

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Greifswald
[Direktor: Prof. Dr. H. Loeschke].)

Morphologische Untersuchungen über die Wirkung von Ultraviolettbestrahlung und Askorbinsäure beim experimentellen Skorbut.

Von
Dozent Dr. A. Terbrüggen.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 4. November 1936.)

Aus älteren Untersuchungen ist bekannt, daß die Ultraviolettbestrahlung keinen heilenden Einfluß auf den Skorbut besitzt (*Eggleton und Harris*); doch haben *P. Holtz* und *Wöllpert* vor kurzem gezeigt, daß die Bestrahlung eine bestimmte Wirkung auf das klinische Krankheitsbild des Skorbutts ausübt. Die Bestrahlung verhindert lange Zeit das Auftreten skorbutischer Krankheitssymptome, obwohl eine Verlängerung des Lebens nicht erzielt werden kann und die groben pathologisch-anatomischen Veränderungen in keiner Weise von denen bei unbestrahlten Skorbuttieren abweichen. Die bestrahlten Meerschweinchen nehmen ebenso wie die unbestrahlten vom 11. Tage an an Gewicht ab; dabei ist aber die Nahrungsaufnahme größer als bei den unbestrahlten Skorbuttieren, woraus die Genannten auf eine Erhöhung des Grundumsatzes infolge der Bestrahlung schließen.

Diese Versuche erregten unser Interesse, weil wir vermuteten, daß die Steigerung der Lebensfunktionen ursächlich von einer durch die Bestrahlung bedingten Funktionssteigerung der Schilddrüse abhängig ist. Auch mußte man daran denken, ob andere endokrine Organe, die wie die Nebennieren beim Skorbut stark verändert sind, weitere Abweichungen zeigen. Die Nebenschilddrüse erregte unsere Aufmerksamkeit, da vor kurzem Veränderungen an den Epithelkörperchen des Kaninchens bei skorbuterzeugender Kost beobachtet sind (*Vonhof*). Diese Beobachtungen interessierten besonders deswegen, weil sich bekanntlich Meerschweinchen und Kaninchen zum Vitamin C sehr verschieden verhalten. Im Zusammenhang mit der bekannten Gasstoffwechselsteigerung beim Skorbut mußte auch nach morphologischen Äußerungen der Änderung von Kohlehydrat und Fettstoffwechsel gesucht werden, vor allem wie weit Höhensonnen und Vitamin C Einfluß haben.

Methodik.

17 männliche Meerschweinchen von etwa 250 g werden auf 4 Käfige verteilt. Tiere 1—3 erhalten Heu, Hafer und Milch. Tier 1 und 2 gehen allerdings schon im Anfang des Versuchs zugrunde, deswegen werden diese durch 2 gleichaltrige, grünfutterernährte ersetzt (in der Tabelle Tier 1 und 2).

Alle anderen Meerschweinchen erhalten Skorbutkost, die aus Heu, Hafer und Milch besteht, die mehrere Stunden auf 130° erhitzt worden sind. Zunächst nehmen die Skorbuttiere (4—7) 10 Tage lang an Gewicht zu, um dann beständig abzunehmen. Tötung in extremit am 28.—30. Tage. Die 3. Versuchsserie (8—11) erhält außer der Skorbutkost vom 3. Tag an täglich 1,5 mg Askorbinsäure (Cebion *Merck*) subcutan. Die Tiere zeigen keine Krankheitssymptome und nehmen reichlich an Gewicht zu. Die 4. Serie (12—17) wird ebenfalls skorbutisch ernährt, erhält kein Vitamin C, sondern wird regelmäßig jeden 2. Tag mit Höhensonnen im Abstand von 30 cm bestrahlt, nachdem Rücken und seitliche Bauchpartien jedesmal vorher enthaart worden waren¹. Anfänglich entstand schon nach 5—6 Min. ein Erythem, während später 10—12 Min. bestrahlt werden mußte, um eine Rötung der enthaarten Haut zu erzielen. Außer Tier 14, das interkurrent an einer Pneumonie-Pleuritis zugrunde ging, erlebten die bestrahlten skorbutischen Meerschweinchen den 24.—29. Tag. Außerdem werden 3 Meerschweinchen 30 Tage lang mit frischer Milch, frischem Heu und Rüben calorisch unterernährt, so daß sie durchschnittlich 55 g oder 18—20% an Gewicht abnehmen.

Klinisches Verhalten.

Was die Gewichtskurve und die Krankheitssymptome bei den unbestrahlten und bestrahlten Skorbuttieren anbetrifft, so können wir die Beobachtungen von *P. Holtz* und *Wöllpert* vollständig bestätigen. Die unbestrahlten und die bestrahlten Meerschweinchen nehmen nach 10tägiger anfänglicher Gewichtszunahme gleichmäßig und stark ab. Während die unbestrahlten Tiere schon in der 2. Woche Lust an der Bewegung und am Fressen verlieren, sind die bestrahlten bis fast zum Schluß lebhaft und freßlustig. Gegen Ende des Versuchs aber, im ganzen etwas früher als die Unbestrahlten, werden die Höhensonneniere sehr plötzlich hinfällig, so daß sie schnellstens getötet werden müssen. Dabei besteht makroskopisch anatomisch kein Unterschied zwischen beiden Versuchsserien, es sei denn, daß Blutungen, Nebennierenentfettung und -vergrößerung bei den bestrahlten Meerschweinchen stärker sind als bei den unbestrahlten. Entgegen dem Verlauf der Gewichtskurve der Skorbuttiere verhält sich die Kurve der Kontrollen und der mit Askorbinsäure behandelten Meerschweinchen. Bei den Vitamin-C-Versuchen zeigt sich vor allem ein starker Gewichtsanstieg gegen Schluß des Versuchs.

Das Verhalten der Leber, Milz und Nieren.

Das Gewicht der *Leber*, die einerseits für den Vitamingehalt und andererseits für den Kohlehydratstoffwechsel von Bedeutung ist, zeigt deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen. Bei den stark abgemagerten unbestrahlten und bestrahlten Skorbuttieren wiegt die Leber 6,5—10,6 g und im Verhältnis zum Körpergewicht 3,63—4,63%, meist jedoch bleibt sie unter 4%. Bei den calorisch unterernährten Meerschweinchen beträgt das Lebergewicht im Durchschnitt

¹ Die Ultraviolettbestrahlung ermöglichte uns Herr Prof. Dr. Wels und Dozent Dr. *P. Holtz* (Pharmakologisches Institut), denen wir für die Unterstützung sehr zu Dank verpflichtet sind.

9,6 g oder 3,4% des Körpergewichts. Bei den askorbinsäurebehandelten Meerschweinchen schwankt das Lebergewicht zwischen 16 und 20 g, bzw. 4,35 und 4,54%. Diese Zunahme des absoluten und relativen Gewichts der Leber deutet darauf hin, daß sie auf der Anhäufung von Reservestoffen beruht.

Die Erwartung, Speicherfett in der Leber der mit Vitamin C behandelten Meerschweinchen zu finden, hat sich nicht erfüllt. Nur in einem Fall (Nr. 11) finden sich wenig Fetttröpfchen in den peripheren Abschnitten der Leberläppchen, während in allen anderen Fällen weder Leber- noch Sternzellen Fett enthalten. Ganz anders verhalten sich dagegen die bestrahlten und unbestrahlten Skorbuttiere. Bei diesen findet sich in den zentralen Abschnitten der Leberläppchen eine meist ziemlich reichliche diffuse Fettablagerung in Sternzellen und auch Leberzellen; außerdem ist das Plasma bei Scharlachrotfärbung vielfach gelb gefärbt. Besonders stark ist diese Verfettung bei den ultraviolettbestrahlten Tieren. Möglicherweise sind diese Befunde als Folge des Vitamin-C-Mangels und nicht der damit verbundenen Inanition aufzufassen. Dafür spräche, daß die Leber der Vitamin-C-reich, aber calorisch arm ernährten Meerschweinchen weder Leber- noch Sternzellverfettung aufweisen. Jedenfalls geht aus den histologischen Befunden eindeutig hervor, daß beim Skorbut eine Lipämie auftritt¹. Wesentliche degenerative Veränderungen scheinen in der Leber nicht aufzutreten. Ergänzend sei erwähnt, daß die Milz weder beim Skorbut noch bei Vitamin-C-Behandlung Fett-speicherung zeigt.

Wesentlicher als die Fettpräparate scheinen uns die Glykogenfärbungen der Leber mit *Bestschem Carmin*. Nach Vitamin-C-Behandlung findet sich nämlich eine außerordentlich starke Glykogenspeicherung, während die Leber der Kontrolltiere glykogenarm und die der Skorbut-

¹ Es wäre überhaupt daran zu denken, ob die Hungerlipämie des Menschen vielleicht gar nicht von der calorischen Unterernährung, sondern vorwiegend vom Vitamin-C-Mangel abhängt. Auch einige Beobachtungen beim Diabetes mellitus könnten für eine besondere Bedeutung des Vitamin C für den Cholesterinstoffwechsel sprechen. Während nämlich der menschliche Diabetes mit einer Hypercholesterinämie einhergeht, verläuft der experimentelle Diabetes beim Hund ohne eine solche (*Mischnat: Arch. f. exper. Path. 170*). Der Mensch ist abhängig von exogener Zufuhr des Vitamins, der Hund dagegen nicht, er bildet sein Vitamin selbst. Dieser Unterschied im Verhalten des Cholesterinstoffwechsels zwischen Mensch und Hund könnte durchaus auf dem Unterschied im Vitamin-C-Haushalt beruhen. Es scheint nämlich nicht unmöglich, daß die Ernährung des Diabetikers zu einer Vitamin-C-Verarmung des Organismus führt. Es scheint mir durchaus von Interesse, am Menschen den Versuch zu machen, ob hohe Vitamin-C-Gaben die Hypercholesterinämie beeinflussen. Ich selber habe versucht, beim Meerschweinchen einen experimentellen Diabetes mellitus zu erzeugen, da sich das Meerschweinchen bezüglich der Abhängigkeit von der Askorbinsäurezufuhr wie der Mensch verhält. Doch ist es mir nicht gelungen, das Pankreas so vollständig zu entfernen, daß es zu einem echten Diabetes mellitus kommt.

tiere fast glykogenfrei ist. Diese Glykogenanreicherung durch die Askorbinsäurebehandlung geht mit gleichzeitiger Beruhigung des histologischen Schilddrüsenbildes einher. Bei den bekannten Beziehungen zwischen Schilddrüse, bzw. Thyroxin und Leberglykogen muß daran gedacht werden, daß in unsren Versuchen die Wirkung auf die Schilddrüse das Primäre und die Glykogenanhäufung das Sekundäre ist. Auf diese Gedankengänge werde ich weiter unten bei Besprechung der Schilddrüse zurückkommen.

Das Gewicht der *Milz* liegt bei den Grünfutterkontrolltieren unter 0,1% des Körpergewichts, während das Milzgewicht der Vitamin-C-Tiere um 0,1% liegt. Auch die calorisch unterernährten Meerschweinchen, die in der Tabelle nicht aufgeführt sind, haben ein niedriges Milzgewicht von durchschnittlich 0,091% des Körpergewichts. Dagegen ist auffallend, daß fast alle Skorbuttiere ein besonders hohes Milzgewicht von 0,128—0,154% des Körpergewichts haben. Diese Vergrößerung der Milz beim unbestrahlten und bestrahlten Skorbut erklärt sich aus einer reichlichen Hämosiderinspeicherung und Aktivierung als Folge der aufgetretenen Blutungen und Anämie. Während die Milz der Skorbuttiere reichliche durch die Berlinerblaureaktion darstellbare Eisenablagerungen zeigt, ist die Milz der Kontrollen und der Vitamin-C-Tiere vollkommen eisenfrei. Beide Erscheinungen des Skorbutts, Vergrößerung der Milz und Einspeicherung werden also durch Vitamin C verhindert. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, daß in den *Kupfferschen* Sternzellen der Leber auch beim Skorbut nur spärlich Eisen gefunden wird.

Tabelle 1.

Nr.	Körpergewicht		Tötungstag	Nebennierengewicht		Lebergewicht		Nierengewicht		Milzgewicht		
	Anfang g	Ende g		absolut g	%	absolut g	%	absolut g	%	absolut g	%	
Kontrollen	1	275	275	1.	0,121	0,044	9,34	3,39	1,989	0,724	0,254	0,093
	2	280	280	1.	0,119	0,042	8,21	2,93	1,964	0,701	0,256	0,092
	3	210	345	29.	0,174	0,050	16,31	4,73	2,549	0,739	0,352	0,102
Skorbut	4	260	195	30.	0,222	0,114	7,30	3,75	1,836	0,942	0,252	0,129
	5	262	230	28.	0,204	0,080	10,66	4,63	2,809	1,221	0,365	0,154
	6	224	198	30.	0,196	0,099	7,57	3,82	2,081	1,051	0,261	0,132
	7	237	180	28.	0,279	0,154	7,85	4,36	2,466	1,315	0,230	0,128
Skorbutkost + Ascorbinsäure	8	277	440	30.	0,225	0,051	20,00	4,54	3,001	0,682	0,428	0,097
	9	227	365	30.	0,203	0,039	16,16	4,42	2,829	0,775	0,477	0,131
	10	237	395	31.	0,154	0,039	17,18	4,35	2,825	0,715	0,529	0,134
	11	242	390	31.	0,129	0,033	17,05	4,37	2,837	0,753	0,471	0,121
Skorbut + U.V.-Bestrahlung	12	245	195	28.	0,391	0,200	7,53	3,86	2,264	1,161	0,417	0,214
	13	252	185	24.	0,267	0,140	6,59	3,02	2,517	1,361	0,098	0,053
	14	vorzeitig an Pneumonie gestorben										
	15	237	190	28.	0,347	0,183	7,39	3,89	2,567	1,351	0,222	0,117
	16	265	225	29.	0,247	0,109	10,55	4,63	2,189	0,373	0,239	0,106
	17	232	190	27.	0,284	0,149	6,89	3,63	2,090	1,100	0,226	0,116

Die *Nieren* zeigen weder beim Skorbut noch bei Vitamin-C-Behandlung auffällige Veränderungen. Das absolute Gewicht bleibt recht konstant, während das relative bei abgemagerten Tieren natürlich größer wird. Bei den beiden Skorbutserien schwankt es zwischen 0,943% und 1,361%, bei den Vitamin-C-Tieren zwischen 0,682—0,775%. Dies relativ hohe Gewicht der Nieren beim Skorbut erklärt sich wohl daraus, daß die Niere im Gegensatz zur Leber und im gewissen Sinn auch zur Milz kein Speicherorgan ist, sondern nur funktionelles Parenchym enthält, das fast die gleiche Arbeit leisten muß, einerlei, ob der Organismus gut ernährt ist oder nicht. Eine beim Skorbut vielleicht zu erwartende Fettspeicherung in den Nierenepithelien ist nicht erfolgt.

Das Verhalten der Nebennieren.

Die Nebennieren unserer Versuchsreihen sind auf meine Veranlassung von *Schlede* untersucht und in einer Dissertation beschrieben worden, so daß ich nur kurz über die Ergebnisse zu berichten brauche. Beim Skorbut nimmt das Gewicht der Nebennieren, wie bekannt, absolut und auch im Verhältnis zum Körpergewicht zu. Bei den bestrahlten Meerschweinchen ist diese Zunahme ganz besonders stark. Während das Gewicht der Kontrollen im Durchschnitt etwa 0,045% des Körpergewichts beträgt, ist es bei den unbestrahlten Skorbuttieren 0,112% und bei den bestrahlten sogar 0,15%. Das Gewicht der Nebennieren der mit Askorbinsäure gespritzten Meerschweinchen entspricht ganz den normalen Verhältnissen.

Die Gewichtszunahme erfolgt beim Skorbut unter starker Verbreiterung der Rinde und Entfettung der mittleren Schichten der *Zona fasciculata*, während entsprechend den Mitteilungen von *Innes* vielleicht eine leichte gröbertropfige Fettzunahme in der *Zona glomerulosa* zu erkennen ist. Bei den bestrahlten Tieren ist die Entfettung, kombiniert mit Degenerationserscheinungen an Zellen und Kernen noch weiter fortgeschritten. Die Höhensonnenbestrahlung hat also zunächst durch die Steigerung der Lebensvorgänge, die vor allem an der erhöhten Freßlust und Lebhaftigkeit erkennbar ist, die Krankheitssymptome zurücktreten lassen, aber dann doch latent zu besonders weitgehenden anatomischen Schädigungen geführt. Durch die Höhensonnenbestrahlung scheint es etwas früher und noch ausgiebiger zur Erschöpfung der Vitamin-C-Vorräte des Organismus zu kommen, als beim unbehandelten Skorbut.

Die Nebenschilddrüsen.

Vor kurzem hat *Vonhof* in einer Dissertation Veränderungen an den Nebenschilddrüsen von *Kaninchen*, die mit skorbuterzeugender Kost ernährt waren, zeigen können. Er fand dabei über die ganzen Epithelkörperchen verteilte Fettröpfcheninlagerungen, deren Menge in einem

ungefährnen Verhältnis zur Dauer der Skorbutfütterung steht. Auch fand er mittels Kernzählung und Papierge wichtsmethode eine Verkleinerung der Epithelkörperchen. Uns interessierte jetzt die Frage, ob diese selben Veränderungen beim typischen Skorbuttier, dem Meerschweinchen ebenfalls auftreten. In einer Dissertation hat *Getzlaff* diese Frage bearbeitet und außer der Osmiumdarstellung des Fets auch noch die Glykogen darstellung mit *Bestschem Carmin* angewandt. Mit der *Bestschen Färbung*, die unter Kontrolle vorgenommen wurde, fand *Getzlaff* weder bei den normalen, noch bei den skorbutischen, noch bei den askorbinsäure behandelten Meerschweinchen wesentliche Mengen von Glykogen in der Parathyreoidea. Auch die Osmierung der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen ergab keine Abweichung von der Norm; weder die normale noch die skorbutische Nebenschilddrüse enthält auch nur Spuren von osmierbarem Fett.

Außer der Glykogen- und Fettdarstellung verwandte *Getzlaff* noch die Kernzählungsmethode, um eine etwaige Atrophie oder Hypertrophie zu erkennen. Aber auch diese Methode ergab keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsreihen. Die Zellen sind in allen 4 Versuchen fast gleich groß, d. h. die Kernzahl ist, auf eine Flächen einheit bezogen, immer dieselbe. Es kann also bei Meerschweinchen morphologisch keine Veränderung der Nebenschilddrüsen, weder im Glykogen- und Fettgehalt noch in der Größe festgestellt werden. Nur wenn man die Zellgröße zum Körbergewicht in Beziehung setzt, läßt sich errechnen, daß sich beim Skorbut eine relative Vergrößerung ergibt. Zu diesem Großbleiben der Epithelkörperchen trotz der Gewichtsabnahme des Gesamtorganismus finden wir auch Parallelen bei anderen Organen, die keinen Zusammenhang mit dem Krankheitsgeschehen haben und eine Funktion ausüben, die vom Ernährungszustand mehr oder weniger unabhängig ist. Wie die Tabelle zeigt, gilt das Gesagte auch für die Nieren.

Es bleibt also als Ergebnis, daß die Epithelkörperchen von Kaninchen und Meerschweinchen bei skorbuterzeugender Ernährung ein vollkommen verschiedenes Verhalten zeigen. Als Erklärung muß dabei an das verschiedene Verhalten der beiden Tierarten gegenüber dem Vitamin C gedacht werden. Das Kaninchen ist relativ unabhängig von exogen zugeführtem Vitamin, während das Meerschweinchen ohne Zufuhr von außen überhaupt nicht leben kann. *Vonhof* gibt an, daß es sich bei seinen Kaninchen sicher um einen Skorbut gehandelt habe, aber vielleicht hat die skorbuterzeugende Diät doch auch noch andere Störungen hervor gerufen, die wie Störungen im Kalkstoffwechsel auch Änderungen an den Nebenschilddrüsen hervorrufen. Bei solchen Vergleichen zwischen dem Verhalten verschiedener Versuchstiere bleibt es immer wichtig, daran zu denken, daß außer Meerschweinchen, Affen und Menschen fast alle Tiere unserer Zonen von der exogenen Zufuhr von Vitamin C

unabhängig sind, daß also wesentliche Unterschiede im Vitaminstoffwechsel und auch den Korrelationen zwischen Vitaminen und innersekretorischen Drüsen bestehen müssen.

Verhalten der Schilddrüse.

Um das Schilddrüsenbild richtig beurteilen zu können, ist es wichtig, zu wissen, daß es sich schon unter verschiedener Nahrung ändern kann (*Paal* und *Kleine*). Deswegen ist es erforderlich, für alle Vergleiche eine

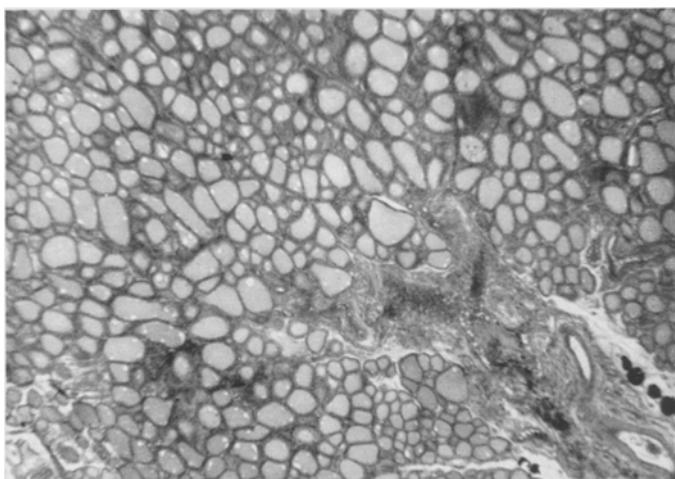


Abb. 1. Meerschweinchen 2. Grünfutterernährt. Die Schilddrüse zeigt zentral weite Follikel, überall ziemlich flaches Epithel, ziemlich reichlich Vakuolen im Kolloid.

Standardkost zu wählen, wie in unseren Versuchen die Hafer-Heu-Milchnahrung. Allerdings zeigt sich, daß bei unsern Meerschweinchen kein großer Unterschied zwischen der Wirkung dieser und der Grünfutterkost besteht. Die Grünfutterkontrolltiere zeigen gegenüber den anderen höchstens in den zentralen Abschnitten etwas größere Follikel, flaches Epithel, aber doch ziemlich reichlich Vakuolen.

Für die Beurteilung der Schilddrüsenpräparate hat sich uns der Vergleich von Photographien bei schwacher Vergrößerung am besten bewährt. Diese Übersicht über den größten Teil des Schnitts ist für eine gute Beurteilung außerordentlich wichtig, da sich bei Meerschweinchen etwa 3 Zonen unterscheiden lassen. Die zentralsten Partien zeigen normalerweise meist große Follikel mit flachem Epithel, die periphersten dagegen reichlich kleine Follikel, die ebenfalls ein flaches oder etwas höheres Epithel besitzen, dazwischen finden sich Übergänge. Wenn man also keine Übersichten verwendet, kann es leicht vorkommen, daß man nicht analoge Abschnitte der Schilddrüse zur Untersuchung heranzieht und so kein sicheres Urteil erhält. In unsern Versuchen habe ich alle

Schilddrüsen bei ein und derselben Vergrößerung (etwa 50fach) photographiert und diese Aufnahmen miteinander verglichen und so ein deutliches Urteil sowohl über Veränderungen an den zentralen als auch den peripheren Follikeln erhalten. Ein Teil der Präparate wurde zur Fettdarstellung osmirt, ein anderer Teil mit Hämatoxylin-Eosin und *van Gieson* gefärbt. Die Einbettung erfolgte in allen Fällen über Celloidin-Paraffin. Zu den Übersichtsaufnahmen wurden die osmierten Präparate verwandt.

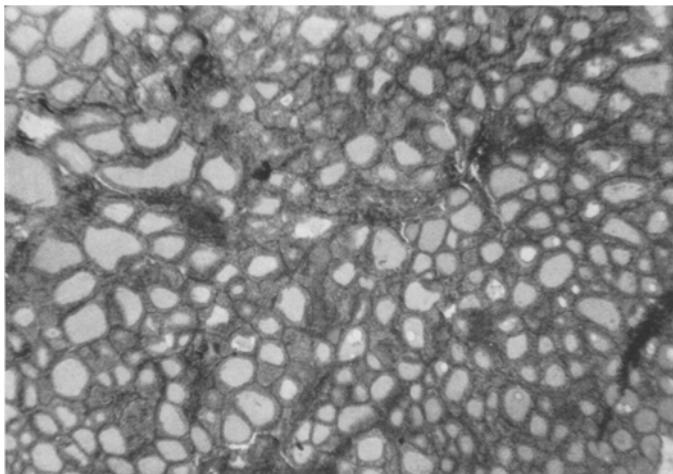


Abb. 2. Meerschweinchen 6. Skorbut. Die Schilddrüse ist gegenüber den Kontrollen stark verändert. Das Epithel ist recht hoch, die Follikel sind unregelmäßiger geformt, das Kolloid stärker vakuolisiert, zum Teil verflüssigt.

Skorbut.

Alle Präparate sind eindeutig, wenn auch graduelle Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchstieren bestehen. Die Follikel werden unregelmäßiger konfiguriert. Das Interstitium ist breiter geworden, das ganze Bild dichter. Die zentralen normalerweise sehr weiten und runden Follikel sind unregelmäßiger, zeigen nach innen vorspringende Leisten und ein höheres Epithel. Diese Feststellung, daß auch die weiten zentralen Follikel ein höheres Epithel und geringere Ausrundung (also Verlust an Kolloid) zeigen, ist hervorzuheben. Aber besonders deutlich wird dies Verhalten, das Höherwerden des Epithels und teilweise Verflüssigung des Kolloids in den mittleren und peripheren Abschnitten der Schilddrüse. Beim Skorbut finden sich also Bilder, die für eine vermehrte Kolloidbildung und Abgabe sprechen, Veränderungen, die für eine erhöhte Aktivität sprechen.

Damit stimmen auch die Angaben in der Literatur überein. So berichten *Marine*, *Baumann* und *Rosen* beim Skorbut von einer basedow-

ähnlichen Schilddrüsenhyperplasie, die z. B. ausbleibt, wenn man nebenher Grünfutter gibt. Auch *Abercrombie* fand bei Skorbut eine Verminderung und Vakuolisierung des Kolloids, während nach Schilddrüsen- oder Jodkalibehandlung eine Zunahme und Verdichtung des Kolloids und Abflachung der Epithelien eintritt. Es wäre natürlich naheliegend, die Veränderungen beim Skorbut mit denen beim Hunger zu vergleichen. Bei den drei Versuchstieren von etwa 350 g Anfangsgewicht, welche 30 Tage lang mit calorisch unzureichender, aber Vitamin C reicher Kost gefüttert wurden, konnte in dieser Zeit eine Gewichtsabnahme von etwa 20% erzielt werden. Bei dieser Unterernährung fand sich nun im Gegensatz zum Skorbut eine Eindickung des Kolloids und Abflachung des Schilddrüsenepithels in den relativ weiten Follikeln. Diese Ergebnisse stimmen auch mit denen von *Rabinowitsch* überein, der bei calorischer Unterernährung ebenfalls ein Bild des Ruhezustandes beschreibt.

Die histologischen Bilder der skorbutischen Schilddrüse, die nach unseren allgemeinen Erfahrungen für eine verstärkte Aktivität sprechen, stimmen auch durchaus mit Beobachtungen überein, die bei Stoffwechseluntersuchungen gewonnen sind. So fanden *Mosonyi* und *Rigo*, daß der Gaswechsel skorbutkranker Meerscheinchen der Norm gegenüber erhöht ist, ebenso hatten früher schon *Knipping* und *Kowitz* den Gaswechsel bei 3 vitaminfrei ernährten Menschen erhöht gefunden, während nach Gaben von vitaminreichen Speisen eine Senkung eintrat. Unsere Untersuchungen sprechen in dem Sinn, daß diese Stoffwechselsteigerung ihren Weg über die aktivierte Schilddrüse nimmt. Es läßt sich schon jetzt schließen, daß Vitamin-C-Mangel anders wirkt als kalorische Unterernährung. Bei kalorischer Unterernährung scheint eine „zweckmäßige“ Reaktion der Schilddrüse, eine Ruhigstellung zu erfolgen, während der Vitamin-C-Mangel scheinbar „unzweckmäßig“ beantwortet wird und es zu einer Aktivierung kommt. Besser ausgedrückt wird es heißen, bei der kalorischen Unterernährung fallen Stoffe, die die Schilddrüsen anregenden Hormone hemmen, nicht fort. Beim Skorbut ist die Aktivierung der Schilddrüse und die durch die Schilddrüse verursachte Stoffwechselsteigerung bedingt durch den Fortfall eines auf die thyreotropen Stoffe hemmenden Bestandteiles der Nahrung.

Skorbut und Ultraviolettbestrahlung.

Wie eingangs erwähnt, konnten wir die Angaben von *P. Holtz* und *Wöllpert* über die Wirkung der Ultraviolettbestrahlung bestätigen. Die bestrahlten skorbutkranken Meerscheinchen waren lebhafter und vor allem freßlustiger als die unbestrahlten, woraus ein auch gegen die Skorbuttiere noch weiter gesteigerter Grundumsatz geschlossen wurde. Diese Steigerung der Lebensfunktionen, durch die übrigens die Vitamin-C-Reserven noch ausgiebiger erschöpft zu werden scheinen (s. Verhalten der

Nebennieren!), können entweder auf einen Angriff in der Peripherie oder eine weiter verstärkte Schilddrüsenwirkung zurückzuführen sein.

Das histologische Bild der Schilddrüse skorbutkranker Meerschweinchen zeigt nun in der Tat nach Ultraviolettbestrahlung eine Aktivierung, die weit über das Maß dessen hinausgeht, was wir beim unbestrahlten Tiere gesehen haben. Das Bild der Schilddrüse ist jetzt außerordentlich unruhig geworden, die Follikel sind sehr wenig rund, die Epithelien sehr hoch, das Kolloid vielfach völlig verflüssigt oder weitgehend vakuolisiert, so daß man tatsächlich von einem basedowähnlichen Zustand sprechen kann. Bei der Osmiumsäureimprägnation zeigt sich, daß auch hier keine Verfettung des Epithels auftritt, daß im Interstitium ebenso wie beim unbestrahlten Skorbut kein Fett mehr vorhanden ist.

Als Ergebnis bleibt, daß *die Ultraviolettbestrahlung die Schilddrüse des skorbutischen Meerschweinchens zu höchster Aktivität bringt*, so daß sich die beobachteten gesteigerten Lebensfunktionen auf dem Weg über die Schilddrüse erklären. Dabei ist aber nicht bewiesen, daß die Bestrahlung direkt an der Schilddrüse angreift, sie könnte auch eine weitere Steigerung oder höhere Wirksamkeit der thyreotropen Stoffe durch noch stärkeres und schnelleres Schwinden des Vitamin C bewirken.

Vitamin C und Schilddrüse.

Über die Wirkung von Thyroxin auf den Gehalt verschiedener Organe an Askorbinsäure und über die Beeinflussung der Thyroxinwirkung durch Vitamin C liegen die verschiedensten, zum Teil in den Ergebnissen übereinstimmenden, zum Teil abweichenden Arbeiten vor. Während *Kreitmayr* eine Verstärkung der Thyroxinwirkung durch Askorbinsäure feststellen konnte, vertritt *Löhr* z. B. auf Grund von Blutjodbestimmungen einen Antagonismus zwischen Vitamin C und Schilddrüse. *Demole* und *Ippen* fanden, daß bei skorbutisch ernährten Meerschweinchen 0,5 mg Askorbinsäure nicht genügen, um eine Wirkung von 1 mg Thyroxin zu kompensieren. Erst bei täglichen Gaben von 20 mg Askorbinsäure wird die Wirkung von 1 mg Thyroxin völlig aufgehoben. Dieselben Autoren fanden ferner, daß Thyroxin den Askorbinsäuregehalt in Leber und Nebennieren vermindert, was auch aus einer Arbeit von *Mosonyi* hervorgeht. Dabei ist interessant, daß diese Verminderung bei Ratten, die bekanntlich ihr Vitamin C selbst bilden, nicht auftritt. Außerdem fand *Mosonyi*, daß das Vitamin C in den Nebennieren von Ratten, denen die Schilddrüse extirpiert worden war, angereichert wird. Bei Gaswechseluntersuchungen fanden *Mosonyi* und *Rigó*, daß die Erhöhung des Gasstoffwechsels, die beim Skorbut sehr deutlich ist, durch Vitamin-C-Gaben erniedrigt wird. Bei nicht vorher skorbutisch ernährten Meerschweinchen fanden sie allerdings eher eine Erhöhung. Jedenfalls geht aus den angeführten Untersuchungen und den in den vorigen Abschnitten

beschriebenen Schilddrüsenveränderungen hervor, daß sicherlich Beziehungen zwischen dem Vitamin C und der Schilddrüse bestehen müssen.

Morphologische Untersuchungen sind allerdings recht spärlich und im wesentlichen nur im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der Wirkung des thyreoropen Hormons vorhanden. Ein Teil dieser Untersuchungen wie die von *Schäfer*, ist für morphologische Vergleiche unbrauchbar, will er doch z. B. immer mehrschichtiges(!) Schilddrüsenepithel gesehen haben. Die Arbeiten von *Elmer*, *Giedosz* und

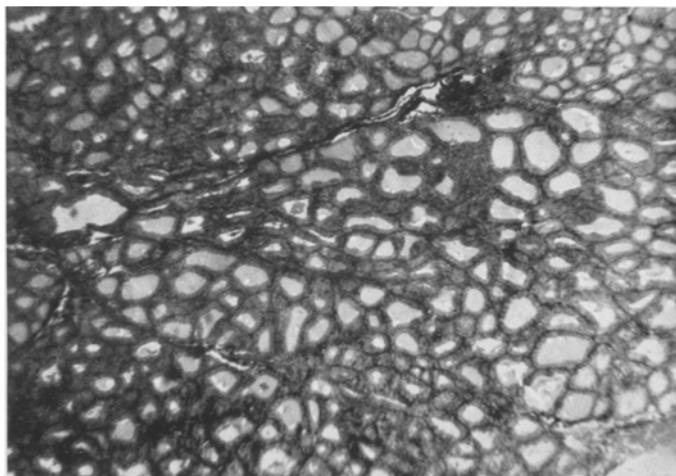


Abb. 3. Meerschweinchen 16. Skorbut +. U. V.-Bestrahlung. Die Aktivierung der Schilddrüse ist noch weiter fortgeschritten als beim unbestrahlten Skorbut. Das Epithel zum Teil sehr hoch. Auch in den zentralen Schilddrüsenabschnitten, wo die größten Follikel liegen, hohes Epithel. Sehr reichliche Verflüssigung des Kolloids.

Scheps, sowie von *Marine*, *Baumann* und *Rosen* zeigen, daß die durch thyreotropes Hormon aktivierte und hyperplastische Schilddrüse durch Vitamin C beruhigt wird. Unsere Untersuchungen ergeben, daß auch die durch Skorbutdiät hervorgerufene Aktivierung der Schilddrüse nach Askorbinsäurebehandlung ausbleibt. Wie Abb. 4 zeigt, ist das Schilddrüsenbild ruhig geworden, die Follikel sind ziemlich gleichmäßig rund, das Epithel niedrig, das Kolloid dick und kaum vakuolig. Bei der Osmiumimprägnation findet sich im interstitiellen Bindegewebe reichlich Fett, während die Epithelien wie gewöhnlich fettfrei sind.

Diese Ruhigstellung der Schilddrüse könnte auf 2 Arten erklärt werden. Einmal ließe sich die Vorstellung vertreten, daß das Vitamin C thyroxin-unterstützend wirkt (*Kreitmayr*), dann müßte es der Schilddrüse Arbeit ersparen und so zur Ruhigstellung führen, ähnlich als wenn man Thyroxin gespritzt hätte. In diesem Fall aber hätte man, wenigstens zu Anfang des Versuchs, eine Gewichtsabnahme der mit Askorbinsäure behandelten

Tiere erwarten müssen. Aber die Gewichtskurve zeigt einen gleichmäßigen Anstieg, der zum Schluß des Versuchs besonders steil wird. Dies Fehlen eines Gewichtsabfalls auch in den ersten Tagen der Behandlung mit Vitamin C macht eine thyroxinfördernde Wirkung nicht sehr wahrscheinlich. In den späteren Versuchswochen hätte sich der Organismus auf eine etwaige thyroxinverstärkende Wirkung einstellen können, so daß z. B. die starke Glykogenspeicherung in der Leber kein Beweis gegen eine derartige Annahme ist.

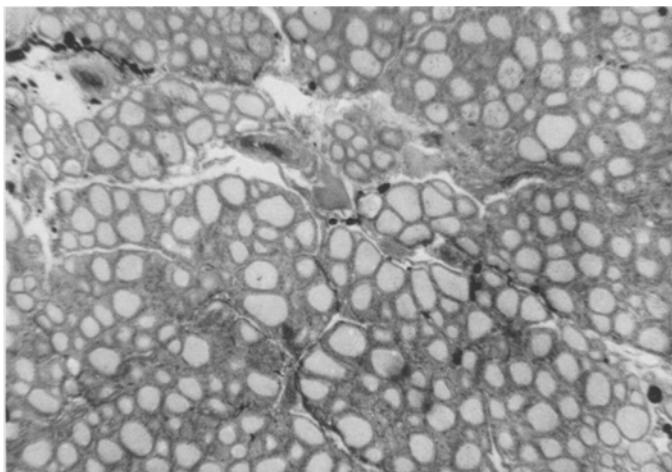


Abb. 4. Meerschweinchen 11. Skorbutkost und täglich 1,5 mg Askorbinsäure. Die Schilddrüse zeigt auch in der Peripherie, wo sonst die kleinsten Follikel sind, eine Erweiterung derselben. Das Epithel ist niedrig, das Kolloid dick und nicht vakuolisiert. Dasselbe Bild der ruhenden Schilddrüse zeigen auch kalorisch unter-, aber vitaminreich ernährte Meerschweinchen.

Wenn das Vitamin C andererseits als Antagonist des Thyroxins aufgefaßt werden müßte, wäre eher eine aktivierte Schilddrüse zu erwarten, da der Körper wahrscheinlich durch das Zusammenarbeiten seiner endokrinen Organe bemüht sein würde, den Thyroxinbedarf der Norm anzupassen. Demnach scheint es fraglich, ob überhaupt ein Einfluß auf die Thyroxinwirkung vorliegt, oder ob es sich etwa um die Wirkung über den Hypophysenvorderlappen mit Hemmung der Bildung von thyreotropem Hormon handelt. Um die Frage zu entscheiden, müßte man ähnliche Methoden anwenden wie *Loeser* und *Thompsen*, die die Jodwirkung auf die Schilddrüse an hypophysektomierten Tieren prüften.

Aus unseren Untersuchungen über das Verhalten der Schilddrüse ergeben sich aber doch einige bemerkenswerte Hinweise auf die Wirkung der Askorbinsäure. Der Mangel an Vitamin C bewirkt zweifellos eine Aktivierung der Schilddrüse mit Gewichtsabnahme der Tiere und

Glykogenverlust der Leber. Diese Aktivierung kann noch verstärkt werden durch Ultraviolettbestrahlung, wobei ebenfalls trotz gesteigerter Nahrungszufuhr eine völlige Glykogenverarmung der Leber auftritt. Bei der Behandlung skorbutisch ernährter Meerschweinchen mit 1,5 mg Askorbinsäure bleibt nicht nur die Aktivierung der Schilddrüse aus, sondern es erfolgt eine Beruhigung des Schilddrüsenbildes. Dabei steigt das Körpergewicht an und die Leber zeigt eine außerordentliche Zunahme an Glykogen.

Zusammenfassung.

1. Die Ergebnisse der Untersuchungen über das morphologische Verhalten der Organe beim experimentellen Meerschweinchenskorbut stimmen im allgemeinen mit denen der meisten früheren Arbeiten überein. Im Gegensatz zu *Innes*, aber in Einklang mit den übrigen Voruntersuchern, konnten wir nicht eine Fettanreicherung in der Nebennierenrinde, sondern nur eine starke Entfettung, vor allem der *Zona fasciculata*, nachweisen. Lediglich eine leichte Fetttröpfchenanreicherung in der *Zona glomerulosa* steht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von *Innes*.

Während *Vonhof* an den Nebenschilddrüsen von skorbutisch ernährten Kaninchen eine Atrophie und Verfettung nachweisen konnte, zeigen die Epithelkörperchen der skorbutischen Meerschweinchen keinerlei Veränderungen.

Die Schilddrüse ist beim Skorbut gegenüber den Kontrollen stark aktiviert, das Epithel höher, das Kolloid stark vakuolisiert oder verflüssigt. Mit dem Fehlen von Vitamin C scheint ein auf thyreotrope Stoffe hemmender Faktor zu fehlen.

Mit der Aktivierung der Schilddrüse geht eine starke Glykogenverarmung der Leber einher. Eine gleichzeitig bestehende Lipoidspeicherung in den *Kupfferschen* Sternzellen deutet auf das Vorhandensein einer Lipämie, die bei den vitaminreich, aber calorisch unterernährten Meerschweinchen zu fehlen scheint.

Beim Skorbut tritt als Folge der Blutungen und Anämie eine starke Hämosiderinspeicherung in der Milz auf.

2. Die Beobachtungen von *P. Holtz* und *Wöllpert* über die Wirkung der Ultraviolettbestrahlung auf skorbutisch ernährte Meerschweinchen konnten bestätigt werden. Die Bestrahlung verhindert nicht den Skorbut, hat aber einen bestimmenden Einfluß auf das klinische Bild der ersten Wochen. Die Gewichtsabnahme ist ebenso groß wie bei unbestrahlten Skorbuttieren, dabei ist aber die Freßlust und Lebhaftigkeit stark gesteigert, woraus *Holtz* und *Wöllpert* auf eine Grundumsatzerhöhung schlossen. Diese Vorstellung wird durch die morphologischen Untersuchungen gestützt. Wir konnten beobachten, daß die bestrahlten Tiere zum Schluß des Versuchs ganz plötzlich und etwas früher verfielen als

die unbestrahlten. Die Veränderungen der Nebennieren sind noch stärker geworden, die Schilddrüse ist noch weiter aktiviert. Demnach scheint es zu einer noch stärkeren Erschöpfung der Vitamin-C-Vorräte gekommen zu sein.

Das Epithel der Schilddrüse ist sehr hoch geworden, die Follikel haben meist ein enges Lumen, sowie Fältelungen und Leistenbildungen in ihrer Wand. Das Kolloid vielfach verflüssigt, so daß man fast von einer Basedowifizierung sprechen kann. Die höhere Vitalität und Symptomlosigkeit des Skorbutz bei Ultraviolettbestrahlung scheint demnach die Folge der Schilddrüsenaktivierung zu sein, die über das Maß der durch die einfache Avitaminose bedingten herausgeht.

Die Leber ist praktisch frei von Glykogen, trotzdem die bestrahlten Tiere eine bedeutend größere Freßlust zeigten als die unbestrahlten. Die Fettspeicherung und Zeichen der Lipämie sind noch stärker geworden. Die Eisenspeicherung in der Milz zeigt gegenüber der ersten Versuchsreihe keine Abweichungen.

3. Bei Skorbutdiät und täglicher Verabreichung von 1,5 mg Askorbinsäure fehlen die vorher beschriebenen Veränderungen. Dafür treten aber entgegengesetzte Erscheinungen auf. Während Vitamin-C-Mangel eine Glykogenverarmung der Leber und Aktivierung der Schilddrüse bewirkt, findet sich nach Askorbinsäurebehandlung eine sehr starke Glykogenspeicherung und in der Schilddrüse eine sehr starke Beruhigung. Das Follikelepithel ist flach, das Kolloid dick und wenig vakuolisiert. Es scheint demnach, daß das Vitamin C den schilddrüsenanregenden Stoffen entgegenwirkt, während bei Vitamin-C-Mangel ein die Bildung oder Wirkung des thyreotropen Hormons hemmender Faktor fortfällt.

Literatur.

- Abercrombie, W. F.:* Amer. J. Path. 11, 469 (1935). — *Demole u. Ippen:* Hoppe-Seylers Z. 235, 226 (1935). — *Eggleton and Harris:* Brit. med. J. 1925, 989. — *Elner, Giedroc et Scheeps:* C. r. Soc. Biol. Paris 120, 560 (1935). — *Getzlaff:* Inaug. Diss. Greifswald. 1936. — *Grab:* Klin. Wschr. 1933 II., 1637. — Arch. f. exper. Path. 172, 586 (1933). — *Holtz, P. u. Wöllpert:* Arch. f. exper. Path. 182, 164 (1936). — *Innes:* Endokrinol. 14 (1936). — *Knipping u. Kowitz:* Münch. med. Wschr. 1923 II. — *Kreitmayer:* Arch. f. exper. Path. 176, 326 (1934). — *Loeser u. Thompsen:* Endokrinol. 14, 144 (1934). — *Löhr:* Z. inn. Med. 1935, 358. — *Marine, Baumann and Rosen:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 31, 870 (1934). — *Mosonyi:* Hoppe-Seylers Z. 237, 173 (1935). — *Klin. Wschr. 1936 I.* — *Mosonyi u. Rigo:* Hoppe-Seylers Z. 22, 100 (1933). — *Paal u. Kleine:* Beitr. path. Anat. 91, 322 (1933). — *Rabinowitch, J.:* Amer. J. Path. Bd. 5, No 1, 1929. — *Schäfer:* Klin. Wschr. 1936 I, 406. — *Schlede:* Inaug. Diss. Greifswald. 1936. — *Vonhof:* Inaug. Diss. Greifswald. 1936.