

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau
[Direktor: Prof. Dr. Fr. Henke].)

Wachstumsvorgänge in der Schilddrüse bei kompensatorischer Hypertrophie und Einwirkung von Hypophysenvorderlappenextrakt.

Von
Martin Silberberg.

Mit 16 Abbildungen im Text.

(*Eingegangen am 20. Dezember 1932.*)

Fragestellung.

Es ist gelungen, einen Auszug aus dem Vorderlappen des Hirnanhangs herzustellen, der wachstumssteigernd auf die Schilddrüse besonders wachsender Tiere wirkt. Einspritzung desselben ruft in dem Gewebsbild der Schilddrüse Veränderungen hervor, die denen bei gesteigerter Tätigkeit (Hyperthyreoidismus) sehr gleichen. Stoffwechseluntersuchungen haben dargetan, daß der Grundumsatz dieser Tiere gesteigert ist. Man kann somit unter geeigneten Versuchsbedingungen ein vorübergehendes der Basedowschen Erkrankung ähnliches Krankheitsbild hervorrufen. Ist also bei Einwirkung vom Vorderlappen des Hirnanhangs auf die Schilddrüse eine gesteigerte Tätigkeit derselben sichergestellt und sind die gestaltlichen Veränderungen ebenfalls festgelegt, so sollte in Fortführung früherer Untersuchungen geprüft werden, ob und welchen Einfluß der Vorderlappen des Hirnanhangs auf die Ersatzwucherung (kompensatorische Hypertrophie) der Schilddrüse ausübt. Es sollte die Frage beantwortet werden, ob unter diesen Versuchsbedingungen das Wachstum des Schilddrüsengewebes angeregt oder gehemmt wird, ob also eine weitere Änderung der Schilddrüsentätigkeit eintritt oder nicht.

Von vornherein ist es für die Wirkung des Extraktes auf die Ersatzwucherung nicht gleichgültig, in welchem Wachstumszustand dieser die Schilddrüse vorfindet. Es ist ein Unterschied, ob der wachstumssteigernde Reiz des Gewebsauszuges auf eine wuchernde Drüse einwirkt oder ob er eine nach Ersatzwucherung wieder zur Ruhe gekommene Drüse antrifft. Weiterhin dürfte es für den Erfolg der Extraktbehandlung von

Bedeutung sein, ob die das Bild der Ersatzwucherung zeigende Schilddrüse bereits vorher einer Extraktwirkung ausgesetzt war, wobei sich wiederum Unterschiede ergeben dürften, je nachdem, ob die Ersatzwucherung schon abgeschlossen oder noch im Gange ist. Umgekehrt werden sich auch für den Ablauf der Ersatzwucherung Abweichungen ergeben, wenn sie sich anstatt in einer normalen in einer solchen Schilddrüse abspielen, die vorher der Vorderlappenauszugswirkung ausgesetzt war.

Für die Beantwortung dieser Fragen kommen von vornherein folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Trifft der Einfluß des Vorderlappenauszußes eine wuchernde Drüse, so könnten sich beide Wachstumsreize vereinigen, und das Gewebsbild würde weitgehende Ähnlichkeit mit der *Basedow*-Schilddrüse zeigen, was einer außerordentlich stark gesteigerten Tätigkeit entspräche.

2. Trifft die Ersatzwucherung auf eine vorbehandelte Drüse, so ist eine weitere Steigerung des Wachstums zu erwarten oder die Extraktwirkung läßt nach und die Ersatzwucherung greift Platz, je nachdem ob weitergespritzt wird oder nicht.

3. Trifft der Reiz des Auszuges eine nach vollendeter Ersatzwucherung wieder ruhende Drüse, so könnten sich dem bereits mengenmäßig veränderten Schilddrüsengewebe außerdem die Merkmale der Extraktwirkung zugesellen. Derartige hochgradige Wucherungsvorgänge lassen wiederum den Schluß auf gesteigerte Tätigkeit zu.

4. Wird eine vorbehandelte Schilddrüse, die nach der Ersatzwucherung zur Ruhe kam, durch Extraktwirkung erneut gereizt, so sind höchste Ausmaße des Wachstums zu erwarten.

Für den Gang der Untersuchungen, die einen Teilausschnitt aus Versuchen über den Einfluß des Extraktes auf überpflanztes Gewebe bilden, ergab sich folgerichtig die nachstehende Aufstellung:

Untersuchung des Schilddrüsenwachstums:

1. Ohne Einfluß des Vorderlappenauszußes (Vergleichsversuche).
2. Mit Einfluß des Vorderlappenextraktes, und zwar
 - a) Entfernung eines Schilddrüsenlappens und anschließende Behandlung.
 - b) Entfernung eines Schilddrüsenlappens, anschließende Behandlung und nachfolgende Ruhepause.
 - c) Entfernung eines Schilddrüsenlappens, anschließende Ruhepause und nachfolgende Behandlung.
 - d) Entfernung eines Schilddrüsenlappens, anschließende Ruhepause, Behandlung und nochmalige Ruhepause.
 - e) Vorbehandlung der Tiere, Entfernung eines Schilddrüsenlappens, Ruhepause.
 - f) Vorbehandlung der Tiere, Entfernung eines Schilddrüsenlappens und nachfolgende Behandlung mit und ohne Ruhepausen.

Schrifttum.

Leo Loeb nahm Einspritzungen von selbst angefertigtem Vorderlappenpulver vom Hirnanhang des Rindes in saurer oder alkalischer Lösung in die Bauchhöhle des Meerschweinchens vor und erhielt eine beträchtliche Wachstumsanregung in der Schilddrüse. Die Epithelien der Drüsenschläuche vermehren und vergrößern sich, die Kernteilungsfiguren steigen an; die Läppchen werden unregelmäßig geformt, Freßzellen wandern ein, und das harte Kolloid wird fortschreitend verflüssigt. Die Schilddrüsenläppchen erweitern sich infolge Ansteigens des mechanischen Druckes. Die Zwischenwände zerreißen und ragen sporenförmig in die vergrößerten mit wässrigem Kolloid erfüllten Räume. Das verflüssigte Kolloid wird aufgesaugt. Durchschnittlich ist die Stärke der Wachstumssteigerung in der Schilddrüse vom Gewicht der Tiere abhängig.

Diese Wirkung macht sich schon nach der ersten Einspritzung von 1 ccm dieses Extraktes beim Meerschweinchen bemerkbar (*Silberberg*). Nach 7mal täglicher Einspritzung sind erhebliche Veränderungen zu finden, die in vielfacher Hinsicht der Schilddrüse bei *Basedowscher* Krankheit ähneln. Einspritzung dieses Extraktes wirkt stärker wachstumsanregend als Jodkalium und ruft eine stärkere Wucherung der Schilddrüse hervor als die Entfernung eines großen Teiles derselben. Tägliche Einspritzungen von je 3 ccm sind stärker wirksam als solche von $\frac{1}{2}$ —1 ccm. Das Gewicht der Schilddrüse wachsender und mit Extrakt behandelter Tiere verdoppelt sich während der Behandlung (*Loeb* und *Friedman*).

Was die Gewebsveränderungen der Schilddrüse nach Einspritzung eines Auszuges aus dem Vorderlappen des Hirnanhangs betrifft, so wurde in früheren Untersuchungen darauf aufmerksam gemacht, daß die Kernteilungen auf das 80—100fache ansteigen (*Silberberg*). In diesem Zusammenhang sei an den unterschiedlichen Bau der Schilddrüse erinnert, die je nach gesteigerter oder verminderter Tätigkeit der kalten oder warmen Jahreszeit entsprechend sich in verschiedenem Wachstumszustand befindet.

Über die Rückbildung der Schilddrüsenveränderungen nach Behandlung mit Vorderlappenextrakt berichtet *Rabinovitch* vom Meerschweinchen, daß ein Tag nach Abschluß der Einwirkung die Gewebswucherung noch sehr stark ist: reichlich Kernteilungen, unregelmäßige Lichtungen der Läppchen, Kolloid aufgesogen, Zwischengewebe nur spaltförmig erhalten. Nach 3 Tagen erhält man den gleichen Befund, wenn auch nicht mehr ganz so ausgeprägt. Es findet sich wieder Kolloid, Kernteilungen vermindert. Nach 6 Tagen der Rückgang noch deutlicher; die Menge des Koloids nimmt weiter zu, nach 9 Tagen nur noch eine mäßige Gewebswucherung erkennbar. In einzelnen Abschnitten wieder normale Verhältnisse. Die Rückkehr zur Norm geht weiter vorstatten: nach 11 Tagen nur noch geringe Gewebswucherungen, nach 22 Tagen deuten nur noch einige unregelmäßige Drüsenschläuche auf die früheren Veränderungen, nach 31 Tagen die Schilddrüse wieder völlig normal.

Neben diesen Untersuchungen, die sich lediglich mit dem Gewebsbild der Schilddrüse beschäftigen, wurde fortlaufend der Stoffwechsel geprüft und klinische Beobachtungen an den Versuchstieren angestellt. Diese beweisen immer deutlicher die Verwandtschaft der im Tierversuch hervorgerufenen Krankheitsbilder mit der *Basedowschen* Erkrankung. Der Grundumsatz steigt um 60%, um allmählich durchschnittlich auf 15% Steigerung zurückzugehen (*Siebert* und *Smith*). *Loeb* und *Friedman* beobachteten sogar Ausbildung von Glotzaugen beim behandelten Meerschweinchen.

Die Einspritzung von Extrakt bei sicher schilddrüsenlosen Tieren ergibt keinen Anstieg des Grundumsatzes, bei Tieren, denen nur ein Teil der Schilddrüse entfernt wurde, einen langsam, aber endgültigen Anstieg (*Siebert* und *Smith*).

Die Wirksamkeit der fabrikmäßig hergestellten Tabletten vom Vorderlappen des Hirnanhangs ist oft der Extraktwirkung geradezu entgegen gesetzt, was auf Beimengungen anderer Bestandteile (Schilddrüse) schließen läßt. Genaueres über die Befunde bei Behandlung mit solchen Tabletten ist in den Arbeiten von *Loeb* und *Mc Cordock* zu finden. Aus diesem Grunde verwendet *Loeb* zur Fütterung und zur Extraktbereitung nur Pulver, das er selbst aus frischen Rinderhypophysen herstellt.

Loeb und *Basset* wiesen nach, daß frisch eingepflanzte, von eben getöteten Meerschweinchen stammende Hirnanhangsdrüse, wenn überhaupt, nur eine geringe Wachstumssteigerung der Schilddrüse zur Folge hatte. Dagegen zeigen weitere Untersuchungen, daß die Einpflanzung vom Hirnanhang des Rindes das Wachstum der Meerschweinchenschilddrüse ebenso wie der Gewebeextrakt in hohem Maße anregt.

Vermutlich erklärt sich diese Tatsache damit, daß eine überpflanzte Hypophyse nicht imstande ist rein mengenmäßig ausreichendes Hormon zu liefern; doch scheinen auch grundsätzliche Unterschiede im Verhalten der verschiedenen Tierarten zu bestehen, worauf *Loeb* ausführlich eingeht. Die Schilddrüse des wachsenden Tieres spricht auf Wachstumsreize leichter und stärker an als die ausgewachsener Tiere. Auch zeigen die einzelnen Tiergattungen stärkere und schwächere Empfindlichkeit der Schilddrüse für die in Frage stehenden Wachstumsreize. Insbesondere zeigen Wintertiere bessere Wachstumsneigung als Sommertiere.

Unter Berücksichtigung aller dieser Dinge muß trotzdem zugegeben werden, daß die hochgradigen Veränderungen bei Extraktwirkung spezifischer Art sein müssen. Einzelheiten des Schrifttums finden sich in der Übersicht von *Loeb*, der in fortlaufenden Untersuchungen mit seinen Schülern die verschiedentlichen Einflüsse des Hirnanhangs auf die Schilddrüse geprüft hat.

Die neuesten Untersuchungen im deutschen Schrifttum haben die Auffassung weiter zu stützen vermocht, daß Vorderlappen vom Hirnanhang und Schilddrüsentätigkeit in engsten Beziehungen stehen und daß eine gesteigerte Tätigkeit der Schilddrüse (Hyperthyreoidismus) auf einer nicht geregelten Tätigkeit (Dysfunktion) des Hirnanhangs beruht.

Es sei auf die Arbeiten von *Schittenhelm*, *Oehme*, *Eisler* und *Grab* verwiesen.

Versuche.

Gang der Versuche.

Im allgemeinen wurden wachsende junge Meerschweinchen im Gewicht von 150—230 g gewählt. Spätherbst- und Wintertiere.

Herstellung der Trockenmasse, für deren Übersendung ich Herrn Prof. *Loeb*, St. Louis, danke:

Bei 100—150 Stück frischen Hirnanhangsdrüsen vom Rind Abtrennen des Vorderlappens, Zerkleinerung mit Wiegemesser zu gleichartiger Masse. Trocknen mit elektrischem Warmwind bis zu 24 Stunden, dann im Exsiccator mit Schwefelsäure für 1—2 Wochen. Aufheben im Eisschrank, für Gebrauchs Zwecke Zermahlen zu feinstem Pulver.

Herstellung des Extraktes. 5 g des feingemahlenen Pulvers in 100 ccm Essigsäure. 24 Stunden auf Eis, häufiges Umschütteln. Abschleudern des Bodensatzes, Filtrieren der klaren abgelaufenen Flüssigkeit, vorsichtiges Neutralisieren mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Prüfung mit Phenolrot. Abscheidung feinster niederschlagender Eiweißmassen. Nochmaliges Schleudern, Filtrieren der abgelaufenen hellen leicht gelblichen Flüssigkeit, gegen Keime Zusatz von ein wenig Campher. Durchschnittlich nie längerer Gebrauch dieses Gewebsauszuges als 3—4 Tage, dann immer Neuanfertigung.

Eingriff. Keimfreies Freilegen eines Drüsennappens, Abbinden der kleinen Schlagader, Entfernen des umgebenden Bindegewebes, vorsichtiges Abtragen des freigelegten Schilddrüsenappens, Hautnaht. Einspritzung des sauren Gewebsauszugs keimfrei in die Bauchhöhle, durchschnittlich 7 mal täglich je $1\frac{1}{2}$ ccm. In einigen Fällen 1 ccm. Bei allen Versuchsanordnungen genügende Anzahl von Vergleichstieren.

Wiegen der Tiere täglich vor der Fütterung. Nach Abschluß der Beobachtungen am lebenden Tier Tötung der Meerschweinchen mit Chloroform, Nackenschlag oder Leuchtgas, Härtung der lebenswarm entnommenen Schilddrüse in Bouinscher Flüssigkeit, Einbettung in Paraffin, Färbung der Reihenschnitte mit Hämatoxylin-Eosin. Die verschiedenen Arten der Tötung leisten, wie das gefärbte Präparat zeigt, gleich Gutes, keinerlei Schädigung des Gewebsbildes.

Anordnung von vier grundsätzlich verschiedenen Untersuchungsreihen.

1. Vergleichstiere zur Untersuchung gewöhnlicher Ersatzwucherung (16 Tiere).
2. Ersatzwucherung und nachfolgende Extraktbehandlung mit und ohne Wachstumspausen (29 Tiere):
3. Ersatzwucherung bei Vorbehandlung mit Extrakt (25 Tiere).
4. Vorbehandlung der Schilddrüse mit Extrakt, Ersatzwucherung und erneute Nachbehandlung mit und ohne Wachstumspausen (14 Tiere). Bei sämtlichen Versuchsreihen entsprechend geeignete Abänderungen in Dauer von Wachstum, Ruhepausen und Extraktbehandlung.

Versuchsniederschriften.

Normaltiere.

Gewicht in 24 Tagen durchschnittlich von 200 auf 280 g ansteigend. Schilddrüsenappen etwa $6 \times 2 \times 2$ mm.

Zum Vergleich des Gewebsbildes (Abb. 1).

Für die Anfertigung der mikroskopischen Aufnahmen bin ich Herrn Dr. Stadler zu Dank verpflichtet.

Kleine und mittelgroße Hohlräume, Drüsenschläuche überall scharf voneinander abgegrenzt, gleichmäßig groß, regelrecht gebaut, gehöriges, zum Teil reichliches mit Gefäßen durchsetztes Zwischengewebe, einzelne Läppchen abgrenzend. In den Drüsenschläuchen durchweg gleichmäßiges, festes Kolloid. Epithelien der Schläuche immer einschichtig, walzen- und würfelförmig, selten flach, gelegentlich eine Freßzelle im Kolloid, vereinzelt eine Kernteilungsfigur. In der gesamten Schilddrüse höchstens 150 Kernteilungen bei Auszählung der Reihenschnitte. Nirgends Wucherungen der Drüsenepithelien. Im vorliegenden Gesichtsfeld keine Freßzellen, keine Kernteilungen.

Vergleichstiere.

I. Untersuchungen zur Ersatzwucherung der Schilddrüse. Entnahme des einen Schilddrüsenlappens nach 4, 8, 18, 24, 30, 40, 90 und

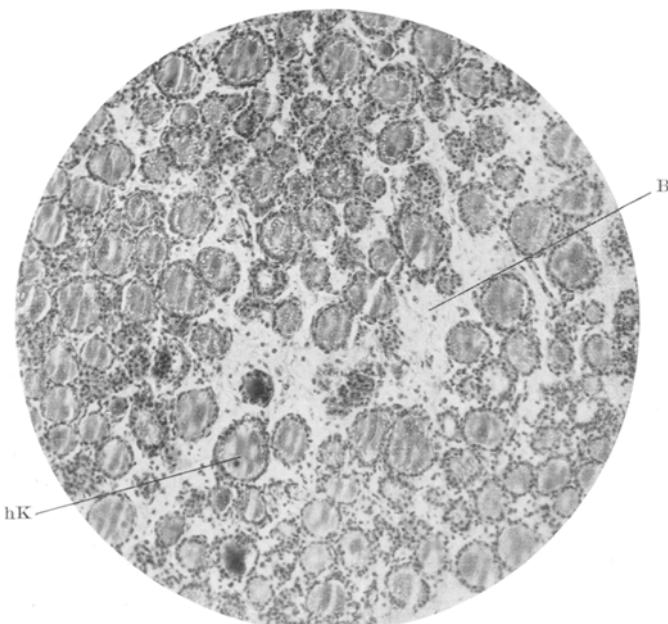


Abb. 1. Schnitt durch die Normalschilddrüse eines Meerschweinchens (schwache Vergrößerung). Winkel Fl. Syst. Okular 2, Objektiv 3 mm. B Bindegewebe, hK hartes Kolloid in den Drüsenschläuchen.

150 Tagen. Es wurden nur Wintertiere benutzt, da diese auf die Ersatzwucherung besser ansprechen.

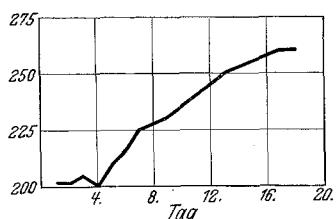


Abb. 2. Durchschnittsgewicht der Meerschweinchen nach Entfernung eines Schilddrüsenlappens während 18 Tagen.

Erweiterung der vorhandenen Drüsenschläuche, gut ausgebildete Ersatzwucherung, kein wesentliches Ansteigen der Kernteilungsfiguren.

Kleine und große erheblich vermehrte Drüsenschläuche, das Bindegewebe zwischen den Schilddrüsenlappen mehr und mehr verdrängend, keine deutliche

Durchschnittsgewicht unmittelbar nach dem Eingriff stehenbleibend, zuweilen auch etwas zurückgehend, dann gleichmäßig ansteigend. Die folgende Darstellung zeigt das mittlere Gewicht im Verlauf von 18 Tagen (Abb. 2). Den Normaltieren gegenüber trotz gleichmäßigen Anstiegs Zurückbleiben des Gewichtes um etwa 10%.

Schilddrüsenlappen bei Entfernung nach 10 Tagen leicht vergrößert, grauweiß, nach 18 Tagen gleichmäßige Vergrößerung etwas ausgeprägter, Besonderheiten nicht zu erkennen.

Gewebsbild. Beginnende Wucherung in dem zurückgelassenen Schilddrüsenlappen nach 4 Tagen bereits erkennbar, nach 8 Tagen deutlich:

Läppchenzeichnung. Epithelien durchschnittlich nicht wesentlich höher als bei Normaltieren; schmaler, heller Zelleib, runder bläschenförmiger Kern mit 1 bis 2 Kernkörperchen, viel Kernstaub und dichter reichlicher Kernsaft. An manchen Abschnitten besonders große erweiterte Drüsenschläuche. Überall gleichmäßiges festes Kolloid (Abb. 3).

In der nachfolgenden Wachstumszeit keine fortschreitenden Veränderungen. Nach 30 Tagen durchweg gut ausgebildete Ersatzwucherung, Rückkehr zum Bild der ruhenden Schilddrüse, keine vermehrten Kernteilungsfiguren, selten eine Freßzelle im Kolloid wie beim Normaltier.

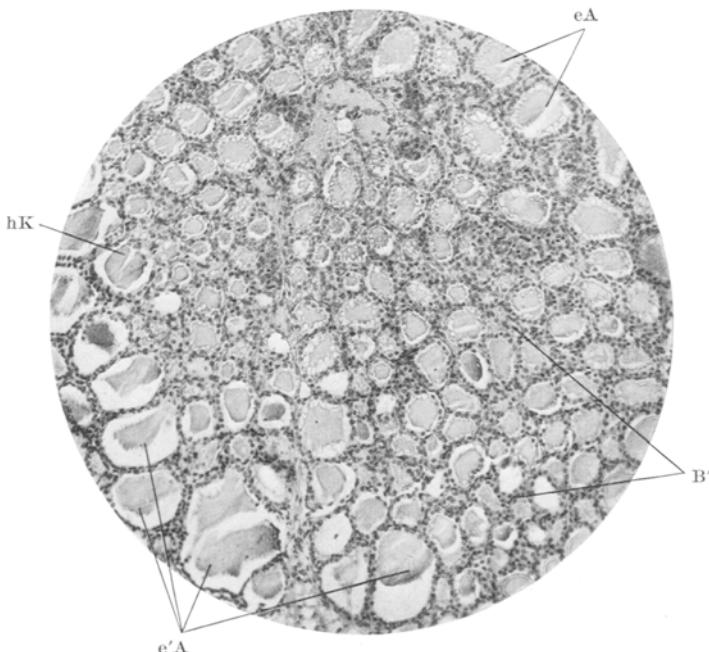


Abb. 3. Schnitt durch die Schilddrüse eines Meerschweinchens nach Ausbildung der Ersatzwucherung 18 Tage nach Entfernung eines Schilddrüsenlappens. Schwache Vergrößerung wie Abb. 1. eA erweiterte Drüsenschläuche, e'A besonders hochgradig erweiterte Drüsenschläuche, hK hartes Kolloid, B' vermindertes Zwischengewebe.

Versuchstiere.

II. Ersatzwucherung und nachfolgende Extraktbehandlung mit und ohne Wachstumspause.

a) Sofort im Anschluß an die Entfernung eines Schilddrüsenlappens täglich $1\frac{1}{2}$ ccm Vorderlappenextrakt in die Bauchhöhle:

6 Tage lang	2 Tiere
10 "	2 "
und 18 "	2 "

Gewicht fällt unmittelbar nach dem Eingriff wesentlich ab, erreicht erst wieder nach etwa 10 Tagen das Ausgangsgewicht, steigt dann ein wenig an und fällt mitunter wieder ab. Die folgende Darstellung veranschaulicht die Durchschnittsgewichtszahlen (Abb. 4).

Zurückgelassene Schilddrüse bei Entnahme auf das Doppelte bis Dreifache vergrößert, rot gefärbt, stark blutüberfüllt.

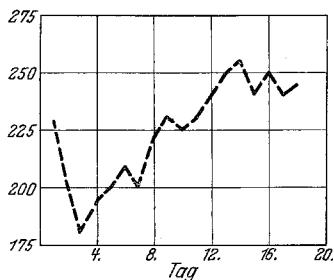


Abb. 4. Durchschnittsgewichte der Meerschweinchen nach Entfernung eines Schilddrüsenlappens und sofortiger Behandlung mit Hypophysenextrakt 18 Tage lang.
Punktiert Gewicht während der Extraktbehandlung.

Zellmäntel, Kernteilungen wesentlich vermehrt, um diese Zeit etwa 6—8000, Ein- und Doppelsterne (Abb. 5).

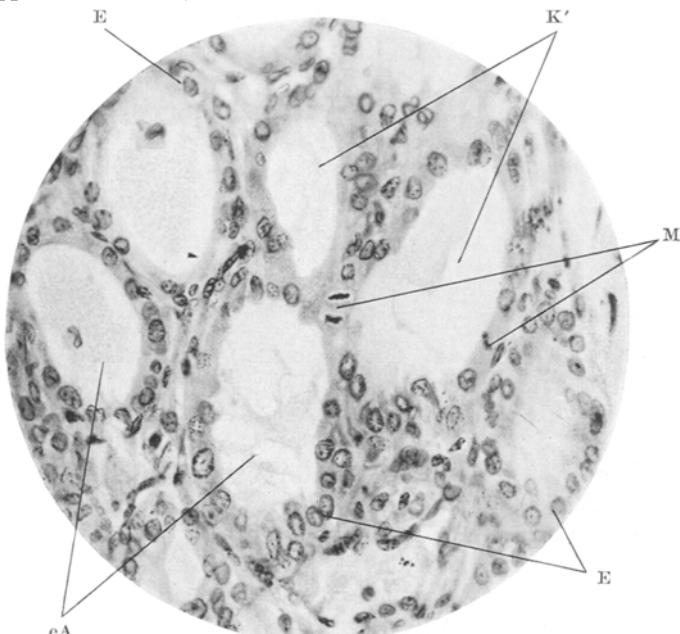


Abb. 5. Schnitt durch die Schilddrüse eines Meerschweinchens nach Entfernung eines Schilddrüsenlappens bei gleichzeitiger 6tägiger Extraktbehandlung. Starke Vergrößerung, Winkel Objektiv 5 mm, Okular 2. eA erweiterte Drüsenschläuche, K' verflüssigtes Kolloid, E hohe Epithelen, M Kernteilungen.

Nach 18 Tagen Begrenzung der Drüsenschläuche durch schmale bindegewebige Züge. Besonders auffallend in den Gesichtsfeldern die Abplattung der Drüsen-

Gewebsbild. Veränderung bereits nach 6 Tagen. Drüsenschläuche weit, Kolloid hell, farblos, in Auflösung, Verflüssigung und Aufsaugung. Epithelen der Drüsenschläuche auffallend hoch, Zelleib verbreitert, besonders hell, Kern bläschenförmig, ebenfalls hell. Im Kolloid große Zellen mit rosa gefärbtem breitem Zelleib und dunklem nierenförmigen Kern mit reichlichem Kernstaub.

Weiter rasch fortschreitende Veränderungen. Kolloid nach 10 Tagen größtenteils aufgesaugt. Drüsenschläuche meist am Rand der Drüse besonders stark erweitert, Reste des erweichten und noch nicht vollständig aufgesogenen Koloids enthaltend. Im Innern der Drüse rascheres Fortschreiten des Aufsaugungsvorganges. Drüsenschläuche unregelmäßig, erweitert, in der Wand der Lichtung häufig breite gewucherte

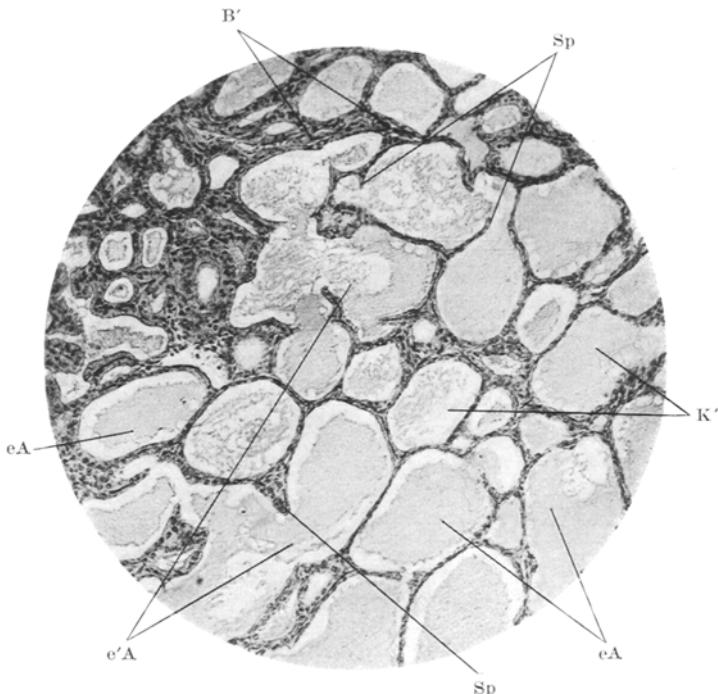


Abb. 6. Wie Abb. 4 bei 18tägiger Behandlung mit Extrakt. eA erweiterte Drüsenschläuche, e'A ineinander übergehende, zusammenfließende Drüsenschläuche nach Bruch der Trennungswände, Sp sporenförmig in die Lichtung hineinragende Reste der Trennungswände, K' verflüssigtes Kolloid, B' schmales Zwischengitter.

epithelien und die Dehnung der Hohlräume durch das verflüssigte Kolloid. An vielen Stellen Zerreissen der Trennungswände zwischen den Drüsencavitäten; infolgedessen Vergrößerung der Hohlräume, in die unregelmäßig sporenförmig die Reste der ursprünglichen Läppchenwände hineinragen. Rückgang der Kernteilungen auf das 10—20fache der Norm (Abb. 6).

b) *Im Anschluß an die Entfernung des einen Schilddrüsenlappens Behandlung mit täglich 1½ ccm Extrakt und weiteres Abwarten des Wachstums in Ruhepausen verschiedener Dauer, und zwar:*

Eingriff, 6 Tage Extrakt, 6 Tage Ruhepause
(12 Tage Ersatzwucherung 2 Tiere)

Eingriff, 8 Tage Extrakt, 10 Tage Ruhepause
(18 Tage Ersatzwucherung 2 Tiere)

Eingriff, 6 Tage Extrakt, 12 Tage Ruhepause
(18 Tage Ersatzwucherung 2 Tiere)

Gewicht fällt bei der Extraktbehandlung ab und steigt in der Ruhezeit gleichmäßig an. Die folgende Darstellung gibt die Durchschnittsgewichte (Abb. 7).

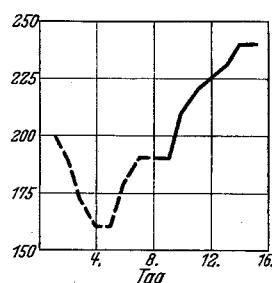


Abb. 7. Durchschnittsgewichte sofort nach Entfernung eines Schilddrüsenlappens, Behandlung mit Extrakt 8 Tage lang, dann Ruhepause. Gewichte während der Extraktbehandlung punktiert.

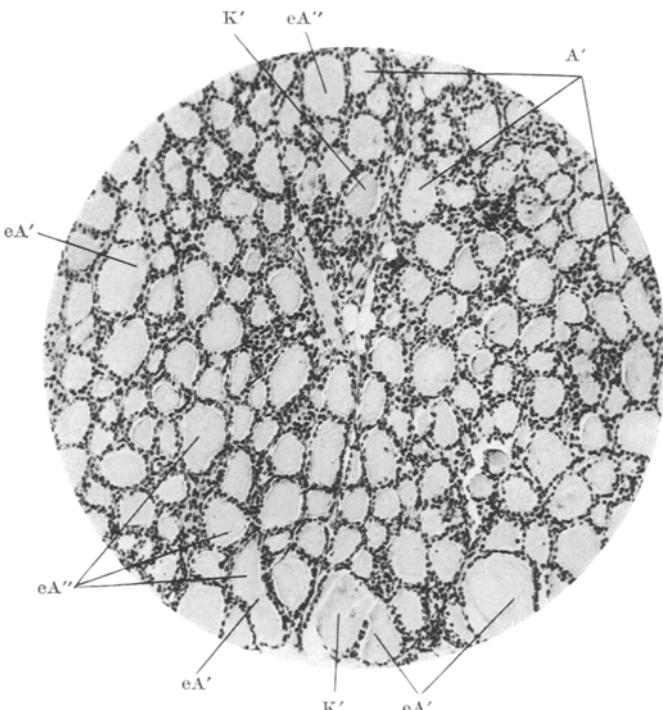


Abb. 8. Schnitt durch die Schilddrüse nach Entfernung eines Schilddrüsenlappens, sofortiger 6tägiger Extraktbehandlung und anschließender 12tägiger Ruhepause. Schwache Vergrößerung wie Abb. 1. A' gewucherte Drüsenschläuche, eA' erweiterte Drüsenschläuche, eA'' von Kolloid leere Drüsenschläuche, K' helles Kolloid, eben in beginnender Neubildung.

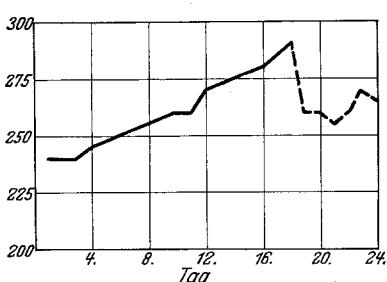


Abb. 9. Durchschnittsgewichte: im Anschluß an Entfernung eines Schilddrüsenlappens, 18 Tage Ruhepause, dann 6mal Extraktbehandlung. Punktiert Gewicht nach Einsetzen der Extraktbehandlung.

Schilddrüsenlappen bei Entnahme $\frac{1}{2}$ bis höchstens doppelt so groß wie normal, grau.

Gewebsbild. Dicht beieinander liegend kleine, mittelgroße, mitunter sehr große Drüsenschläüche, zwischen diesen nur wenig gefäßarmes Bindegewebe. Drüseneipithelien nach Ruhe von 6 Tagen noch hoch, nach 10tägiger Ruhepause niedriger, 12 Tage nach Abschluß der Extraktbehandlung wieder normal walzen- bis würzelförmig. Schmale Schlitze zwischen den regelrecht gebauten und gleichmäßig geformten Drüsenschläüchen. Kernteilungen im Rahmen normaler Werte bis zum Doppelten. Keine Wucherungen der Epithelien. In den Drüsenschläüchen häufig kein

Kolloid, nach 12 Tagen deutlich schon wieder beginnende Kolloidbildung, zunächst nur blaß rosa Eosin gefärbt, später besonders am Rand kräftig gefärbtes festes Kolloid. Rückkehr zum Bild der Ersatzwucherung normaler Schilddrüsen (Abb. 8). Fast nirgends Freßzellen im Kolloid.

c) Im Anschluß an den *Eingriff Ruhepause* zur Bildung der Ersatzwucherung, dann *erneute Behandlung* mit $1\frac{1}{2}$ ccm Extrakt, und zwar:

Eingriff, 7 Tage Ruhepause,	2 Tage Extrakt (9 Tage Ersatzwucherung 1 Tier)	
„ 5 „	6 „	(11 „ 2 Tiere)
„ 7 „	7 „	(14 „ 1 Tier)
„ 5 „	13 „	(18 „ 2 Tiere)
„ 18 „	6 „	(24 „ 2 „)
„ 20 „	4 „	(24 „ 1 Tier)
„ 15 „	10 „	(25 „ 2 Tiere)
„ 20 „	10 ..	(30 „ 1 Tier)
„ 30 „	7 ..	(37 „ 1 „)

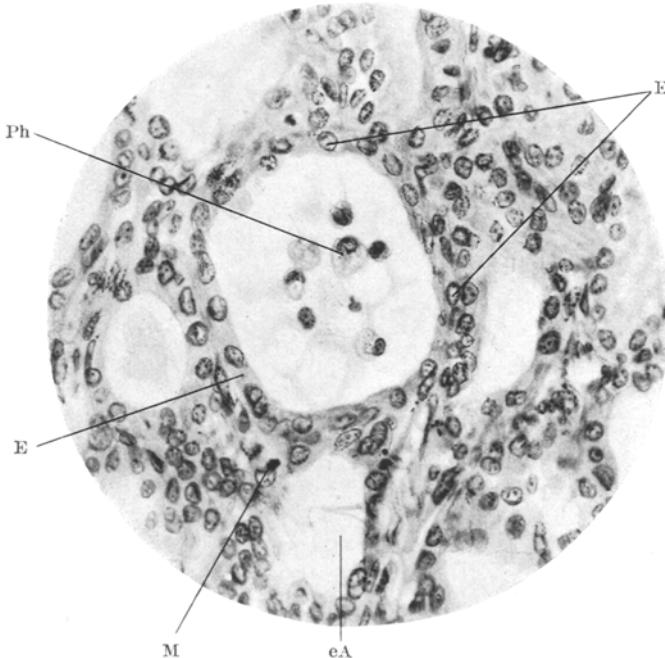


Abb. 10. Schnitt durch die Schilddrüse nach Entfernung eines Schilddrüsenlappens, 18tägiger Ruhepause und anschließender 2tägiger Extraktbehandlung. Schwache Vergrößerung. eA erweiterte Drüsenschläuche, E gewucherte Epithelien, M Kernteilungen, Ph Freßzellen in dem sich beginnend verflüssigenden Kolloid.

Gewicht steigt in der Ruhepause an, fällt beim Einsetzen der Extraktbehandlung ab, wie es die folgende Darstellung aus dem Durchschnitt errechnet zeigt (Abb. 9).

Bei Entnahme Schilddrüse besonders in Fällen mit langer Ruhepause 3—4mal so groß wie normal, rot, stark blutüberfüllt.

Gewebsbild. Zeichen der Ersatzwucherung und der Extraktwirkung: Drüsenschläüche meist mittelgroß, dicht beieinander gelegen, zwischenliegendes mäßig gefäßreiches Bindegewebe durch die gewucherten Drüsen zu schmalstem Netzwerk zusammengedrückt. Hohe gewucherte Drüsenepithelien mit hellen Kernen, 1 bis 2 Kernkörperchen, breitem, hellem, meist ungefärbtem Zelleib. Schon nach 2tägiger Extraktwirkung Zunahme der Freßzellen mit bohnenförmigem, großem, hellem

Kern und auffallend großem hellem Zelleib und Auflösung des Kolloids. Nach 2–4 Tagen in reichlicherer Zahl (Abb. 10).

Nach 5 Tagen zunehmende Veränderung: vollkommene Verflüssigung und Auflösung des Kolloids, kaum mehr Freßzellen, weiteres Ansteigen der Kernteilungen. Die stärksten Veränderungen beim Einsetzen der Extraktbehandlung nach 12–18tägiger Wachstumspause, also der Zeit nach ausgebildeter Ersatzwucherung (Abb. 11).

Nach 18tägiger Wucherung und nachfolgender 6maliger Extrakteinspritzung außerordentliche Wucherung der Drüsenschläuche. Zwischengewebe nur als

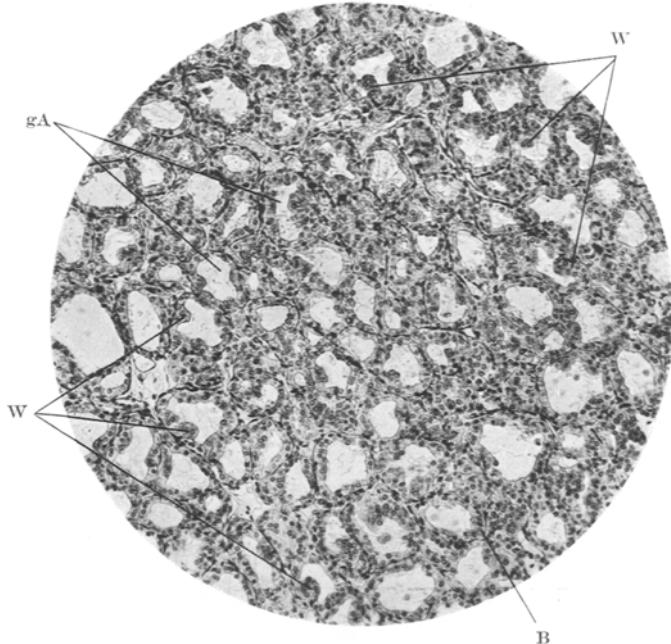


Abb. 11. Schnitt durch die Schilddrüse nach Entfernung eines Schilddrüsenlappens, 18tägiger Ruhepause und 6maliger anschließender Extraktbehandlung. gA gewucherte Drüsenschläuche, W Epithelknospenwucherungen in die Lichtung, B spärliches bindgewebiges Zwischengerüst. Schwache Vergrößerung.

schmalstes Netzwerk zu erkennen, gefäßreich. Kolloid aufgesaugt. In den Hohlräumen nur selten eine Freßzelle, reichlichste Vermehrung der Kernteilungen, Wucherung und Auftürmung der Drüsenepithelien zu breiten Auswüchsen und knospenartigen Vorwölbungen in die Lichtung in mehrfacher Lage.

Deutliche Verbreiterung des Zelleibes der Drüsenepithelien, stark walzenförmig, hell, außerordentlich saftreich, in lebhafter Vermehrung durch zahlreiche Kernteilungen, ab und zu eine Freßzelle im verflüssigten Kolloid.

d) Im *Anschluß* an den *Eingriff Ruhepause* zur Ausbildung der Ersatzwucherung, dann *Behandlung* mit $1\frac{1}{2}$ ccm Extrakt täglich und *abermalige Wachstumspause*:

Eingriff, 5 Tage Ruhe, 6mal Extrakt, 7 Tage Ruhe (18 Tage Wachstum, 4 Tiere).

Anstieg des Gewichtes nach dem Eingriff, vom Einsetzen der Extraktbehandlung ab sinkend und wieder ansteigend bis zum Ausgangsgewicht, nach Abschluß der

Behandlung erneuter Gewichtsanstieg. Darstellung der Mittelwerte in Abb. 12.

Bei Entnahme Vergrößerung der Schilddrüse auf etwa das Doppelte der Norm, Farbe graurötlich.

Gewebsbild. Bezeichnend, immer gleichmäßig vermehrte, meist mittelgroße Drüsenschläuche, spärliches Zwischengewebe. Kolloid entweder völlig geschwunden oder eben im Begriff neuer Anbildung. Kernteilungen nicht wesentlich vermehrt, Epithelien der Drüsenschläuche walzen- und würzelförmig, an manchen Abschnitten auch flach, Zelleib schmal, kaum Freßzellen im Kolloid oder frei in den Drüseneinlagerungen. Rückkehr zur Ruhelage der hypertrofischen Schilddrüse.

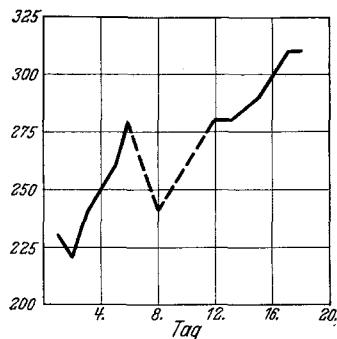


Abb. 12. Durchschnittsgewichte im Anschluß an den Eingriff, Ruhepause von 5 Tagen, dann 6malige Extraktbehandlung und abermalsige 7tägige Ruhepause. Punktiert: Gewicht während der Extraktbehandlung.

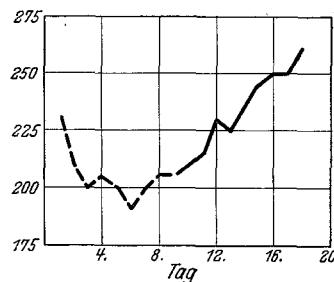


Abb. 13. Durchschnittsgewichte: Vorbehandlung der Tiere 6 Tage lang mit Extrakt, Entfernung eines Schilddrüsenlappens, weitere Ruhepause. Punktiert: Gewicht während der Extraktbehandlung.

e) *Vorbehandlung* der Tiere mit *Extrakt*, täglich $1\frac{1}{2}$ ccm, dann *Entfernung* eines Schilddrüsenlappens, *weitere Ruhepause* zur Ausbildung der Ersatzwucherung, und zwar:

6 Tage Extrakt, Entnahme,	3 Tage Ruhepause	(3 Tage Wachstum 1 Tier)
6 „ „ „	4 „ „	(4 „ „ 4 Tiere)
5 „ „ „	5 „ „	(5 „ „ 2 „)
6 „ „ „	8 „ „	(8 „ „ 6 „)
10 „ „ „	7 „ „	(7 „ „ 7 „)
6 „ „ „	18 „ „	(18 „ „ 5 „)

Abfallen des Gewichts sofort nach der Extraktbehandlung, gleichmäßiger Anstieg in der Ruhepause; Darstellung der Mittelwerte nach 6tägiger Extraktbehandlung und nachfolgender 8tägiger Ruhepause (Abb. 13).

Bei Entnahme nach 8—18 Tagen der Ruhepause Schilddrüse etwa doppelt so groß wie normal, grau.

Gewebsbild. Vermehrte kleine und mittelgroße, unregelmäßige Drüsenschläuche mit flachen, walzenförmigen und würfelförmigen Epithelien, Zelleib schmal, Kernteilungen zurückgegangen. Zwischengewebe spärlich, aber gut entwickelt. Nach 8—18 Tagen zunehmend Neubildung von festem gleichmäßigem Kolloid, keine Freßzellen. Nach 18tägiger Ruhepause nur noch normale Kernteilungszahlen. Im übrigen vermehrte Hohlräume, keine Wucherung der Epithelien. Rückkehr zu normalen Verhältnissen, im großen und ganzen dem Befund in Abb. 8 gleichend, mit stärkerer Neubildung von Kolloid.

f) Vorbehandlung der Tiere mit *Extrakt*, täglich $1\frac{1}{2}$ ccm, dann Entfernung eines Schilddrüsenlappens und Nachbehandlung mit *Extrakt* sowie *Ruhepause* zur Ausbildung der Ersatzwucherung:

5 Extrakt, Eingriff, 5 Extrakt	(5 Tage Wachstum 2 Tiere)
6 " " 6 "	(6 " " 5 ")
6 " " 18 "	(18 " " 2 ")
6 " " 6 "	12 Ruhepause (18 " " 2 ")
6 " " 18 Ruhepause 6 Extrakt	(24 " " 3 ")

Gewicht: bei Extraktbehandlung abfallend, nach dem Eingriff weiteres Absinken oder Rückkehr zum Anfangsgewicht, in der Ruhepause gleichmäßiger Anstieg. Die folgende Abb. 14 zeigt das Mittel der Gewichte von 6 Tage vor dem Eingriff behandelten Tieren, 18tägiger Ruhepause und 6maliger Nachbehandlung.

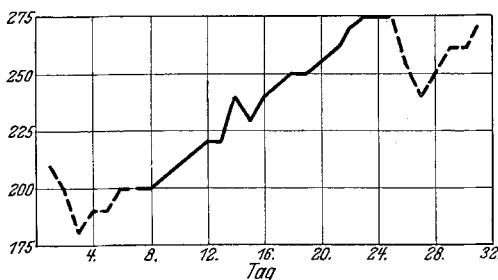


Abb. 14. Durchschnittsgewichte: Vorbehandlung 6 Tage mit Extrakt, Entfernung eines Schilddrüsenlappens, 18 Tage Ruhe, nochmalige 6tägige Extraktbehandlung. Punktiert Gewicht während der Extraktbehandlung.

wenig flüssiges Kolloid, nur spärliche Freßzellen, dann weiteres Abnehmen; 18 Tage nach dem Eingriff, also nach 24tägiger Extraktbehandlung, vollkommene Aufsaugung des Kolloids, im ganzen ein Bild wie in Abb. 10.

Bei 6maliger Vorbehandlung, 6maliger Nachbehandlung nach dem Eingriff und 12tägiger Ruhepause Rückgang der Extraktwirkung: kleine und mittelgroße Drüsenschläuche mit walzenförmigem Epithel, keine Wucherungen derselben, Rückgang der Kernteilungen, Neubildung von Kolloid, im Gesamtbild wie Abb. 8.

Wesentlich anderes Bild bei 6tägiger Vorbehandlung, 18tägiger Ruhepause nach dem Eingriff und nochmaliger 6tägiger Extrakteinspritzung: außerordentlich bezeichnender Befund; alle Zeichen der Ersatzwucherung ausgeprägt, mittelgroße Hohlräume das Zwischengewebe verdrängend, in diesem reichlich zartwandige Gefäße, gleichzeitig höchste Ausmaße der Extraktwirkung, sämtliche Drüsenschläuche frei von Kolloid, kaum mehr Reste verflüssigten Kolloids sichtbar, keine Freßzellen. Höchster Anstieg von Kernteilungsfiguren. Auftürmung der Drüsenepithelien zu breiten, in die Lichtung knospenartig hineinragenden Vorsprüngen, keinerlei Zeichen gesteigerter Druckes in der Schilddrüse, keinerlei geborstene Trennungswände der Drüsenschläuche (Abb. 15).

Bei stärkerer Vergrößerung in beieinander gelegenen Hohlräumen mehrschichtig aufgetürmte Epithelreihen, zum Teil durch Kernteilungen außerordentlich vermehrt.

Bei stärkster Vergrößerung (Abb. 16) hohes Zylinderepithel mit hellem Zelleib in weitesten Ausmaßen, mehrreihig aneinander liegend. Im Verhältnis zum Zelleib kleiner Kern mit dünner Kernhaut, 1—2 Kernkörperchen, heller Kernsaft und mäßig viel Kernstaub.

Naturgemäß in diesem Falle während der Ruhepause Anstieg, bei erneutem Einsetzen der Behandlung Abfall des Gewichts.

Bei Entnahme besonders große Schilddrüse, das 3—4fache des normalen, Blutüberfüllung, gleichmäßige Rötung.

Gewebesbild. Alle Zeichen der Extraktwirkung während der Dauer der Behandlung: erweiterte Drüsenschläuche mit hohem walzenförmigem Epithel, stark vermehrte Kernteilungen. Verflüssigung des Kolloids.

5 Tage nach dem Eingriff

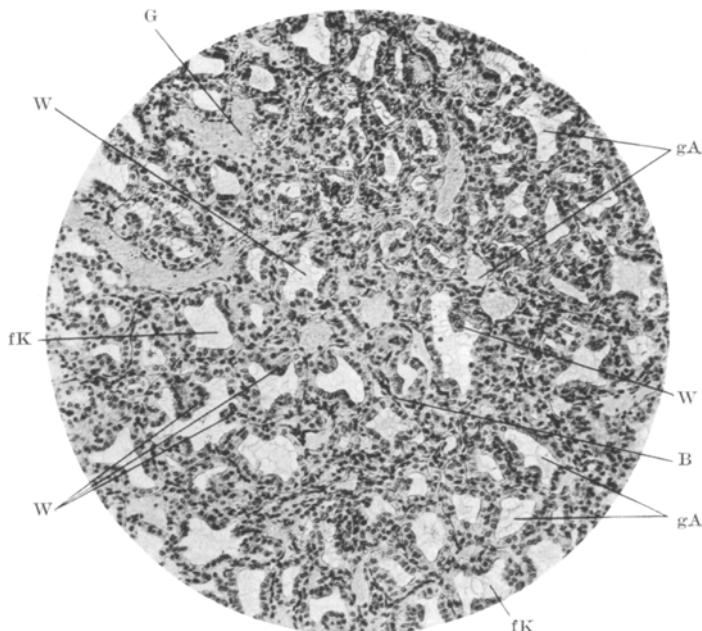


Abb. 15. Vorbehandlung 6 Tage mit Extrakt, Entfernung eines Schilddrüsenlappens, 18 Tage Ruhe, nochmalige 6tägige Extraktbehandlung. Schnitt bei schwacher Vergrößerung. gA gewucherte Drüsenschläuche, W breite Epithelknospen in die Lichtung wuchernd, fK Drüsenschläuche frei von Kolloid, B schmales bindegewebiges Zwischengerüst, G Gefäße.

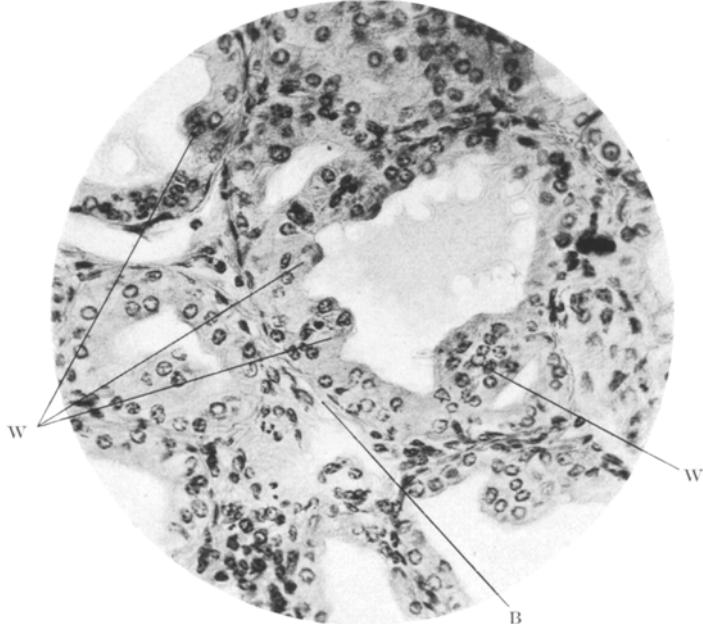


Abb. 16. Wie Abb. 15, bei stärkerer Vergrößerung. B schmales bindegewebiges Zwischengerüst, W breite gewucherte Epithelknospen.

Beurteilung.

Die soeben im einzelnen niedergelegten Befunde zeitigen folgendes Ergebnis:

I. Für die Untersuchung der Wechselwirkung des Hypophysenvorderlappenextraktes und der Ersatzwucherung der Schilddrüse ist die Kenntnis des normalen Ablaufes der Ersatzwucherung Vorbedingung. Diese tritt unter den Zeichen gesteigerter Zellteilung, also *mengenmäßiger* Veränderung, ein, wobei die Arteigenschaften des Gewebes gewahrt bleiben: die Zahl der Drüsenschläuche vermehrt sich durch Wachstum der von vornherein angelegten Drüsen. Sie erweitern sich zum Teil außerordentlich und vergrößern sich. Es liegen somit alle Kennzeichen der Ersatzwucherung (kompensatorische Hypertrophie) vor unter dem Gewebsbild der Mehrbildung (Hyperplasie). Das Kolloid ist hart und fest. Der im Körper belassene Schilddrüsenlappen übernimmt volle Leistungsfähigkeit für die ausgefallene Schilddrüse. Das Körperfge wicht steigt gleichmäßig an, so daß bezüglich der Tätigkeit auf vollkommenen Ersatz geschlossen werden kann, sobald die Ersatzwucherung voll und ganz ausgebildet ist. Die Wucherungsvorgänge in der Schilddrüse beginnen sich schon 4 Tage nach der Entfernung des einen Lappens bemerkbar zu machen, sind nach 8 Tagen deutlich ausgeprägt und erreichen ihr höchstes Ausmaß zwischen 14 und 18 Tagen. Zu diesem Zeitpunkt ist die Ersatzwucherung voll ausgebildet. Die Zellteilungsfähigkeit hat ihren Höhepunkt erreicht, in dem nunmehr folgenden Abschnitt kehrt die Schilddrüse wieder zur Ruhe zurück. Nach 30 Tagen befindet sie sich wieder in normalem ruhendem Zustand, um in der folgenden Zeit nur noch durch vermehrtes, dicht beieinander liegendes Drüsengewebe die Ersatzwucherung anzudeuten.

II. Bei der Untersuchung über den Einfluß der Extraktbehandlung auf die Ersatzwucherung und umgekehrt handelt es sich um folgende Vorgänge:

a) Bei Extraktbehandlung *unmittelbar* im Anschluß an die Entfernung eines Schilddrüsenlappens findet man Bilder gesteigerten Wachstums, die sich in einer Wucherung der Drüsenschläuche und einer starken Vermehrung der Kernteilungen in den Epithelzellen bemerkbar machen. Mit der Anzahl der Extrakteinspritzungen steigt die Wirkung in Gestalt von Vergrößerung der Epithelzellen und weiterer Zellvermehrung. Nach den ersten Einspritzungen findet man Freßzellen im Kolloid, die dasselbe anscheinend erweichen, nach 5—6 Einspritzungen sind sie nur noch spärlich vorhanden. Gleichzeitig tritt eine Verflüssigung des Koloids durch Wasseraufnahme in den Drüsenschläuchen ein, die sich infolge Anstiegs des mechanischen Druckes erweitern. Bei zunehmender Extraktbehandlung ist das Kolloid meist völlig erweicht und der mechanische Druck in den Läppchen so angestiegen, daß die Trennungswände bersten und ihre Reste sporenförmig in die Lichtung hineinragen. Gleichzeitig geht wohl ebenfalls infolge der Druckerhöhung die Zellteilungsfähigkeit zurück. Diese hochgradigen Veränderungen pflegen erst nach 18tägiger

Behandlung erreicht zu werden, während sie bei Normaltieren bereits nach 6maliger Einspritzung anzutreffen sind. Entsprechend den nur mit Extrakt hervorgerufenen Veränderungen findet man am Rand der Schilddrüse mehr verflüssigtes, noch nicht aufgesaugtes Kolloid in den erweiterten Drüsenschläuchen; weiter nach der Mitte hin ist bereits völlige Aufsaugung erfolgt. Dieser Vorgang kann seine Erklärung vielleicht darin finden, daß die Blutversorgung am Rand nicht so günstig ist wie im Innern.

Selbstverständlich nehmen die Tiere an Gewicht ab, eine Tatsache, die auf gesteigerten Grundumsatz deutet.

b) Setzt eine Behandlung mit Extrakt *sofort* nach Entfernung eines Schilddrüsenlappens ein, und läßt man dann der Ersatzwucherung eine weitere *Ruhepause* bis zu 12 Tagen, so findet man nach 6 Tagen Pause eine Verminderung der Kernteilungen im Vergleich zum Vorigen (IIa), die in den nächstfolgenden Tagen weiter fortschreitet und 12 Tage nach Abschluß der Extraktbehandlung nahezu zu normalen Verhältnissen zurückkehrt. Die übrigen Zeichen der Extraktwirkung auf die Epithelien beginnen ebenfalls weiter zu schwinden. Man sieht zwar walzenförmige Drüsenepithelien; die Zellen sind aber insgesamt klein, die Ersatzwucherung hat weitgehende Fortschritte gemacht. Mittelgroße, dicht gelagerte Drüsenschläüche fassen schmale bindegewebige Spalten zwischen sich. Wucherungen der Drüsenepithelien sind nicht mehr festzustellen, dahingegen sind die meisten Drüsenschläüche noch frei von Kolloid. An manchen Abschnitten beginnt bereits wieder die Neubildung von festerem Kolloid. Der Extrakt hat also seine wachstumssteigernde Wirkung entfalten können; in der darauffolgenden Pause klingt die Extraktwirkung ab, und die Ersatzwucherung kann sich entwickeln; die Drüse tritt in den Zustand der Ruhe wieder zurück. Die Anzeichen der Ersatzwucherung (kompensatorische Hypertrophie) sind voll und ganz ausgebildet. Man stellt also fest, daß die Wucherungsvorgänge zum Ersatz nach dem Nachlassen des gleichzeitigen Wachstumsreizes des Extraktes gut vonstatten gehen. Den Normaltieren gegenüber, bei denen die Kolloidbildung bereits nach 3 Tagen einsetzt, wird sie bei der wuchernden Schilddrüse nicht vor 6 Tagen beobachtet. Sie ist also wesentlich verlangsamt.

c) Läßt man der *Ausbildung der Ersatzwucherung* der Schilddrüse nach Entfernung eines Lappens genügend Zeit und setzt man dann mit dem Extrakt einen *zweiten Wachstumsreiz*, so tritt ein höchst gesteigertes Wachstum zutage. Je mehr Zeit zwischen dem Eingriff und dem Beginn der Extraktbehandlung liegt, um so vollständiger kann sich die Ersatzwucherung entwickeln. Die Veränderungen, die man nach 18tägiger Ausbildung der Ersatzwucherung und nachfolgender 6maliger Extrakteinspritzung erhält, sind in derartigen Ausmaßen nur bei *Basedowscher Krankheit* vorhanden. Die Wucherungsvorgänge der Drüsenepithelien nehmen gewaltig zu und die von Kolloid entleerten Hohlräume zeigen

breite neugebildete Epithelknospen in die Lichtungen vorspringend, in denen sich keinerlei Flüssigkeit findet. Die Drüsenepithelien sind hoch und zeigen reichlich Kernteilungen. Die Wucherungen sind derartig massig, wie man sie bei Behandlung mit Extrakt allein nicht hervorrufen kann. Die Beobachtung des Gewichtes zeigt ebenfalls Verluste, wie sie dem gesteigerten Grundumsatz sehr wohl entsprechen.

d) Gewährt man im Anschluß an den Eingriff eine *Ruhepause* zur Ausbildung der Ersatzwucherung, behandelt man dann *einige Zeit mit Extrakt* und läßt man eine *nochmalige Ruhepause* nachfolgen, so sind den zeitlich getrennten Wachstumsreizen entsprechend doppelte Wirkungen die Folge. Man findet das Bild der Ersatzwucherung ausgeprägt; auf diese pflanzt sich die Extraktwirkung, die in der zweiten Ruhepause abklingt. Dem zeitlichen Nacheinander der Wachstumsreize entsprechend zeigt das Gewebsbild die verschiedenen Wuchsformen in wechselnder Folge vorherrschend.

e) Setzt die Ersatzwucherung in einer bereits *vorbehandelten* Schilddrüse ein und gewährt man ihr eine entsprechende Zeit zur Ausbildung, so verliert der wachstumssteigernde Reiz des Extraktes an Einfluß und an seine Stelle tritt die gewöhnliche Ersatzwucherung in ihre Rechte, die nach 18 Tagen ihren Höhepunkt wieder erreicht. Das Gewebsbild weist nur noch eine Vermehrung der Drüsenschläuche mit spärlichem Zwischengewebe auf, zeigt Rückgang der Kernteilungen und wieder beginnende Kolloidbildung, also kaum Kennzeichen der Extraktwirkung mehr, sondern das Bild der fast beendeten Ersatzwucherung. Die Kolloidbildung ist auch in diesem Fall verspätet. Auch hier entspricht dem zeitlichen Nacheinander der 2 verschiedenen Wachstumsreize der Wechsel im Gewebsbild.

f) Wurden die Tiere mit Extrakt *vorbehandelt*, dann ein Schilddrüsenlappen entfernt und die Behandlung *fortgesetzt*, so zeigten sich Bilder gesteigerten Wachstums unter überwiegender Anteilnahme der Extraktwirkung, ohne daß sich die Kennzeichen der Ersatzwucherung die ersten 6 Tage hindurch auswirken konnten. Kernteilungen steigen wesentlich, und Zeichen des Druckanstieges machen sich bemerkbar in Form abgeplatteter Drüsenepithelien und Ansammlung von verflüssigtem Kolloid, als deren Folge Berstung der Trennungswände zu erkennen ist. Wird die Extraktbehandlung nach dem Eingriff länger als 6 Tage fortgesetzt, bis zu 18 Tagen hin, so bildet sich die Ersatzwucherung aus, und es treten als Ausdruck gleichzeitiger Extraktwirkung stärkere Wucherungen der Drüsenepithelien auf.

Gewährt man der *vorbehandelten* Schilddrüse nach einer 6 Tage langen *Nachbehandlung* 12 Tage *Pause*, so kehrt sie in den ruhenden Zustand zurück, die Kernteilungen nehmen ab, man sieht weit fortgeschrittene Ersatzwucherung in Form mittelgroßer, meist noch leerer Drüsenschläuche mit zylindrischen bis würzelförmigen Epitheliien. Der zweite

Reiz konnte sich auswirken, nachdem der erste abgeklungen war. Die Neubildung von Kolloid bleibt auch in diesem Falle hinter der Norm zurück.

Das bemerkenswerteste Bild zeigen die Versuchsanordnungen, in denen die vorbehandelte Schilddrüse nach Entfernung eines Schilddrüsenlappens 18 Tage lang Zeit hatte die Ersatzwucherung auszubilden, und die dann noch einmal 6 Tage lang mit Extrakt behandelt wurde. Gerade hier findet sich die höchste Wachstumssteigerung in Form von dichtest beieinander liegenden Drüsenschläuchen mit hochgewucherten Epithelknospen, die weit in die Lichtung hineinragen und in den Drüsenschläuchen keinerlei Kolloid mehr aufweisen. Dieses Bild wird bei Darreichung so kleiner Extraktmengen und Auswirkung der Ersatzwucherung sonst nie erreicht und gleicht in seinen Einzelheiten weitgehend der Basedow-Schilddrüse des Menschen.

Folgerungen.

Die Ersatzwucherungsvorgänge in der Schilddrüse (kompensatorische Hypertrophie) sind durch einen Reiz infolge des Gewebsverlustes hervorgerufen. Dieser Reiz bedingt ein Wachstum durch zahlenmäßige Vermehrung der Zellen (numerisch) ohne Änderungen der Arteigenschaft (Spezifität) der Zellen (*quantitativer Wachstumsreiz*). Der Extrakt vom Vorderlappen des Hirnanhangs bewirkt mengenmäßige Wucherungsgänge in der Schilddrüse, vergesellschaftet mit Veränderungen der Artvoreigenschaften der Schilddrüsenepithelien (*qualitativer + quantitativer Wachstumsreiz*).

Für die *Zusammenwirkung* dieser beiden an Grad und Art verschiedenen Reizformen ist es von Wichtigkeit, einmal, in welcher Reihenfolge sie aufeinandertreffen, zweitens, in welchem Zustand das Schilddrüsengewebe sich beim Einsetzen der Reizwirkung befindet. Es muß natürlich einen Unterschied bedeuten, ob der zweite Reiz eine *ruhende* oder *wuchernde* Schilddrüse antrifft, ob also der Grad des Reizes ein dem Wesen nach verändertes Gewebe, oder ob der die Zellen in ihren Eigenschaften ändernde Wachstumsreiz ein bereits gradmäßig umgestimmtes Gewebe trifft.

Wenn die *dem Wesen und dem Grad nach veränderten Wucherungsreize gleichzeitig* wirken, wenn also die Ersatzwucherung mit der Extraktbehandlung zusammenfällt, pflegen erst nach 18 Tagen diejenigen Veränderungen erreicht zu werden, die man bei Normaltieren bereits nach 6 Einspritzungen von Extrakt allein, also beim Einwirken lediglich des qualitativen Reizes auf eine Normalschilddrüse, vorfindet. Es ist bezeichnend, daß die Wucherungsvorgänge hierbei ihren Höhepunkt erst nach 18 Tagen erreichen, nämlich erst dann, wenn auch die Ersatzwucherung ihre höchsten Ausmaße aufweist, während sie in den ersten Tagen zurückbleibt. Es erhellt aus diesem Befund, daß nicht die Zahl der Einspritzungen eine entscheidende Rolle spielt, da bereits eine 6malige Behandlung mit Extrakt eine ungeheure Wirkung haben kann,

wenn sie nach möglichst *ausgedehnter Ruhепause* bis etwa 18 Tagen, also nach *ausgebildeter Ersatzwucherung* verabfolgt wird. Es erscheint zunächst sehr merkwürdig, daß eine in Ersatzwucherung begriffene Schilddrüse schlechter auf den Reiz des Extraktes anspricht als eine solche von Normaltieren. Zur Erklärung muß die Tatsache herangezogen werden, daß die Entfernung des einen Schilddrüsenlappens rein mengenmäßig wirkt, während der Extrakt dem Schilddrüsengewebe seine eigene Wirkung, nämlich die andersartiger und zwar krankhafter Wucherung aufzuzwingen sucht. Die Folgen dieser verschiedenartigen Reize kann demnach *keine einfache Summierung*, sondern muß eine *Interferenzwirkung* sein, je nach Stärke, Beginn und zeitlicher Folge der beiden Reize, die bald mehr die Zeichen der Ersatzwucherung, bald die der Extraktwirkung in den Vordergrund des Geschehens rücken läßt. Ähnliche Beobachtungen wurden früher bei gleichzeitiger Einwirkung zweier verschiedenartiger Wachstumsreize, des Jodkaliums auf der einen Seite und des Hypophysenextraktes auf der anderen, gemacht (*Silberberg*). Selbstverständlich spielt auch die Eigenart (*Individualität*) des Versuchstieres eine Rolle.

Wirken der *der Art und dem Grad nach gemischte Reiz* (Ersatzwucherung bei gleichzeitiger Extraktbehandlung) nur einige kurze Zeit *zusammen*, gewährt man dann der Ersatzwucherung eine *Ruhепause*, so wird die Rückkehr zum üblichen Gewebsbild der Ersatzwucherung verzögert. Die in ihren Eigenschaften veränderte Zelle scheint einige Zeit zu gebrauchen, um den normalen Zustand der Ersatzwucherung wieder zu erreichen; wirkt der quantitative Reiz sofort nach Abschluß des qualitativen weiter ein, so trifft man verspätete Neubildung von Kolloid, die Zelle braucht also längere Zeit, bis ihre Normaleigenschaften sich wieder ausbilden. Die Verspätung ist eine beträchtliche. Während sonst 3 Tage nach Abschluß der Extraktbehandlung die erste Kolloidanbildung wieder erfolgt, tritt diese bei der Ersatzwucherung erst nach 12 Tagen ein. Der quantitative Wachstumsreiz geht folgerecht seine Wege, wird aber in seiner Entfaltung durch den gleichzeitig wirkenden qualitativen Reiz aufgehalten. Diese Erscheinung kann natürlich auch als ein Sonderfall der Interferenzwirkung gedeutet werden.

Läßt man die *Ersatzwucherung sich ausbilden* und setzt man *nach Abklingen* dieses quantitativen Reizes mit *erneuter Extraktbehandlung* einen qualitativen Wucherungsreiz, so erhält man Gewebsbilder, die neben höchst gesteigerten Wachstumszeichen die Schilddrüsenepithelien auch in ihrer Tätigkeit und Eigenschaft verändern, das Bild der quantitativ und qualitativ veränderten Schilddrüse, der *Basedow-Schilddrüse*.

Diese Wirkungsweise würde graphisch dargestellt dem *Zusammentreffen* zweier „*Maxima*“ der Wellenlängen entsprechen.

Läßt man die *Ersatzwucherung sich ausbilden*, pfropft man dann die *Extraktwirkung* auf und läßt man eine nochmalige *Ruhепause* nachfolgen, so findet man immer das Bild der ausgebildeten Ersatzwucherung und

nebenher je nach der nach der Extraktbehandlung verflossenen Zeit Anzeichen starker oder abklingender Extraktwirkung.

Trifft die Ersatzwucherung eine mit Extrakt *vorbehandelte*, also qualitativ veränderte Schilddrüse, so kann nach Abklingen der qualitativen Extraktwirkung die quantitative Ersatzwucherung in Ruhe vonstatten gehen.

Wird das qualitativ durch *Vorbehandlung* mit Extrakt veränderte Schilddrüsengewebe bei *Beginn* der Ersatzwucherung *sofort* mit Extrakt *weiterbehandelt*, so überwiegt die Wachstumssteigerung des qualitativen Reizes, ohne daß die quantitative Ersatzwucherung sich gesetzmäßig entfalten kann. Es wird also die Wachstumskraft (Energie) der Ersatzwucherung durch die Wirkung des Extraktes in ihrer Entwicklung gehemmt. Läßt man eine mit Extrakt *vorbehandelte* Schilddrüse nach einer *Nachbehandlung* nach dem Eingriff zur Ruhe kommen, so beginnt der quantitative Reiz sich nach Aufhören des qualitativen ebenfalls zu entfalten. Kann sich aber in einer mit Extrakt *vorbehandelten* Schilddrüse die Ersatzwucherung in *Ruhe* ausbilden und setzt man dann obendrein einen *erneuten* qualitativen Wachstumsreiz durch Extrakt-einspritzungen, so erhält man gleichzeitig deutlich ausgeprägte Kennzeichen einer Änderung der Arteigenschaft, also das Bild der krankhaft veränderten wuchernden *Basedow-Schilddrüse*.

Die Beziehungen zwischen Extrakt aus dem Vorderlappen des Hirnanhangs und der Ersatzwucherung der Schilddrüse bestehen darin, daß der Ablauf der Ersatzwucherung durch den Extrakt gestört wird wie umgekehrt die Wirkung des Extraktes im Vergleich zur Normaldrüse abgeschwächt ist.

Vermutlich hat die Schilddrüse eine gewisse Menge von Wachstumsenergie zur Verfügung, die sie unter die beiden Wachstumstendenzen aufteilt. Der Maßstab für die Verteilung dieser Wachstumsenergie im Einzelfall bestimmt sich nach den Gesetzen der Interferenz. Daraus leitet sich ein stärkeres Hervortreten bald der einen, bald der anderen Wachstumsrichtung her und nur in dem Sonderfall, wenn die Maxima der Wellenlängen zusammenfallen, können sich die Kräfte beider Wachstumsrichtungen voll auswirken, und im Gewebsbild geht höchste quantitative mit höchster qualitativer Entfaltung einher.

Schrifttum.

- Mc Cordock:* Amer. J. Path. **5**, Nr 2; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 109 (1928). — *Eisler u. Grab:* Klin. Wschr. **1932**, 1215. — *Loeb, L.:* Klin. Wschr. **1932**, 2240; Endocrinology **13**, Nr 3, 49 (1929). — *Loeb u. Basset:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 860 (1929). — *Loeb, Basset u. Friedman:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 209 (1930). — *Loeb u. Friedman:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 14 (1931); **29**, 648 (1932). — *Oehme:* Dtsch. med. Wschr. **1931**, 1845; Klin. Wschr. **1932**, 246. — *Rabinovitch:* Amer. J. Path. **6**, 71. — *Schittenhelm:* Dtsch. med. Wschr. **1932**, 803; Klin. Wschr. **1932**, 1231. — *Siebert u. Smith:* Amer. J. Physiol. **95**, Nr 2; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 495 (1930). — *Silberberg:* Krkh.forsch. **8**, 171; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 871 (1929).