

(Aus dem Medizinisch-chemischen Laboratorium [Vorstand: Prof. Dr. *P. E. Simola*]
und Anatomischen Institut [Vorstand: Prof. Dr. *Väinö Lassi*] der Universität
Helsinki.)

Über die Schilddrüsenveränderungen bei A-, B-, C- und D-Avitaminosen.

Von
Unto Uotila.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. September 1937.)

Die Schilddrüsenfunktion ist von vielen exogenen Faktoren abhängig. Zu den letzteren gehören auch die Vitamine, deren Anteil an der Regulierung der Schilddrüsentätigkeit in letzter Zeit einer recht lebhaften Forschung unterworfen worden ist. Die Ergebnisse sind indessen in vieler Hinsicht widersprechend, was wenigstens teilweise auf die verschiedenenartigen Versuchsbedingungen zurückzuführen ist. Hochgradig voneinander abweichende Resultate sind z. B. bei Untersuchung von A-, B- und D-Avitaminosen erhalten worden. Bei einem großen Teil der früheren Untersuchungen ist auch eine Fütterung zur Anwendung gekommen, bei der kombinierte (alle oder die meisten Vitamine umfassende) Avitaminosen entstehen, ein Umstand, der den Wert der Untersuchungen herabsetzt. Ferner ist zu erwähnen, daß Untersuchungen, bei denen die durch den Mangel der verschiedenen Vitamine in der Schilddrüse verursachten Veränderungen untereinander verglichen worden wären, überhaupt kaum existieren. Erst in letzter Zeit, wo es gelungen ist, reine Vitaminpräparate darzustellen, hat man Untersuchungen der oben erwähnten Art auch auf exakterer Grundlage auszuführen vermocht. Dies sind die Gründe, die den Verfasser zur Vorahme der jetzt darzulegenden Arbeit veranlaßt haben.

Die früher erzielten wichtigsten Ergebnisse sind, kurz referiert, folgende:

Durch eine Fütterung, deren wichtigste Eigenschaft der Mangel an *A-Vitamin* (vielleicht auch an einigen anderen Vitaminen) ist, hat *McCarrison* (1928), wie er erwähnt, eine „lymphadenoide“ Struma erzielt, die 3—4mal größer war als die normale Drüse. In einigen der Drüsen fanden sich cystenartige Gebilde. Die Veränderungen sind keine Folgen von Jodmangel. *Spence* (1932) führt an, daß er bei einer Weizenmehl, Olivenöl, Fleischreste und Kaliumjodid enthaltenden Kost mehr oder weniger große einfache Strumen, dagegen keine lymphadenoiden Veränderungen erhalten habe. Ferner bemerkte er in den meisten Fällen Cysten, in deren Wänden das Epithel kubisch oder platt, teilweise verhornt war, und deren Inhalt aus strukturlosem Material, Kolloid und degenerierten Epithelzellen bestand. Bei weiblichen Tieren stellten *Caplan* und *Sampson* (1935) eine konstante Hypertrophie, bei männlichen aber Atrophie fest. Desgleichen beobachtete auch *Mitzkewitz* (1934) im allgemeinen Hypertrophie; aber der histologische Bau mit

seinen großen, von flachem Epithel bekleideten Follikeln spricht seines Erachtens für eine Hypofunktion. Die histologischen Untersuchungen sind durch physiologische Versuche ergänzt worden, bei denen es sich herausgestellt hat, daß das A-Vitamin gewissermaßen ein Antagonist des Thyroxins ist [u. a. v. *Euler* und *Klussmann* (1932), *Abelin* (1933)]. Es wird behauptet, daß das Thyroxin an der Umwandlung des Carotins in A-Vitamin beteiligt ist [*Fasold* und *Peters* (1933), *Schneider* und *Widmann* (1934), *Wendt* (1935)]. Von gewisser Seite ist der A-Vitaminmangel auch als Ursache für die Thyreotoxikose angesprochen und erwähnt worden, daß durch reichliche A-Vitamingaben gute Resultate bei deren Behandlung erzielt worden wären (*Wendt*). Bei A-Hypervitaminose ist Schilddrüsenhyperplasie festgestellt worden.

Bezüglich des B-Vitaminkomplexes ist zu erwähnen, daß *Satvornitzkaja* und *Simmützky* (1927), als sie den gesamten B-Komplex aus der Nahrung entfernten (polierter Reis), zunächst eine vermehrte Sekretion beobachteten, die in einer Vergrößerung der Zellen, Vermehrung des Kolloids und Vergrößerung der Follikel zum Ausdruck kam. Später trat eine Abnahme der Zelltätigkeit ein. Obgleich das Gewicht der Drüsen vermindert war, lieferte der histologische Befund nach den Verfassern keine Stütze für die Vermutung, daß die Drüsenfunktion herabgesetzt gewesen sei. *Kihn* dagegen nahm bei seinen Versuchen eine Atrophie und vacuoläre Degeneration wahr. Gelegentlich ihrer Untersuchung der Knochenveränderungen bei B-Avitaminosen erwähnen *Nishimura* und *Nitta* (1929) nebenbei, daß man in der Schilddrüse das Bild der Kolloidstruma oder Atrophie und Degeneration findet. Zu ganz entgegengesetzten Ergebnissen kamen *Castaldi* und *Muntoni* (1935) bei Tauben, denn sie fanden auf eine vermehrte Aktivität hindeutende Veränderungen. Das Kolloid war hell und seine Menge vermindert, das Epithel war kubisch, und es kamen zahlreiche follikuläre Inseln vor. Nach *Aray* (1926) soll der Stoffwechsel bei B-Avitaminosen herabgesetzt sein und die Schilddrüse selbst weniger Hormon enthalten als normalerweise [*Verzar* und *Vasarhelyi* (1924), *Pigihni* (1927)]. Die B-avitaminotischen Tiere sind gegen Thyreoidin empfindlicher als in der Norm (*Nishimura* und *Nitta*).

Bei C-Vitaminmangel soll die Schilddrüse sich vergrößern [*Bessesen* (1923), *Lopez-Lomba* und *Randoin* (1923)]. Beim experimentellen Skorbut tritt Schilddrüsenhyperplasie ein [*Morelli* und *Gronchi* (1928)], was unter anderem in der vermehrten Menge der interfollikulären Zellen, in der Verminderung des Kolloids, der Höhe der Epithelzellen und in der Zunahme der Sekretionsvakuolen zum Ausdruck kommt [*Harris* und *Smith* (1928)]. Die zuletzt erwähnten Autoren weisen darauf hin, daß der akute Skorbut keine Veränderungen hervorruft, sondern daß der Umfang der Veränderungen von der Länge der Avitaminosendauer abhängt. *Marine*, *Baumann* und *Rosen* (1934) erwähnen, daß man beim Skorbut eine Schilddrüsenhyperplasie nach Art der Basedowkrankheit bekommt, die durch Verabreichung von C-Vitamin oder Ascorbinsäure vermieden wird. Sie betonen vor allem die nahen gegenseitigen Beziehungen in dem Nebennieren-, Hypophysen-, Schilddrüsen-C-Vitaminsystem. Zahlreiche Untersuchungen haben dann gezeigt, daß die Ascorbinsäure eine Art Antagonist des Thyroxins zumal im Stoffwechsel ist [*Mosonyi* (1936), *Oehme* (1936), *Löhr* (1936), *Demole* und *Ippens* (1935)]. Bisher ist indessen ungewiß, auf welchem Wege diese Wirkung stattfindet (Leber?, Nebennieren?). Bei Kaulquappenversuchen hat man jedoch keine antithyreoidale Wirkung wahrnehmen können [*Schröder*, *Dormann* und *Schäfer* (1936)].

Bei D-Vitaminmangel hat *Murray* (1923) Hyperplasie in der Schilddrüse beobachtet. Dieselbe dürfe jedoch nicht von der Rachitis selbst, sondern von der Jodarmut der Nahrung und Störungen im Jodealciumgleichgewicht des Blutes herrühren [*Thompson* (1932), *Glanzmann* (1934), *Fasold* (1934)]. Auch *Nitschke* (1936) hat diese Fragen mehrfach behandelt. Nach seiner Ansicht ist die Rachitis durch eine Hypofunktion der Schilddrüse bedingt (Stoffwechsel herab-

gesetzt); aber histologisch hat er Hyperplasie und Hypersekretion festgestellt, ohne die Ursache hierfür erklären zu können.

Aus dem obigen geht hervor, daß viele Umstände in den Beziehungen zwischen Schilddrüse und Vitaminen noch unklar sind. Bei Ausführung meiner Arbeit habe ich die durch möglichst reine A-, B-, C- und D-Avitaminosen verursachten Schilddrüsenveränderungen unter möglichst ähnlichen Bedingungen untereinander zu vergleichen versucht, um vor allem auf folgende Fragen Antwort zu finden:

1. bei welcher Avitaminose findet man die deutlichste und beständigeste Hyperfunktion,
2. bei welcher Avitaminose die deutlichste Hypofunktion,
3. bei welcher Avitaminose die stärkste Atrophie und Degeneration?

Material und Methodik.

Das Material ist im medizinisch-chemischen Laboratorium der Universität Helsinki aus den zwecks anderer Vitaminuntersuchungen angeordneten Versuchsserien zusammengestellt.

Meine Untersuchung umfaßt insgesamt 62 avitaminotische Tiere sowie 30 Kontrolltiere.

Bei den *A-Avitaminoseversuchen* wurden 20 Tiere, nämlich 15 Ratten und 5 Meerschweinchen verwendet. (Kontrolltiere: 5 Ratten und 3 Meerschweinchen.) Die Rattenversuche wurden in üblicher Weise unter Anwendung von Reisstärke, Casein, Fett, *McCollums* Salzmischung und Bäckerhefe als Bestandteile der Grundkost angestellt. Bei den Meerschweinchenversuchen wurde eine besondere, einfach zusammengesetzte Grundkost verwendet, die *Simola* (1932) früher für A- und C-Vitaminuntersuchungen benutzt hat. Bezüglich Einzelheiten der Methodik verweise ich auf die früheren Untersuchungen von *Simola*. Das Anfangsgewicht der Ratten belief sich auf 25–32 g (Kontrolltiere: 25–37 g), das Endgewicht auf 85–118 g (Kontrolltiere 150–195 g) und die Versuchszeit auf 45 Tage. Das Anfangsgewicht der benutzten Meerschweinchen schwankte zwischen 149 und 160 g (Kontrolltiere 140–155 g), ihr Endgewicht zwischen 157 und 191 g (Kontrolltiere 130–155 g) bei einer Versuchszeit von 30–33 Tagen Dauer.

Bei den *A-Hypervitaminoseversuchen* wurden 5 junge Ratten (Kontrolltiere: 3 Ratten) verwendet, denen täglich 0,25–0,8 ccm Vogan verabreicht wurde. Für die Kontrollversuche wurde das Vogan mit ultravioletten Strahlen belichtet, wodurch das A-Vitamin zerstört wurde. Die Anfangsgewichte schwankten zwischen 40 und 55 g (Kontrolltiere 47–60 g), die Endgewichte bei einer Versuchszeit von 36–69 Tagen zwischen 85 und 210 g (Kontrolltiere 130–280 g).

Bei den *B-Avitaminoseversuchen* wurden 10 Ratten (Kontrolltiere: 5 Ratten) untersucht. Die Zusammensetzung der Grundkost war dieselbe wie in den A-Avitaminoseversuchen, jedoch mit dem Unterschied, daß der Kost nicht, mit Ausnahme der Kontrolltiere, Hefe zugesetzt wurde. Der Grundkost fehlte somit das ganze B-Vitaminkomplex. Die Anfangsgewichte der Tiere variierten zwischen 45 und 75 g (Kontrolltiere 45–67 g), die Endgewichte zwischen 59 und 66 g (Kontrolltiere 75–93 g), und die Versuchszeit dauerte 15–27 Tage.

Bei den *C-Avitaminoseversuchen* kamen insgesamt 12 Meerschweinchen zur Anwendung (Kontrolltiere: 8 Meerschweinchen), von denen sich 6 im akuten und 6 im chronischen Skorbut befanden. Als Grundkost bei den Versuchen diente die oben erwähnte Meerschweinchenkost, die auch für C-Avitaminoseversuche geeignet ist. Bei chronischer C-Avitaminose wurde den Tieren täglich 0,5–1,0 ccm Apfelsinensaft zugeführt. Die Kontrolltiere erhielten täglich 5 ccm Apfelsinensaft.

Der A- und D-Vitaminbedarf wurde durch Zugabe einer verdünnten Lösung von Vogan und Vigantol in Arachidöl gedeckt. Bei den Untersuchungen über akuten Skorbut schwankten die Anfangsgewichte der Tiere zwischen 190 und 310 g (Kontrolltiere 180—250 g), die Endgewichte zwischen 210 und 290 g (Kontrolltiere 315—350 g), und die Versuchszeit dauerte 25—35 Tage. Bei den Untersuchungen über chronischen Skorbut wurden Meerschweinchen vom Anfangsgewicht 315 bis 365 g (Kontrolltiere 310—349 g) verwendet, deren Endgewichte nach einer Versuchszeit von 40—50 Tagen Dauer zwischen 265 und 350 g (Kontrolltiere 380 bis 450 g) variierten.

Bei den *D-Avitaminoseversuchen* dienten als Versuchstiere 15 Ratten (Kontrolltiere: 8 Ratten). Die Kost war die übliche *McCollum*-Diät (Nr. 3143). Bei Kontrolltieren wurde als D-Vitaminquelle eine verdünnte Lösung von Vigantol in Arachidöl verwendet. Die Anfangsgewichte der untersuchten Ratten variierten zwischen 27 und 56 g (Kontrolltiere 24—52 g), die Endgewichte bei einer Versuchszeit von 33—54 Tagen Dauer zwischen 44 und 134 g (Kontrolltiere 73—152 g).

Was den Jodgehalt der Kost betrifft, so sei erwähnt, daß der JK-Gehalt der *McCollum*-Salzmischung den Jodbedarf der A- und B-avitaminotischen Ratten befriedigen dürfte. Über den Jodgehalt der Kost der D-avitaminotischen Tiere sowie der an A- und C-Vitaminmangel leidenden Meerschweinchen läßt sich nichts Sicheres aussagen.

Weil die Tiere sich zum größten Teil schon von vornherein in Formol befanden, mußte die Drüsenwägung unterbleiben, da die Fehlergrenzen zu groß waren. Die Fixierung ist in Formol und die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin sowie nach dem *van Gieson*-Verfahren vorgenommen worden.

Ergebnisse.

A-Avitaminose.

Die Schilddrüsen sind im Vergleich zu den Kontrolltieren zumeist deutlich vergrößert. Histologisch bemerkt man bei einem Teil der Tiere etwas degenerative Veränderungen und eine leichte Neigung zur Hyperfunktion. Hierbei ist das Epithel höher als gewöhnlich und vielfach eine vacuoläre Degeneration darin bemerkbar (Abb. 3), ebenso ist das Kolloid granulär degeneriert und vermindert. In einem großen Teil der Drüsen kommt jedoch eine kleinfollikuläre, kolloide Hyperplasie vor, welcher die Umwandlung in eine kolloide inaktive Drüse zu folgen scheint, in der das Epithel flach und die Kolloidmenge groß ist (Abb. 2). Charakteristisch ist, daß eine deutliche Hyperfunktion in keiner einzigen untersuchten Drüse vorgekommen ist. Im Zusammenhang mit der kleinfollikulären und kolloiden Hyperplasie tritt in 5 Fällen eine eigentümliche Hornperlen- oder Cystenbildung auf, in der das Follikelepithel in ein geschichtetes Plattenepithel umgewandelt ist, und wo man in den Follikeln selbst schuppenartige Cuticulaschichten sowie Epithelreste antrifft (Abb. 3).

A-Hypervitaminose.

Hierbei wird etwas diffuse Hyperplasie und leichte Hypersekretion festgestellt. Die Follikel sind mittelgroß oder groß, rund, das Epithel ist kubisch und das Kolloid acidophil oder leicht basophil.

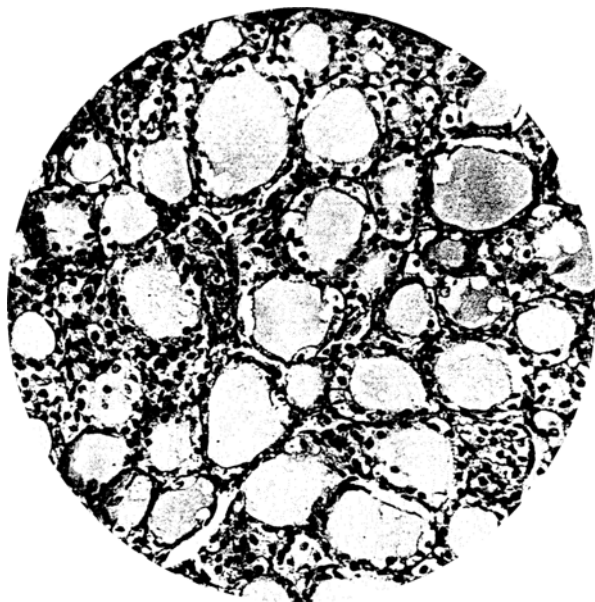


Abb. 1. Kontrollratte. Formolfixierung, Hämatoxylin- und *v. Gieson*-Färbung, Vergr. etwa 200fach. Follikel von mittlerer Größe, rund. Epithel kubisch, Kolloid verhältnismäßig reichlich und mäßig konzentriert. In den Zellen etwas Sekretion und Assimilation. Leichte Neubildung von Follikeln.

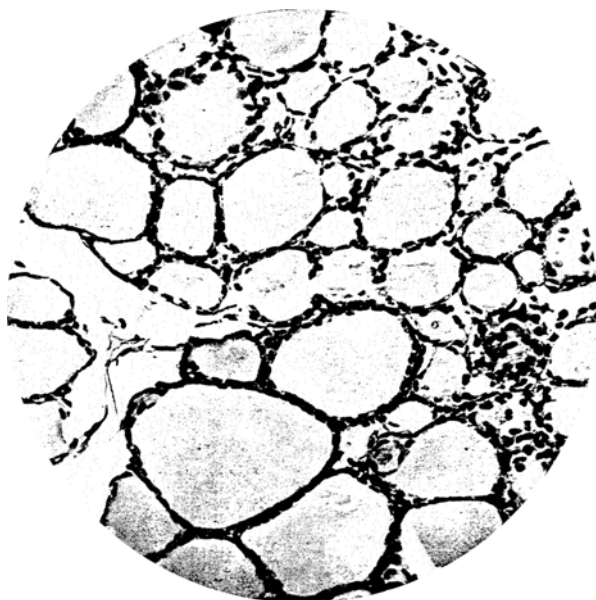


Abb. 2. A-avitaminotische Ratte, Formol, Hämatoxylin-*v. Gieson*. Vergr. etwa 200fach. Follikel teils groß, teils klein, der letzterwähnte Umstand bedingt durch ziemlich lebhaftes Neubildung von Follikeln. Das Epithel im allgemeinen von inaktivem Aussehen, irgendwelche auffallenderen, auf eine Sekretion hindeutenden Zeichen kommen nicht vor.

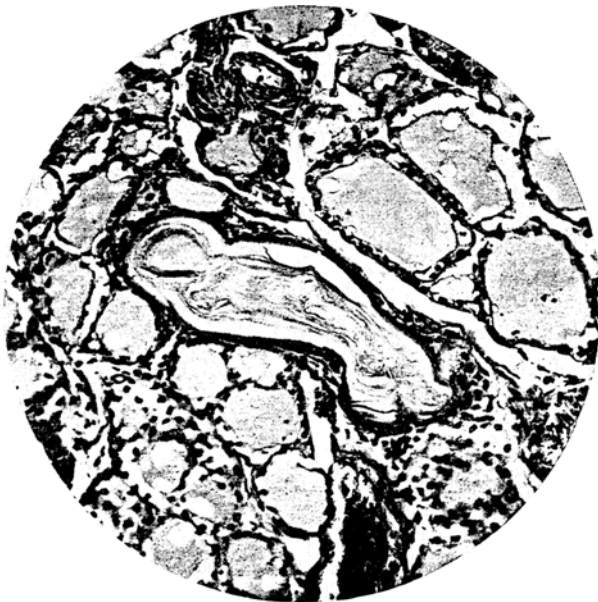


Abb. 3. A-avitaminotische Ratte. Formol, Hämatoxylin-v. *Gieson*. Vergr. etwa 200fach. In den Zellen verhältnismäßig reichlich degenerative Veränderungen, besonders vacuoläre Degeneration. In einigen Zellen Sekretion. Inmitten der Abbildung ein großer cystenartiger Hohlraum, dessen Epithel geschichtetes Plattenepithel ist; in dem Lumen selbst sieht man cuticulaartig geschichtetes Material.



Abb. 4. B-avitaminotische Ratte (ganzer B-Komplex entfernt). Formol, Hämatoxylin-v. *Gieson*. Vergr. etwa 200fach. Epithel sehr atrophisch und flach; Follikel groß, an Kolloidstruma erinnernd. In den Follikeln mehr als gewöhnlich desquamierter Epithelzellen. Die Drüse sieht völlig inaktiv aus.

B-Avitaminosen.

Bei Entfernung des ganzen *B-Vitaminkomplexes* nimmt man eine Atrophie in der Schilddrüse wahr, was sowohl in der Größe der Drüse als in ihren histologischen Veränderungen zum Ausdruck kommt. Die Follikel sind im allgemeinen mittelgroß oder groß, ihr Epithel ist zumeist platt, und man findet oft in den Epithelzellen eine teilweise vacuoläre Degeneration. Die Anzahl der desquamierten Zellen ist erheblich größer als bei den Kontrollen. Das Kolloid ist zumeist konzentriert. Die Bildung neuer Follikel ist sehr geringfügig. Die Menge des Bindegewebes ist etwas vermehrt (Abb. 4).

C-Avitaminose.

Beim *akuten* Skorbut konstatiert man, daß die Drüsen von normaler Größe oder etwas größer sind. Histologisch bemerkt man, daß die Follikel etwas kleiner als in der Norm, von wechselnder Größe sind. Ihre Form erhält sich im allgemeinen rund. Das Epithel ist kubisch oder hochkubisch. In den Zellen kann man Zeichen einer viel reichlicheren Sekretion als normalerweise wahrnehmen (Sekretionsvakuolen). Die Kolloidmenge ist vermindert und das Kolloid ist dünn und hell. Blutungen in die Follikel sind gewöhnlich. Die Follikelneubildung ist lebhaft.

Beim *chronischen* Skorbut sind die Drüsen oft 2--3mal so groß wie die normalen. Histologisch bemerkt man in einem Teil der Fälle auch die oben erwähnten Veränderungen. Im größten Teil der Fälle tritt eine ungewöhnlich starke Hypersekretion auf. Die Größe der Follikel ist hierbei ungemein wechselnd, ihre Form zumeist sternförmig. Das Epithel ist stark hypertrophisch, die Zellen sind hochkubisch oder zylindrisch. Die Hypertrophie und Hyperplasie ist häufig so stark, daß die Zellen das ganze Follikellumen ausfüllen. Sekretionsvakuolen in den Zellen kommen reichlich vor. Kolloid findet man zumeist überhaupt nicht und auch da, wo es noch vorkommt, ist es voll von großen Resorptionsvakuolen. Die Neubildung von Follikeln ist mächtig (Abb. 5).

D-Avitaminose.

Die Drüsen sind von normaler Größe oder etwas größer. Histologisch gewahrt man, daß die Drüsen oft in ziemlich lebhafter Sekretion begriffen sind; im größeren Teil der Fälle sind die Drüsen verhältnismäßig inaktiv. Die Größe der Follikel schwankt zwischen ziemlich kleinen bis zu mittelgroßen, ihrer Form nach sind sie vorwiegend rund. Das Epithel ist kubisch. Kolloid ist mäßig reichlich vorhanden, und in den Sekretionsfollikeln kommen Resorptionsvakuolen darin vor. Bezüglich seiner Qualität ist das Kolloid dünn, acidophil. Eine leichte Neubildung von Follikeln trifft man in den zentralen Teilen der Drüsen (Abb. 6).

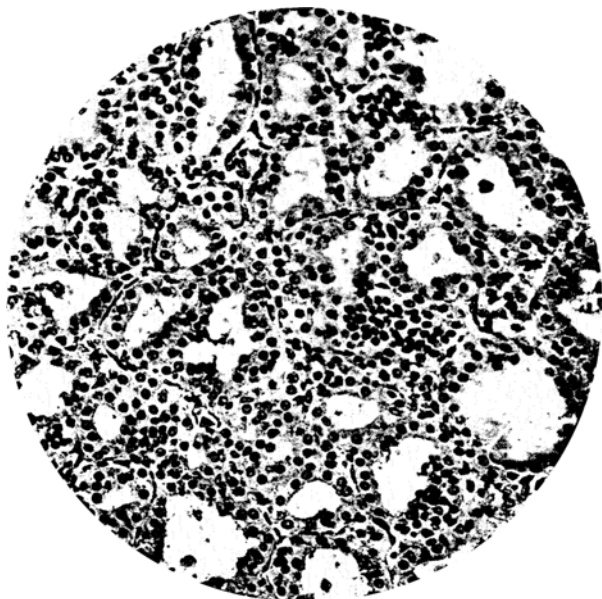


Abb. 5. Auf chronischem C-Vitaminmangel gehaltenes Meerschweinchen. Formol, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. etwa 200fach. Sehr starke Hyperfunktion: Follikel sternförmig. Epithel hoch, zylindrisch. Kolloid enthalten die Follikel überhaupt kaum. Mächtige Neubildung von Follikeln.

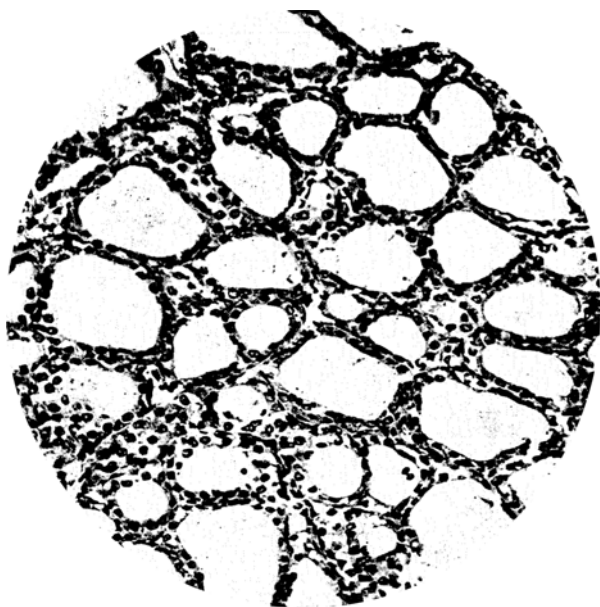


Abb. 6. D-avitaminotische Ratte. Formol, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. etwa 200fach. Die Drüse erinnert relativ stark an die bei Kontrolltieren anzutreffenden Drüsen. Die Sekretion ist etwas größer als normal, dies tritt unter anderem in Resorptionsvakuolen in Erscheinung.

Besprechung der Ergebnisse.

Bei der *A-Avitaminose* ist die Schilddrüse also deutlich größer als bei den Kontrollen. Die leichte Hyperplasie führt zur Entstehung von inaktiven Kolloiddrüsen. Degenerative Veränderungen findet man relativ häufig. Eine recht charakteristische, wenn auch nicht bei allen Tieren anzutreffende Veränderung ist die Entstehung der obenbeschriebenen cystenartigen Gebilde. Weil das Epithel in ihren Wänden teilweise geschichtet und keratinisiert ist, muß man diese Erscheinung wohl als analog mit der bei A-Vitaminmangel auch anderswo im Organismus auftretenden Epithelmetaplasie ansprechen.

Das histologische Bild erinnert in vieler Beziehung an die beim Menschen anzutreffende hyperplastisch-kolloidale Struma und deutet auf eine Hypofunktion hin. Als in derselben Richtung weisende Erscheinungen dürften auch die leichten degenerativen Veränderungen und die Epithelmetaplasie zu gelten haben. Lymphadenoiden Veränderungen, wie sie *McCarrison* erwähnt, können nicht als charakteristisch für die A-Avitaminose betrachtet werden, weil wir wie auch die übrigen Forscher keine solchen beobachtet haben (*Spence, Caplan* und *Sampson* sowie *Mitzkewitsch*). Trotzdem kann man das gelegentliche Auftreten lymphadenoider Veränderungen, die zunächst an chronische Thyreoiditis erinnern (*de Jong*), bei Tieren mit A-Vitaminmangel, die unter unhygienischen Verhältnissen leben, nicht für unmöglich halten. Sofern jedoch die Tiere unter verhältnismäßig hygienischen Bedingungen leben und eine reine A-Avitaminose haben, wie meine eigenen Versuchstiere, kommen keine lymphadenoiden Veränderungen vor. Selbst wenn also bei A-Avitaminose eine Hypofunktion der Schilddrüse aufzutreten scheint, so liegen doch keine sicheren Beweise dafür vor, daß die A-Avitaminose durch lymphadenoiden Veränderungen zur Entstehung von Myxödem führt.

Die *A-Hypervitaminose* ruft eine diffuse Hyperplasie und leichte Hypersekretion hervor.

Bei *B-Avitaminose* (Entfernung des ganzen B-Vitaminskomplexes) beobachtet man eine Atrophie, die sowohl in der Größe der Drüse als in der Platteit des Epithels zum Ausdruck kommt. Eine vacuoläre Degeneration und desquamierte Zellen kommen relativ reichlich vor, während gleichzeitig das Bindegewebe etwas vermehrt ist. Die Drüsen sind demgemäß atrophische Kolloiddrüsen, deren histophysiologische Kennzeichen auf eine Hypofunktion hindeuten.

Die B-Avitaminosen können somit, nach den Tierversuchen zu schließen, eine Ursache für die mit der Schilddrüsenatrophie verbundene Hypothyreose darstellen. In welchem Maße die Hypothyreosen beim Menschen mit dem Mangel an B-Vitaminen zusammenhängen, ist indessen nicht geklärt. Nach *Stepp, Kühnau* und *Schröder* dürfte die B-Hypovitaminose bei Entstehung der endemischen Struma von Bedeutung sein.

Nach ihrer Angabe ist die Nahrung der Bevölkerung in den strumareichen Gegenden der Schweiz sehr B-vitaminarm. Ebenso entwickelt sich bei Kühen, die den Winter über sehr B₁-armes Futter erhalten haben, eine Kolloidstruma, die durch Jod und B₁-reiches Futter beseitigt wird (*Fischer*).

Der *C-Vitaminmangel* ist von den untersuchten Avitaminosen die einzige, die eine deutliche Hypersekretion hervorruft. Dies kommt beim akuten Skorbut als mäßige Sekretionssteigerung und Hyperplasie zum Ausdruck. Beim chronischen Skorbut treten starke Hypersekretion, Hypertrophie und Hyperplasie auf. Die Follikel sind sternförmig, Kolloid ist wenig oder gar nicht vorhanden. Die interfollikulären Zellhaufen sind vermehrt, und zwischen den Follikeln kann man einige Lymphocyten finden. Die Veränderungen erinnern somit hochgradig an die bei Thyreotoxikose anzutreffenden oder durch thyreotropes Hormon zu erzeugenden.

Recht wahrscheinlich ist es demgemäß, daß der C-Vitaminmangel eine exogene Ursache der Hyperthyreose ist. Eine bemerkenswerte Erscheinung in dieser Beziehung ist auch, daß die Hyperfunktion nur zunimmt, wenn der akute in den chronischen Skorbut übergeht. Bei C-Vitaminmangel erhält man demgemäß eine chronische experimentelle Hyperfunktion der Schilddrüse. Es scheint somit, als ob das C-Vitamin ein Faktor wäre, der in die durch Schilddrüsenhyperfunktion bedingte antithyreotische oder antithyreotrophische Gegenregulation eingeht. Aus früheren Untersuchungen erhellt, daß an dieser Gegenregulation auch die Rindenschicht der Nebennieren und die Hypophyse beteiligt sind.

Bei *D-Avitaminose* sind die Drüsen zumeist von normaler Größe oder ein wenig größer. Histologisch gewahrt man, daß der größte Teil von ihnen verhältnismäßig inaktiv ist, in einem Teil der Drüsen findet man leichte Hyperplasie und Sekretionssteigerung.

Auf Grund der dargelegten Beobachtungen scheint die Schilddrüse bei einem rachitischen Tier relativ inaktiv zu sein, wenngleich eine inkonstante Neigung zur Sekretionssteigerung und Hyperplasie darin vorkommt. Indessen weist die histologische Untersuchung nicht auf eine Hypofunktion hin wie die Stoffwechselwerte bei der Rachitis es tun. Dem D-Vitaminmangel kann man somit bei der Entstehung von Struma, Thyreotoxikose oder Hypothyreosen wohl keine allzu große Bedeutung beimessen. Desgleichen kommt es weniger wahrscheinlich vor, daß die Schilddrüse im Entstehungsmechanismus der Rachitis eine wichtigere Rolle spielen sollte.

Wenn auch manche Punkte in den Beziehungen zwischen den Vitaminen und der Schilddrüse noch unklar sind, gehen doch aus den bekannten Umständen einige wichtige Tatsachen hervor. So scheinen

sowohl die A- wie die B-Hypovitaminosen an der Ätiologie der atoxischen, zur Hypofunktion neigenden Kolloidstrumen beteiligt sein zu können. Der Mangel an B-Vitaminen zeigt jedoch eine stärkere Tendenz, atrophische Veränderungen in den Drüsen hervorzurufen. Die chronische C-Hypovitaminose, möglicherweise auch der D-Vitaminmangel wiederum scheinen mit einer Hyperfunktion der Schilddrüse einherzugehen. Daraus ergeben sich gewissermaßen auch die Möglichkeiten einer *prophylaktischen* Vitamintherapie der erwähnten Schilddrüsenveränderungen. Sie sind etwas anders als diejenigen der eigentlichen klinischen Vitamintherapie, die sich auch nach den durch die Krankheit sekundär verursachten Vitaminmangel richten muß.

Schlußfolgerungen.

1. Bei *A-Avitaminose* sind die Drüsen deutlich größer als in der Norm. Die deutliche Hyperplasie führt zur Entstehung inaktiver Kolloidstrumen, deren histophysiologische Kennzeichen auf eine Hypofunktion hinweisen. Daneben trifft man in den Drüsen degenerative Veränderungen und eigentümliche Cysten, deren Epithel teilweise metaplastisch geschichtet und keratinisiert ist.

2. Die *A-Hypervitaminose* verursacht diffuse Hyperplasie und leichte Hypersekretion.

3. Bei *B-Avitaminosen* (Entfernung des ganzen B-Komplexes) wird Atrophie sowohl in der Größe der Drüse wie im Epithel beobachtet. Die mit platten Epithel ausgekleideten Kolloidfollikel deuten auf eine Hypofunktion hin. Degenerative Veränderungen, Zelldesquamation und Bindegewebsvermehrung kommen vor.

4. Der akute *Skorbut* gibt Anlaß zu einer leichten Hypersekretion und Hyperplasie. Beim chronischen Skorbut konstatiert man eine mächtige Hypersekretion, Hypertrophie und Hyperplasie.

5. Bei der *Rachitis* sind die Drüsen von normaler Größe oder etwas größer. Histophysiologisch betrachtet, ist der größte Teil der Drüsen verhältnismäßig inaktiv, bei einem Teil findet man leichte Hypertrophie und Sekretionssteigerung.

6. Es wird die Frage über die Bedeutung der Hypovitaminosen und Avitaminosen in der Strumaätiologie behandelt. Die A- und B-Avitaminosen scheinen ätiologische Beziehungen zur Entstehung der atoxischen, zur Hypofunktion neigenden Kolloidstrumen haben zu können. Der B-Vitaminmangel spielt vielleicht eine größere Rolle bei der Entstehung atrophischer Drüsenveränderungen. Der C- und möglicherweise in gewissem Umfang auch der D-Vitaminmangel können bei der Entstehung von Hyperthyreosen von Bedeutung sein.

Literaturverzeichnis.

- Abelin*: Z. Vitaminforsch. **4**, 120 (1935). — *Arvay*: Pflügers Arch. **214**, 421 (1926). — *Bessesen*: Amer. J. Physiol. **63**, 245 (1923). — *Caplan* u. *Sampson*: J. Nutrit. **9**, 469—487 (1935). — *Castaldi* u. *Muntoni*: Trudy Dinam. Razvit. **10**, 31 (1935). Ref. Ber. Physiol. **98**, 282 (1935). — *Demol* u. *Ippens*: Z. physiol. Chem. **235**, 226 (1935). — *Euler, v.* u. *Klussmann*: Ark. kemi, mineral. o. geol. **10**, 20 (1932). — *Fasold*: Mschr. Kinderheilk. **62** (1934). — *Fasold* u. *Peters*: Z. exper. Med. **92**, 57 (1933). — *Fischer*: Schweiz. med. Wschr. **1933 I**, 749. — *Glanzman*: Z. Vitaminforsch. **3**, 167 (1934). — *Harris* and *Smith*: Amer. J. Physiol. **84**, 599 (1928). — *Jong, de*: Ber. II. Internat. Kropfkongr. **1933**. — *Kihn*: Im Buch *Stepp* u. *György*: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: Julius Springer 1927. — *Lopez-Lomba* et *Randoïn*: C. r. Acad. Sci. Paris **176**, 1573 (1923). — *Löhr*: Arch. exper. Path. **180**, 344 (1936). — *Marine, Baumann* und *Rosen*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 870 (1934). — *McCarrison*: Indian J. med. Res. **17**, 693 (1930). — *Mitzkewitsch*: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **174** (1934). — *Morelli* u. *Gronchi*: Sperimentale **84**, 127 (1927). Ref. Ber. Physiol. **42**, 332 (1928). — *Mosonyi*: Klin. Wschr. **1936 I**, 15. — *Murray*: Brit. J. exper. Path. **4**, 335 (1923). — *Nishimura* u. *Nitta*: Fol. endocrin. jap. **4** (1929). Ref. Ber. Physiol. **51**, 464 (1929). — *Nitschke*: Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 629. — *Oehme*: Klin. Wschr. **1936 I**, 512. — *Pigihni*: Biochimica e Ter. sper. **14**, 249 (1927). — *Satvornitzkaja* u. *Simnitzky*: Virchows Arch. **266**, 329 (1927). — *Schneider* u. *Widman*: Klin. Wschr. **1934 II**, 1497. — *Schröder, Dormann* u. *Schäfer*: Endokrinol. **17**, 145 (1936). — *Simola*: Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim, Ser. A **16**, Fasc. 1 (1932). — *Spence*: Brit. J. exper. Path. **13**, 157 (1932). — *Stepp, Kühnau* u. *Schröder*: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — *Thompson*: J. Nutrit. **5**, 359 (1932). — *Verzár* u. *Vasarhelyi*: Pflügers Arch. **206**, 675 (1924). — *Wendt*: Klin. Wschr. **1935 I**, 9.