdrüsen fand ich nur bei Tieren unter 500 g. Sie waren 10—15 mm lang, zweilappig, ließen mikroskopisch deutlich Mark und Rinde unterscheiden und hatten zahlreiche, sich stark mit Eosin färbende Hassalsche Körperchen.

*1. Versuchsreihe:* Es handelt sich hier — wie schon oben erwähnt — um 9 Tiere, denen mittels Bauchschnittes in Urethannarkose die linke Nebenniere vollständig oder möglichst vollständig entfernt wurde. Falls nicht technisch-operative Ursachen den Tod der Tiere vorzeitig herbeiführten (Blutungen aus Leber- oder Milzzerreißung, anfangs zu lange Operationsdauer und Schädigung durch Äther-Chloroformnarkose), wurde diese Operation über Erwarten gut überstanden. In den nächsten 2—3 Wochen nahmen die Tiere allerdings etwas ab, erholten sich aber dann sehr gut, nahmen gut zu (um 200—500 g). Von 9 Tieren verdoppelten 5 ihr Körpergewicht bis zum Tage ihres gewaltsamen Endes.

Tier Nr.	Anfangsgewicht g	Abnahme p. o. g	Endgewicht g	Versuchsdauer Tage
56	570	120	450	21
132	250	50	450	40
35	460	20	940	430
156	420	40	840	430
157	450	100	830	250
166	500	130	940	420
125	380	40	820	350
91	380	10	780	350
133	450	30	900	350

Tier Nr. 132: Tod 40 Tage nach der Operation mittelbar an dieser (Narbenbruch, Einklemmung einiger Dünndarmschlingen, Ileus).

Tier Nr. 157 starb 250 Tage nach der Operation, nachdem es schon längere Zeit hindurch nicht so munter gewesen war wie sonst. Befund: Starke Blutungen in Herzbeutel und Pleurahöhlen, die von Durchbruchsstellen eines fast nußgroßen, äußerst blutreichen, schwammigen Gewächses herrührten, das vom Mediastinum ausgehend das Herz nach vorn verdrängte. Es war durch eine dünne, mehrfach geplatze Kapsel von seiner Umgebung getrennt. Keine weiteren Gewächse.

Histologisch zeigt das Gewächs schmale, sehr gefäßreiche und hyperämische Bindegewebiszüge, zwischen denen Nester von großen, vielgestaltigen Zellen, deren Kerne vielfach in Zerfall begriffen sind, liegen.

Das erste überlebende Tier wurde 21 Tage nach der Operation getötet, als seine Gewichtskurve noch im Absinken war. Die anderen Tiere wurden in einem Zeitraum von 40—430 Tagen nach der Operation getötet und untersucht und hatten dann schon wieder zugenommen.

Die Sektionen ergaben folgendes:

Die linke Nebenniere war in 7 Fällen völlig entfernt, so daß keine Reste mehr von ihr zu finden waren. In einem Fall fand sich ein kaum hirsekorngroßer Rest (Nr. 56), und in einem anderen (Nr. 156) war der stehengebliebene Rest zu einem normalgroßen, von seiner Umgebung gut abgesetzten Organ mit glatter Oberfläche regeneriert.

Den Hauptanteil an diesem neuen Organ trägt die Rinde. Das Mark ist nur an einigen Stellen punktförmig vorhanden, was wahrscheinlich den alten Resten entspricht. Die rechte Nebenniere ist in diesem Fall kleiner als die linke. Auffallend groß ist die rechte Nebenniere in 3 Fällen: bei Nr. 35 betragen ihre Maße  $15 \times 10 \times 6$ , bei Nr. 166  $14 \times 9 \times 6$ , bei Nr. 125  $14 \times 8 \times 5$  mm. Histologisch findet sich eine breitere Pigmentzone. Das chromaffine Gewebe wird in durchaus normaler Ausdehnung angetroffen,  $6-8 \times 1-2$  mm, ist kräftig chromiert, zeigt nur einzelne Rundzellinfiltrate in nicht größerer Ausdehnung als wir sie bei völlig unbehandelten Tieren auch fanden. Diese Rundzellherde, die wir in verletzten wie in unbeschädigten Nebennieren fanden, chromierten sich nicht mit, verhielten sich überhaupt ebenso, wie bei nichtbehandelten gesunden Tieren. Wir möchten sie daher nicht für Sympathogonien, sondern für Lymphzellen halten. Von ausgleichender Vergrößerung der rechten Nebennieren, wie sie bei linksseitiger Herausnahme bei jungen Kaninchen beobachtet wurde (*Stilling*), kann man aber in diesem Fall insofern nicht sprechen, als es sich hier um alte und sehr große Tiere handelt (820 und 900 g). Übrigens ist ausgleichende Hypertrophie auch beim Menschen beobachtet. So beschreibt *Hübschmann* 1921 einen Fall einseitiger Nebennierenschrumpfung

mit auffallender Vergrößerung der gesunden linken Nebenniere, an der ebenfalls vorwiegend die lipoidreiche Rinde beteiligt ist.

Es waren also von 9 Tieren 7 auf nur eine Nebenniere angewiesen. Die *Schilddrüsen* dieser Tiere zeigten weder makroskopisch noch mikroskopisch irgendwelche pathologische Veränderungen: je nach Größe des Tieres beträgt ihre Länge 6—12 mm, ihre Dicke 3—5 mm. In keiner einzigen Schilddrüse konnten atrophische Vorgänge beobachtet werden. Die Epithelien zeigen alle gute Färbbarkeit ihrer Kerne, nirgends finden sich Rundzellinfiltrate, nirgends genügend Bindegewebe, das auf völligen Schwund von Drüsenparenchym hinweisen könnte. Auch makroskopisch keine Verkleinerung der Organe.

Bei den älteren Tieren fanden sich jene schmalen Randzonen mit durchwegs kleinen Bläschen. Bei 3 Tieren fand sich ein kleiner Neubildungsherd noch ohne Follikelhohlraum und ohne Kolloid, wie oben beschrieben. Das Epithel ist meist kubisch, selten flach. Der Kolloidgehalt mäßig, wechselnd. Je größer die Schilddrüsen sind, desto größer sind auch ihre Hauptgefäße, die dann von einem etwas breiteren Streifen lockeren Bindegewebes mit vereinzelten Fettzellen begleitet werden. Bei dem Tier Nr. 125 fand sich in der Nähe einer Teilungsstelle des Hauptgefäßes ein kleiner langgezogener Drüsenschlauch mit Zylinderepithelien ausgekleidet, das stellenweise polsterartig ins Lumen ragt. In seiner Nachbarschaft finden sich zahlreiche eosinophile Zellen. Die meisten Follikel, wie auch dieser Drüsenschlauch, enthalten kein Kolloid.

#### *Leber o. B.*

Am *Pankreas* fiel auf, daß die Inseln bei 4 Tieren (Nr. 35, 156, 166, 125) recht zahlreich und groß, dabei größtenteils blutüberfüllt waren. Infiltrate, atrophische Vorgänge wurden nirgends gefunden. Bei den älteren Tieren, die an sich sehr fett waren, fand sich reichlich Fettgewebe auch zwischen den Läppchen der Bauchspeicheldrüse.

Bei den 2 jüngsten Tieren, Nr. 56 und 132 (beide 450 g schwer), die 21 resp. 40 Tage nach der Operation untersucht wurden, fand sich je eine zweilappige, etwa 1,5 cm lange *Thymusdrüse* vor. Histologisch Mark und Rinde gut unterscheidbar, in ersterem mehrere *Hassalsche* Körperchen.

Unter den 9 Tieren war 1 Weibchen. Hier (Nr. 35) fand sich bei der Sektion links eine erbsengroße *Ovarialcyste*, die histologisch mehrere, mit kubischem Epithel ausgekleidete Kammern zeigte.

2. *Versuchsreihe:* Hier wurden linksseitig epinephrektomierte Tiere je nach dem Heilungsverlauf der ersten Laparotomiewunde 19—158 Tage später nochmals operiert, und zwar wurde die rechte Nebenniere möglichst ausgiebig mit der Pinzette gequetscht und die zerquetschte Masse entfernt. Auch nach der 2. Operation war ein Gewichtssturz zu verzeichnen. Bei jeder solchen Operation wurde das alte Wundbett nachgesehen. Es fanden sich niemals sichtbare Nebennierenreste auf der linken Seite, allerdings waren einige Male ausgedehnte Verwachsungen hinderlich. Unter den 11 Tieren, die länger als 3 Wochen nach dem 1. Eingriff am Leben blieben, fanden sich 5 Weibchen (Nr. 33, 124, 108, 95, 142). Nr. 33 erwies sich bei der ersten Laparotomie als trächtig. Die Epinephrektomie wurde trotzdem ausgeführt. Das Tier überstand sie gut, und brachte nach 4 Wochen 2 lebende Junge zur Welt. Hier fanden sich später die

Eierstöcke unverändert, während bei den 4 übrigen Weibchen beiderseits Cysten in ihnen vorhanden waren, die (links auffallend größer als rechts) makroskopisch und mikroskopisch das gleiche Bild gaben wie bei Tier Nr. 35 aus der ersten Versuchsreihe (seröser Inhalt, mehrkammerig, kubisches Epithel). Ob dies mit der Stilllegung des Geschlechtsapparates durch die Trennung im Stall zusammenhängt oder als eine Folge des operativen Eingriffes aufzufassen ist, muß vorläufig dahingestellt bleiben.

Versuchstier Nr.	Anfangsgewicht g	Endgewicht g	Versuchsdauer Tage
61	600	1020	595
36	580	820	102
108	800	1140	598
33	750	590	84
45	570	940	510
140	650	940	500
95	530	880	540
81	420	710	160
142	510	940	550
128	350	700	147
124	700	770	500

Von den 11 Tieren starben 4 (Nr. 36, 33, 81, 128) unter den gleichen Zeichen, die oben bei den gleichzeitig beiderseits operierten Tieren beschrieben worden sind. Nur trat diesmal der Tod frühestens am folgenden Tage, einmal am 2. und einmal am 9. Tage nach der Operation ein. Die Tiere wurden kraftlos, verloren bald ihre Freßlust, bekamen in den letzten Stunden tetanische Krampfstände, lagen dann dauernd auf der Seite.

Ob dieses rasche Ende bei sehr gründlicher Entfernung beider Nebennieren mehr auf den völligen Verlust des Markes oder den der Rinde zurückzuführen war, blieb uns unklar. Die Berichte von *Reiß* über Verlängerung der Lebensdauer epinephrektomierter Tiere durch Einspritzung von Rindenpräparaten würden für die besondere Wichtigkeit der Rinde, unsere Beobachtung der allerdings kurzen Adrenalinwirkung mehr für die des Markes sprechen. Die starke Rindenregeneration dagegen weist auf die Rinde hin. Diese entgegengesetzten Beobachtungen lassen auf die Wichtigkeit beider Drüsenanteile beim Säugetier schließen, soll es zu einer Nebenniereninsuffizienz kommen.

Ein Tier starb 500 Tage nach der Operation (Nr. 124) unter akuten Schwachzuständen. Die Sektion ergab: Verblutung in die Bauchhöhle, von einer ausgedehnten Leberzerreißung herrührend, die wohl durch ausgedehnte Verwachsungen auf der rechten Seite zwischen Leber und äußerem Bauchfell verursacht gewesen sein dürfte.

Hier fand sich nun, wie dies *Stilling* schon 1889 bei jungen Kaninchen beobachtet hat, eine geradezu überraschende Hypertrophie der sicherlich sehr kleinen stehengebliebenen Reste, obwohl es sich um ein älteres

Tier handelte, das bereits vor der Operation 700 g wog. Und zwar fand sich rechts ein lipoidreicher Körper von 12 mm Länge und  $7 \times 5$  mm Dicke. Links betrugen die Maße  $13 \times 4 \times 5$  mm. Histologisch fand sich am Rand eine schmale, fettarme Glomerulosa, der ganze übrige Teil besteht aus etwas ungeordneten, lipoidreichen Zellzügen, in die in breiter Zone pigmenthaltige und vereinzelt auch noch chromaffine Zellen eingestreut sind. Von einer Beteiligung des Markes an der Regeneration kann man also auch hier nicht sprechen.

Um nun einer etwaigen gleichen Regeneration bei den anderen Tieren zuvorzukommen, wurden die noch übrigen (Nr. 61, 108, 45, 140, 95, 142) 2mal operierten Tiere getötet und untersucht. Diese hatten die erste Operation um 500—600 Tage überstanden. Es fand sich bei 5 Tieren bereits eine ähnliche Regeneration, wie oben beschrieben. Rechts war meist das Mark in einer schmalen, kurzen, zusammenhängenden Schicht erhalten, wie es dem nicht zerquetschten, an der Vena cava gelegenen Rest der Nebenniere entsprechen könnte. Links finden sich nur kleine, oft nur punktförmige chromierte Stellen in den Regeneraten, die kleiner sind als die rechts liegenden. An den durch Narben eingezogenen Teilen wird dicht unter der Kapsel die Glomerulosa gut sichtbar. Die Zona fasciculata ist in ihrer äußersten Schicht besonders lipoidreich. Die Zona reticularis ist sehr breit, pigmentreich. Bei Tier 142 fand sich links kein Regenerat.

Es ist immerhin anzunehmen, daß bei diesen Tieren, bevor die Regeneration diesen Umfang annehmen konnte, eine ziemliche Zeitspanne hindurch eine Minderleistung des Nebennierenapparates bestanden haben muß. Es war deshalb zu untersuchen, ob und wie sich diese anatomisch an den Schilddrüsen bemerkbar gemacht habe. Hierbei fand sich nun, daß die Schilddrüsen bei den älteren Tieren größer waren, als bei den jüngeren, keinesfalls irgendwelche Zeichen von Atrophie an sich hatten. Das gleiche war bei den 4 Tieren der Fall, bei denen die linke völlig fehlte und die rechte, noch bevor sie neugebildet werden konnte, zerstört und dadurch das vorzeitige Ende verursacht worden war (bei 2 Tieren nahezu vollständige Entfernung beiderseits, bei den 2 anderen Nekrose des Rindenrestes und Zerstörung des Markrestes durch operative Blutung).

Die Länge der Schilddrüsen betrug durchweg 6—12 mm, bei manchen ragte die schmale jüngere Randzone über das kompakte Organ etwas hinaus. Die Bläschen waren stets mittelgroß, nur in der Randzone klein. Bei 7 Tieren fanden sich auch die schon bei normalen Befunden beschriebenen Neubildungsherde. Der Kolloidgehalt war bei den verschiedenen Tieren, aber auch innerhalb ein und desselben Organes verschieden. Bei Tier 124, das wohl durch Trauma ums Leben gekommen ist, fand sich in einem Lappen ein größeres Infiltrat von eosinophilen, vorwiegend um Gefäße gelagerten Zellen. Am eigentlichen Schilddrüsenparenchym sonst kein auffallender Befund.

Also Untergang von Parenchym und Neubildung von lymphatischem Gewebe fehlten vollständig.

In der immer sehr großen *Bauchspeicheldrüse* fiel bei 7 Tieren die deutliche Hyperämie der meisten *Langerhansschen* Inseln auf. Bei 4 Tieren erreichten außerdem die Inseln eine geradezu außerordentliche Größe: sie stellten hier oft genug ganze mittelgroße Läppchen der Drüse dar, die dann keine einzige andere Pankreaszelle enthielten und ringsum durch reichliches Fettgewebe von der übrigen Drüse isoliert waren.

An der *Leber* niemals Veränderungen.

3. *Versuchsreihe*: Um umgekehrt zu untersuchen, ob etwa eine sehr langdauernde, übermäßige oder falsche Schilddrüsenleistung die Nebennieren auf die Dauer so beeinflussen könnte, daß sie hierdurch im Sinne einer Atrophie — vielleicht infolge zu starker Beanspruchung — reagierten, wurde 6 ausgewachsenen Meerschweinchen wochenlang Thyroxin in steigenden Mengen, 3 Tieren in verschiedenen Gaben mit zwischendurch eingeschalteten Ruhepausen eingespritzt.

Bei der 1. Reihe wurde mit  $\frac{1}{5}$  ccm, was 2 mg Thyroxin Schering oder 0,5 g Trockenschilddrüse entspricht, begonnen. Die Tiere nahmen dabei prompt ab, um  $\frac{1}{11}$ — $\frac{1}{7}$  ihres Gewichtes. Schon am nächsten Tage wurde die Menge auf  $\frac{1}{4}$  ccm gesteigert, und nun bei dieser Menge etwa 10 Tage lang verblieben. Dabei zeigte

Versuchstier Nr.	Anfangsgewicht g	Endgewicht g	Versuchsdauer Tage
129	890	430	116
36	770	450	52
145	700	450	55
76	680	510	55
53	680	350	72
131	730	400	72

Beispiel:

Tier Nr.	Datum	Gewicht	Thyroxingabe
36	29. 1.	770	erste Einspritzung $\frac{1}{5}$ ccm
	30. 1.	700	erste Einspritzung $\frac{1}{4}$ ccm
			von da an täglich $\frac{1}{4}$ ccm bis zum 14. 2.
	1. 2.	620	
	14. 2.	630	
	15. 2.	620	einmalige Einspritzung von $\frac{1}{2}$ ccm
	16. 2.	600	von heute an täglich $\frac{1}{4}$ ccm
	18. 2.	580	
	19. 2.	560	Einspritzung $\frac{1}{2}$ ccm
	20. 2.	550	„ $\frac{1}{2}$ ccm
	21. 2.	530	„ $\frac{1}{4}$ ccm
	22. 2.	520	tägliche Einspritzung $\frac{1}{4}$ ccm bis zum
	25. 2.	540	„ „ $\frac{1}{2}$ ccm „ „
	1. 3.	500	„ „ $\frac{1}{4}$ ccm „ „
	4. 3.	500	„ „ $\frac{1}{2}$ ccm „ „
	6. 3.	500	„ „ $\frac{1}{4}$ ccm „ „
	9. 3.	500	Aussetzen der Einspritzung
	15. 3.	600	tägliche Einspritzung $\frac{1}{4}$ ccm bis zum
	18. 3.	520	„ „ $\frac{1}{4}$ ccm „ „
	21. 3.	480	„ „ $\frac{1}{4}$ ccm „ „
	23. 3.	450	tot aufgefunden

sich am 2.—3., eventuell bis 7. Tage noch starke, dann 3 Tage lang nur noch geringe Abnahme. Bei Verdoppelung der Gabe erneuter Gewichtssturz, bei Rückgang auf  $\frac{1}{4}$  mg wieder regelmäßige kleinere Abnahmen (täglich etwa 20 g), bis trotz gleichmäßiger Einspritzung wieder Gewichtsstillstand, bei kurzem Aussetzen sofort Zunahme eintrat. Bei nun mehrtägiger doppelter Menge (0,5 ccm) wieder Sinken des Gewichtes, das schließlich auch bei den kleineren Mengen anhält. Nachdem so das Gewicht um  $\frac{1}{3}$  oder gar die Hälfte abgesunken ist, verenden die Tiere. Die Versuchsdauer währte 52—116 Tage. Diese Anordnung hatten die Tiere Nr. 36, 145, 76, 129. Die Tiere 53 und 131 hatten gemeinsame Einspritzungen, je vom 1. bis zum 72. Tage von 0,3 ccm Thyroxin Schering.

Das klinische Bild, das die Tiere neben ihrem Gewichtssturz boten, läßt sich für alle obigen Fälle gleich skizzieren: Sie zeigten sich schon in den ersten Tagen sehr aufgeregt, vertrugen sich nicht untereinander, mußten schließlich alle getrennt werden, da sie sich dauernd bissen, verunreinigten ihren Stall ganz auffallend. Bald zeichneten sie sich auch durch außerordentliche Freß- und Saufbegier aus. Die Haare waren zwar glatt anliegend, fielen aber schon beim vorsichtigsten Zufassen in Mengen aus. Bei 2 Tieren fand sich vorübergehend bei zufällig angestellter Zuckerprobe Glykosurie. Bei ihrem Tod waren die 6 Tiere äußerst abgemagert.

Bei der Sektion waren die Schilddrüsen klein, die Nebennieren mittelgroß. Histologisch zeigten die Schilddrüsen wechselnden Kolloidgehalt, flache Epithelien, mittelgroße Follikel. Zellkerne gut färbbar, keine Infiltrate. Die von *Kliwanskaja-Kroll* bei durch Schilddrüsenfütterung hyperthyreoidischen Ratten beobachtete Vergrößerung der Follikel war in unseren Fällen nicht zu verzeichnen. Eine Thymushyperplasie fand sich nicht. Vermutlich war dieser bereits vor Beginn der Versuche zurückgebildet. Die Nebennieren boten ebenfalls alle das gleiche Bild: Chromierung gelang bei keiner. Die Rinde war in einem schmalen Streifen der Zona fasciculata lipoidreich. Mark und Rinde, vor allem ihre Verbindungszone, auffallend blutüberfüllt. Im Mark vereinzelt kleine Rundzelleinlagerungen. Nirgends Zeichen von Atrophie. Am Pankreas fanden sich keine Besonderheiten, keine Hyperämie der Inseln.

Die 3 anderen Tiere erhielten anfangs in 3—4 tägigen Pausen  $\frac{1}{3}$  ccm Thyroxin Schering eingespritzt. Dann erfolgte eine zweiwöchige Ruhepause, nach der in den gleichen Abständen wie zu Anfang 5 Monate hindurch  $\frac{1}{10}$  ccm eingespritzt wurde. Während dieser Zeit war ihr Gewicht anfangs schwankend, zum Schluß aber doch stark angestiegen. Auf nunmehr einsetzende tägliche Einspritzung von  $\frac{1}{3}$  ccm, die nach 6 Tagen auf  $\frac{2}{3}$  ccm gesteigert wurden, nahmen die Tiere stark ab und wurden am 210. Versuchstage in dieser Phase getötet.

Bei der Sektion sind ihre Schilddrüsen 7—11, ihre Nebennieren 10 bis 15 mm lang. Histologisch fällt an den Schilddrüsen das durchwegs flache Epithel auf, sonst finden sich an ihnen keine Veränderungen. Die Chromierung des Markes ist etwas schwach ausgefallen, aber deutlich sichtbar. Das Mark ist schmal, frei von größeren Zelleinlagerungen. Bei einem Tier ist die innerste Rindenschicht etwas blutüberfüllt.

4. *Versuchsreihe:* Um eine experimentelle längerdauernde Überfunktion der *Langerhansschen* Inseln in ihrer Auswirkung auf die Nebennieren und Schilddrüsen zu beobachten, wurden 6 Meerschweinchen (3 männliche und 3 weibliche Tiere) im Gewicht von 450—630 g täglich mit Insulin Höchst gespritzt. Begonnen wurde mit Einspritzungen von 0,5 i. E. Die Mengen wurden dann je nachdem sie vertragen zu werden schienen, verschieden gesteigert.

Versuchstier	Versuchsdauer	Anfangsgewicht	Zugewicht
125	verstarb nach 142 Tagen, nach der 3. Einspritzung von 20 i. E.	500 g	240 g
145	„ „ 126 „ „ „ „ 1. „ „	15 i. E. 510 g	90 g
127	„ „ 116 „ „ „ „ 2. „ „	15 i. E. 450 g	300 g
84	„ „ 175 „ „ „ „ 1. „ „	100 i. E. 770 g	210 g
58	„ „ 140 „ „ „ „ 3. „ „	40 i. E. 610 g	140 g
23	„ „ 360 „ „ „ „ „ „ „ „	630 g	170 g

Bei Tier 127 wurde einmal wegen ausgedehnten Hautausschlages mit Haar-  
ausfall 3 Wochen lang aufgehört. Zwei der Weibchen brachten während dieser  
Zeit je 3 Junge zur Welt, und zwar Tier 58 drei tote, Tier 23 dagegen lebende.  
Tier 58 war ohne Unterbrechung weiter gespritzt worden, während Tier 23 vier  
Wochen lang geschont wurde.

Die Autopsie zeigt bei allen Tieren normal große Nebennieren und  
Schilddrüsen. Mikroskopisch fällt bei Tier 127 leichte feintropfige  
Verfettung der Leber und der Nierenkanälchen auf. Die Nebennieren  
der Tiere 125, 145, 127 sind blutüberfüllt, vornehmlich das Mark. Die  
Rinde enthält in allen Fällen reichlich Lipotide. Die Schilddrüsen sind  
bei den Tieren 145, 127, 84, 23, von größeren Gefäßen durchzogen,  
die sie nahezu in Läppchen teilen. In der Umgebung der Gefäße einzelne  
Fettzellen. Die Drüsenbläschen sind bei diesen 4 Tieren auffallend  
verschieden groß, bei den beiden anderen mittelgroß. Infiltrate finden  
sich nicht. Am Pankreas und der Leber keine Veränderungen.

5. *Versuchsreihe:* Der Versuch, eine Giftschädigung der Nebennieren und damit  
eventuell auch der Schilddrüsen durch Einspritzungen von Tuberkulin herbeizu-  
führen, hatte, wie es eigentlich auch zu erwarten war, keinen Erfolg. Die 2 Tiere,  
die hierzu verwendet wurden, waren nicht mit Tuberkelbacillen selbst infiziert,  
reagierten also infolge fehlender Allergie in keiner Weise auf die Tuberkulingaben.  
Sie erhielten 84 resp. 140 Tage lang täglich je 0,1—0,3 ccm Alttuberkulin, anfangs  
mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, nach 8 Tagen unverdünnt, unter  
die Bauchhaut, nahmen dabei gut zu, wurden schließlich getötet und untersucht.  
Dabei fanden sich weder an den Nebennieren noch an den Schilddrüsen die gering-  
sten Veränderungen.

Bei verschiedenen Tieren aller 5 Versuchsreihen wurden mehrmals  
Blutzuckerbestimmungen angestellt. Die Werte schwankten zwischen  
103 und 135 mg%, ohne daß man darunter die Tiere der gleichen Ver-  
suchsreihe bei den näher beieinanderliegenden Werten hätte feststellen  
können. Da der Zuckerspiegel der Meerschweinchen möglicherweise  
infolge ihrer einseitig-vegetabilischen Ernährung in weiten Grenzen  
schwankt, kann man diese Zahlen sowieso nicht besonders auswerten.



Von einer größeren Anzahl von derartigen Untersuchungen wurde abgesehen, nachdem mehrere Tiere durch die Blutentnahme (Herzpunktion) vorzeitig eingingen. Sind übrigens schon beim Menschen die Blutzuckerwerte während der *Addisonschen* Erkrankung unter Umständen normal (*M. B. Schmidt, Schirokauer*), so sind sicherlich bei den sich vorwiegend von Kohlehydraten nährenden Tieren völlig erniedrigte Werte noch schwerer feststellbar.

Die positiven Zuckerbefunde in Versuchsreihe 3 möchten wir als vorübergehende Glykosurie, wie sie auch bei *Basedowscher* Erkrankung des Menschen beobachtet wird (*Falta, in Mohr-Stachelin*), auffassen (s. auch *Eppinger, Falta* und *Rudinger*). Spätere Untersuchungen bei den gleichen Tieren ergaben negative Zuckerproben. An der Bauchspeicheldrüse konnten keine Veränderungen festgestellt werden.

### Zusammenfassung.

1. Auf Grund der Untersuchung zweier Fälle von *Addisonischer* Erkrankung mit hochgradiger Atrophie der Nebennierenrinde muß angenommen werden, daß die verhältnismäßig häufig in Addisonfällen gefundenen Lymphzellenhäufungen der Schilddrüse nicht eine Folge der Nebennierenatrophie sind, sondern unabhängig davon entstehen.

2. Diese Auffassung wurde auch durch 4 verschiedene Versuchsreihen an Meerschweinchen bestätigt, in denen teils eine starke Verminderung der Nebennierenleistung in ihren Auswirkungen auf die Schilddrüse, teils die übermäßiger oder falscher Schilddrüsenleistung auf die Nebennieren geprüft wurden.

### Schrifttum.

- Bloch*: Beitr. path. Anat. **67** (1920). — *Dubois*: Berl. klin. Wschr. **1919**, 1178. — *Eppinger, Falta* u. *Rudinger*: Z. klin. Med. **66** (1908). — *Fahr* u. *Reiche*: Frankf. Z. Path. **22** (1920). — *Falta*: In *Mohr-Stachelin*, Handbuch für innere Medizin, Bd. 4. 1927. — *Goldzieher*: Die Nebennieren. 1911. — *v. Hansemann*: Berl. klin. Wschr. **1896**, Nr 14, 296. — *Hecker*: Frankf. Z. Path. **28** (1922). — *Heilmann*: Virchows Arch. **251** (1924). — *Hübschmann*: Beitr. path. Anat. **69** (1921). — *Karakaschew*: Beitr. path. Anat. **39** (1906). — *Kiefer*: Virchows Arch. **265** (1927). — *Kliwanskaja-Kroll*: Virchows Arch. **272**, 2 (1929). — *Kocher*: Virchows Arch. **208** (1912). — *Kovács*: Beitr. path. Anat. **79** (1928). — *Kraus*: Beitr. path. Anat. **78** (1927). — *Kreibitz*: Frankf. Z. Path. **36** (1928). — *Langerhans*: Verh. dtsh. path. Ges. **1903**. — *Lucksch*: Beitr. path. Anat. **62** (1916). — *Maresch*: Verh. dtsh. path. Ges. **1914**. — *Oberndorfer*: Diskussion zu *Rössle*. Verh. dtsh. path. Ges. **1914**. — *Omelsky*: Virchows Arch. **271** (1929). — *Risel*: Dtsch. Arch. klin. Med. **7** (1870). — *Reiß, M.*: Endocrinology **6** (1930). — *Roloff*: Beitr. path. Anat. **9** (1891). — *Rössle*: Verh. dtsh. path. Ges. **1914**. — *Schirokauer*: Berl. klin. Wschr. **33** (1911). — *Schmidt, M. B.*: Verh. dtsh. path. Ges. **1926**. — *Simmonds*: Virchows Arch. **211** (1913). — *Sourdel*: Contribution a l'etude anatomo-chimique des syndrômes pluriglandulaires. Thèse de Paris **1912**. — *Sternberg*: Diskussion zu *Rössle*. Verh. dtsh. path. Ges. **1914**. — *Stilling*: Virchows Arch. **118** (1889). — *Vogel*: Virchows Arch. **217** (1914). — *Voigt*: Zbl. Path. **40** (1927). — *v. Werdt*: Frankf. Z. Path. **8** (1911).