

(Aus der Prosektur des hauptstädtischen St. Rochus-Zentralkrankenhauses
[Chefarzt: Dr. Karl von Wolff] Budapest.)

Intramurale Gallensteinbildung.

Von

Dr. Pongrác Eiserth.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 19. April 1938.)

So häufig die Steinbildung in der Lichtung der Gallenblase ist, so selten ist die Steinbildung in der Wand der Gallenblase. Von der echten intramuralen Gallensteinbildung sind die Fälle streng abzutrennen, bei welchen Kalksalze in der Gallenblasenwand abgelagert werden. Das finden wir nach dem Ablauf schwerer Cholezystitiden. Ebenso gehören nicht in den Rahmen der intramuralen Gallensteinbildung jene Fälle, wo die ursprünglich im Lumen sitzenden Gallensteine sich sekundär infolge vernarbender entzündlicher Vorgänge in der Gallenblasenwand abkapselten.

Ich hatte Gelegenheit, 3 Fälle von primär intramuraler Gallensteinbildung zu beobachten. Im 1. Fall (546/1933), bei einer 64jährigen Frau, fand ich kleine hirsekorngroße Steine in der Gallenblasenwand, die selbst frei von Entzündung war und keine Steine sonst enthielt. Diesen Fall besprach ich ausführlich im Zbl. Path. 63, H. 10.

Den 2. Fall (300/1935) beobachtete ich bei der Sektion eines 65jährigen Mannes, dessen Tod durch schwere allgemeine Arteriosklerose und Nephrosklerose erfolgte. Die Gallenblase erschien in Größe und Form normal, an der äußeren Oberfläche, besonders im Gebiet des Fundus, sah man zahlreiche linsenförmige flache Erhebungen. In der Gallenblasenlichtung befanden sich zwei etwa haselnußgroße, maulbeerförmige Cholesterin-Pigment-Kalksteine. Auf der Schleimhautoberfläche, entsprechend den Erhebungen auf der Serosaoberfläche, sah man nadelstichartige Löcherchen. Schnitt man auf diese Herde in die Gallenblasenwand, so fand man in kleine Hohlräume eingeschlossen stecknadelkopf- bis hanfkorngroße dunkle, schwarzbraune, harte Steinchen.

Bei der histologischen Untersuchung fand man die Oberfläche frei von entzündlichen Veränderungen und mit gesunder Schleimhaut bedeckt, die zahlreiche feine Zotten enthielt. Die Schleimhaut schickt zahlreiche drüsige, zum Teil sich verzweigende längliche Gebilde in die Tiefe, welche zwischen die Lücken der Muskelschicht vordrangen und sich zuweilen ganz bis zur subserösen Schicht ausbreiteten. Diese Gebilde kann man bekanntlich auch normalerweise in der Gallenblasenschleimhaut finden; sie entsprechen den *Luschkaschen* Gängen, nur pflegen sie in diesem Fall

in größerer Menge vorzukommen. Die Gänge, wie mit Serienschnitten zu beweisen war, öffneten sich sämtlich in die Lichtung der Gallenblase. Die Anfangsstücke waren schmal, während sich die Partien unter der Muskelschicht in vollem Maße erweiterten, wodurch die Gänge schmalhälsgen Retorten ähnliche Bildung darboten (Abb. 1).

Die einander benachbarten, stärker erweiterten Gänge sind von einander nur durch schmale bindegewebige Stränge getrennt, die öfters durchgerissen sind, wodurch die Höhlen miteinander kommunizieren. Den Rest der ursprünglichen Scheidewand finden wir noch in Form

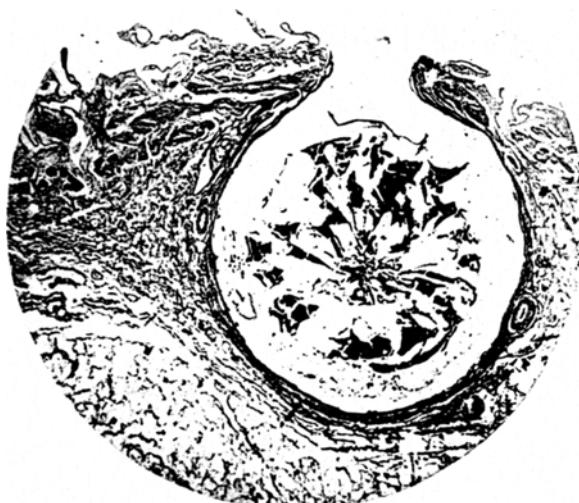


Abb. 1.

kleiner papillärer Erhebungen. Die Hohlräume sind mit einschichtigem hohem Zylinderepithel ausgekleidet, dessen Kern gegen die Basis verdrängt ist, und man findet in den Lumina abgelöste Epithelzellen und eine schleimartige Masse. In einzelnen dieser stark erweiterten Hohlräume befinden sich die Steinchen, die bei mikroskopischer Betrachtung radiäre Struktur zeigen (Abb. 2). Sie bestehen hauptsächlich aus Gallenfarbstoff und Cholesterin. Die Untersuchung auf elastische Fasern ergab nur spärliche elastische Faserelemente in der Gallenblasenwand und nur um die erweiterten Hohlräume herum sah man wenige elastische Fasern. Bedeutende entzündliche Veränderungen fand man in der Schleimhaut nicht, nur hier und da, um die erweiterten Gänge, sah man rundzellige Infiltrate.

Den 3. Fall 471/1935 fand ich bei einem an Lungentuberkulose gestorbenen Manne. Hier befand sich im Fundusteil der Gallenblase ein

winziges Adenomyom. In cystisch erweiterten Hohlräumen dieses Adenomyoms lagen bunte stecknadelkopfgroße Steinchen.

Auch dieser zeigte ein dem vorigen Fall vollständig gleiches histologisches Bild. Der Tumor bestand aus winzigen, von unregelmäßig angeordneten glatten Muskelzügen umgebenen Cysten und aus deren, an tubulöse Drüsen erinnernde Ausbuchtungen. Die Innenfläche der Drüsen war ebenfalls mit einschichtigem Zylinderepithel ausgekleidet. Die Konkremente waren ziemlich homogener Struktur, sie bestanden



Abb. 2.

aus in schleimartigen organischen Grundstoff eingebettetem Gallenfarbstoff und Kalk und waren bloß in stärker erweiterten Cystchen zu finden. Steinbildung in der Gallenblase und entzündliche Veränderungen der Schleimhaut fehlten.

Also zusammengefaßt: bei allen 3 Fällen fand man bei älteren Individuen in den *Luschkaschen* Gängen der Gallenblasenwand, oder mit diesen analogen kleinen Cysten, winzige Steinchen; gleichzeitige Steinbildung im Gallenblasenlumen war bloß in einem Fall zu beobachten.

Bei der Ausbildung des Prozesses spielen die *Luschkaschen* Gänge ohne Zweifel eine große Rolle. Diese Gänge, die keine echten Drüsen, sondern nur Schleimhautausbuchtungen sind, wachsen oft sehr an Zahl an bei chronischen Gallenblasenentzündungen, und zwar manchmal in so hohem Grade, daß die Wand der Gallenblase geradezu wabenartig

durchbrochen wird. Die Frage ist bloß die, ob die Tiefenausbreitung der Gänge einfache, passive Dilatationserscheinungen sind, oder dabei auch die proliferative Wachstumstendenz des Gangepithels von Bedeutung ist. Bei meinen Fällen gelang es mir nicht, Anzeichen einer allgemeinen Gallenstauung zu finden, und so muß ich als das Primäre das Vordringen in die Tiefe, die aktive Proliferation der Gänge annehmen, was bei dem mit Adenomyom komplizierten Fall schon vorhinein gegeben war. Um das distale Ende der durch die Muskelschicht ziehenden *Luschkaschen* Gänge waren wenige oder überhaupt keine Muskelbündel vorhanden, so daß sich die Cystchen auch sogar bei Zusammenziehung der Gallenblase nicht entleeren konnten. Die in diesen sich stauende Galle einerseits, das Sekret der Epithelien und die desquamierten Zellen andererseits, können die Grundlage zur Gallensteinbildung liefern. Im Fall des Adenomyoms sieht man zwar glatte Muskelbündel in der Umgebung der Gänge, aber nur in unregelmäßiger Anordnung, so daß auch diese wahrscheinlich nicht zur Entleerung des Cysteninhaltes geeignet sind. Die Steinchen bildeten sich also primär in den erweiterten und gestauten Gängen und kamen nicht sekundär aus dem Lumen der Gallenblase dorthin. Beim Zustandekommen der Veränderung kann man keine Beteiligung von Entzündungsvorgängen nachweisen.

Intramurale Gallensteinbildung kann aber auch auf andere Weise zustande kommen. *Aschoff*, *Herxheimer*, *Kehr* fanden an der Oberfläche der Gallenblase gelbliche, an Corpus luteum erinnernde Erhebungen, die histologisch kleinen, an Cholesterin enthaltenden Phagocyten reichen Granulationsherden entsprachen, und diese lagen oft um die *Luschkaschen* Gänge. *Baroni* fand bei seinem Fall inmitten solcher Granulationsherde Nekrosen und darin sich bildende Steine. Dieser Prozeß würde mehr einer lokalen Verkalkung als einer echten Gallensteinbildung entsprechen.

Dieses von mir beschriebene Zustandekommen intramuraler Gallensteinbildung bestreiten viele Autoren. So würden z. B. nach *Torinuomi* die Steine im Hohlraum der Gallenblase entstehen, dann an Geschwüren der Schleimhaut klebenbleiben, durch spätere Heilungsprozesse und Epithelregeneration in der Wand eingekapselt oder in die *Luschkaschen* Gänge gedrängt werden. Der Hauptcharakterzug der frei im Lumen liegenden Steine ist die geschichtete Rindenstruktur. Die mehr oder weniger an geschlossenen Stellen sich entwickelnden Steine wachsen durch Rosettenbildung. Also spricht die Rindenschichtung der Steine für die Bildung im Gallenblasenlumen. Da man aber bei meinen Fällen in einem Fall typische radiäre Struktur sah und in den beiden anderen Fällen auch keine Schichtung beobachten konnte, müssen wir sie für primär in der Gallenblasenwand, richtiger gesagt, in der Lichtung der *Luschkaschen* Gänge, entstanden halten.

(Aus dem Patholog. Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf
[Direktor: Prof. Dr. P. Huebschmann].)

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Schilddrüseninkretes auf die Leberzelle.

Von

Dr. Kastert,
Assistent.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. April 1938.)

In vorliegender Arbeit wird versucht, an Hand der mikroskopisch-histologischen Methode den Eiweißgehalt in der Leberzelle der Ratte bei normaler Ernährung, bei Caseinmast, bei Zufuhr von Thyroxin im Überschuß und schließlich bei gänzlicher Entfernung der Schilddrüse zu prüfen. Die im Laufe der Untersuchungen mit Thyroxininjektionen und nach Schilddrüsenentfernung beobachteten histologischen und histopathologischen Veränderungen im Lebergewebe wurden gleichfalls kritisch geprüft.

Schon zu Ende des vorigen Jahrhunderts sehen verschiedene Forscher in den Leberzellen im Protoplasma gelegene Schollen oder Tropfen, die besondere Farbenreaktionen geben und deren Deutung die merkwürdigsten Variationen erfuhr. Erst *Berg* erkannte dieses Gebilde als Speichereiweiß. Er wies sie nach in den Lebern von Kalt- und Warmblütern und schließlich in der menschlichen Leber bei einem Hingerichteten. Seine Untersuchungen zeigten, daß bei Eiweißmast, und zwar vom Aminosäuregemisch bis zu Albumosen und Peptonen hinauf diese Zelleinschlüsse in vermehrter Form im Leberzellprotoplasma auftreten. Im Hungerzustand verschwanden diese Einschlüsse. Es gelang *Berg*, ähnliche Tröpfchen im Reagensglasversuch nachzubilden. Durch interkolloidale Fällung von genuinen Eiweißkörpern entstanden zu zähflüssigen Tropfen zusammenfließende Granula.

Die Feststellungen *Bergs* wurden inzwischen durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt. So auch von *Schönholzer*, der eine gute Übersicht über die diesbezügliche Literatur gibt. *Schönholzer* fütterte Ratten mit Casein und stellte eine starke Vermehrung der Eiweißschollen in den Leberzellen fest. *Sünder* teilte in einer kürzlich erschienenen Arbeit mit, daß nach Fütterung mit Hühnereiweiß oder Casein in den Leberzellen von weißen Mäusen die Eiweißschollen eher verminder waren. Nur bei einer, längere Zeit mit Casein ernährten Maus, sah sie deutlich vermehrte Schollen. Die Mäuse, die nur mit Hühnereiweiß ernährt wurden, starben nach einigen Tagen. *Jukker* fand bei Überfütterung mit Eiweiß bei weißen Ratten vollgepfropfte Zelleiber in der Leber, in der die Capillaren als starre Röhren imponierten.

Die Untersuchung mit Thyroxininjektionen lassen ein kurzes Anschneiden des Fragenkomplexes der Schilddrüsenfunktion notwendig erscheinen. Aus der Schilddrüse gewann *Baumann* 1895 (nach *Trendelenburg*) das Jodthyrin, eine jodhaltige organische Substanz von hochmolekularer Zusammensetzung. *Oswald* (1899) isolierte das Jodthyreoglobulin, aus dem *Kendall* 1914 Thyroxin herstellte, dessen chemische Struktur von *Harrington* (1926) berichtet wurde. Über die Funktionen der Schilddrüse nimmt man heute allgemein an, daß das Schilddrüseninkret in der Hauptsache den Energiestoffwechsel beeinflußt, wenn man seine korrelativen Einflüsse auf andere inkretorische Drüsen unberücksichtigt läßt. *Abelin* glaubt, daß die Stoffwechselwirkung der Schilddrüse nur als ein Ausdruck der allgemeinen Beeinflussung des vegetativen Nervensystems aufzufassen sei und daß ferner diesem vegetativen Nervensystem eine große Bedeutung bei der Regulierung der Höhe und Art des Gesamtstoffwechsels zukomme. Er nimmt weiter an, daß das Schilddrüseninkret in der Leber abgebaut wird und sieht in der Leber eine Barriere, die einer eventuellen Zuvielausschüttung des Schilddrüseninkretes in die Blutbahn durch vermehrten Abbau desselben begegnet. Erst nach Überwindung dieser Barriere treten die Veränderungen im Organismus auf, die in ihrer Gesamtheit das klinische Bild der *Basedowschen* Krankheit ergeben.

Die histologischen Veränderungen bei dieser Krankheit sind genauer erst in letzter Zeit untersucht und beschrieben. Durch Thyroxininjektionen wurden im Tierversuch die Symptome der *Basedowschen* Krankheit erzeugt. Die Organveränderungen, die hierbei festgestellt wurden, führen dazu, in dem im Überschuß ausgeschütteten Schilddrüseninkret bzw. dem im Überschuß injizierten Thyroxin ein Zellgift zu sehen, dem man allgemein den Namen Thyreotoxin gab.

Trotz der ausgedehnten Untersuchungen werden die Organveränderungen nicht einheitlich erklärt.

Rössle fand in der „Basedowleber“ Veränderungen, die er in ihrer Gesamtheit trotz Abwesenheit von Entzündungszellen als „seröse Hepatitis“ oder als die Folgen derselben ansieht. Er unterscheidet akute und chronische Veränderungen am Lebergewebe. Die akuten Veränderungen bestehen in centroacinösen und perivenösen Nekrosen, die sich in ihrer Ausdehnung derartig steigern können, daß sie dem Bilde einer akuten oder subakuten gelben Leberatrophie gleichkommen. Als Folge der vermehrten Schilddrüsenwirkung sieht er Veränderungen in den Capillarwänden, die zu Durchblutungsstörungen führen können bzw. das Bild der serösen Hepatitis erzeugen: Pericapilläre Ödeme, Dissoziationen und Zernagung der Leberepithelien. Zuweilen sind Niederschläge im pericapillären Ödem vorhanden. Die Heilung der thyreotoxischen Gewebsverluste geschieht in Form von faserigen Sklerosen. Es entwickelt sich allmählich ohne Neubildung von Bindegewebszellen ein bindegewebisches Faserwerk, das sich immer mehr verdichtet und schließlich bei entsprechender Ausdehnung dieser Prozesse als „Lebercirrhose“ imponiert. -- Die chronischen Veränderungen zeigen sich als sklerosierende Verödung des Gewebes und bevorzugen die subcapsulären Gewebspartien der Leber. -- Daß bei einer Thyreotoxikose die schwersten Veränderungen gerade die Leber zeigt, erklärt *Rössle* dadurch, daß in der Leber gewissermaßen zwei „Parenchyme“ vorhanden sind; Leberzellen einerseits, Capillarsystem und Sternzellen andererseits. Dadurch werden Verhältnisse geschaffen, die in anderen Organen nicht bestehen.

Die Befunde *Rössles* werden von *Haban* bestätigt, der gleichfalls menschliche Basedowlebern untersuchte. Er fand ähnliche Leberveränderungen bei experimentellen Hyperthyreoidismus bei Kaninchen, Katzen und Meerschweinchen, die er mit Thyroxin-*Richter*, Elityran-*Bayer* injizierte und mit frischen Pferdeschilddrüsen fütterte. Er fand nun die angeblich für die Thyreotoxikose charakteristischen akuten Leberveränderungen, nämlich Nekrosen, in erster Linie nur bei den

Tieren, die durch eine interkurrente entzündliche Krankheit zu Tode kamen. Nekrosen von größerem Ausmaß fanden sich vor allem bei den Fällen, die eitrig-toxische Prozesse durchmachten.

Auf Grund ihrer Untersuchungen an einer Anzahl menschlicher Lebern, darunter einer geringen Anzahl von Basedowlebern, kommt *Heinenann* zu dem Ergebnis, daß die von *Rössle* als für die seröse Hepatitis beschriebenen Veränderungen gleichzusetzen sind mit denen, die durch chronische Stauung im Capillargebiet der Leber hervorgerufen werden. Weiter injizierte *Heinemann* Meerschweinchen und Ratten mit thyreotropem Hormon und konnte alle Hauptkennzeichen der *Basedow*schen Krankheit bei diesen Tieren hervorrufen. Die histologische Untersuchung der Rattenlebern ergab eine zentrale Stauung und in den gestauten Gebieten eine Ablösung der Leberzellen vom Reticulumgerüst, Vernehrung der Silberfasern, stellenweise Mobilisation der *Kupfferschen* Sternzellen und beginnende Kerndegeneration. Die Befunde traten bei ausgedehnter Versuchsdauer noch intensiver hervor. Beim Meerschweinchen fand *Heinemann* kleine Leberzellnekrosen. In den peritonealen Bezirken der Rattenlebern wurden keine Veränderungen gefunden.

Keschner und *Klemperer* fanden bei chronischer Leberstauung als Folge von Herzinsuffizienz in 39% der Fälle pericapilläres Ödem. Sie lehnen eine entzündliche Genese für die Entstehung des Leberödems ab.

Bei seinen mit geringen Thyroxindosen behandelten weißen Ratten sah *Schönholzer* eine Erweiterung der Capillaren. Nur in einem Falle stellte er eine Hyperämie fest. Er erklärt die Capillarerweiterung durch das Kleinerwerden der ihrer Vorratsstoffe beraubten Leberzellen, die mit denjenigen der Hungertiere gewisse Analogien haben.

Von den Organveränderungen der Hyperthyreose sind die des Herzmuskels oft beobachtet. Ihrer Entstehung nach werden auch diese Veränderungen verschieden gedeutet. Bei einer Versuchsdauer von 3—250 Tagen wurde Thyroxin injiziert oder Schildrüsensubstanz verfüttert. Hiernach wurden am Herzmuskel Veränderungen von geringen Degenerationen bis zur interstitiellen Myokarditis beobachtet. Während nun einige Forscher diese Herzveränderungen als Folge einer direkten zellschädigenden Wirkung des Thyroxins ansehen (*von Zulka*), glauben andere nur an eine Sensibilisierung der Zellen für andere Toxine (*Goodpastor*) oder schreiben die verminderte Toxinresistenz der Herzmuskelzellen auch der stark vermehrten Herzaktion zu (*Fahr*). Vielleicht soll auch die Abnahme des Glykogen- und Kreatiningehaltes der Herzmuskelzelle (*Abelin*) für die verminderte Resistenz verantwortlich sein.

Die histopathologischen Veränderungen an den Nieren als Folge der Hyperthyreose sind geringgradig. Zuletzt untersuchte *Haban* diese Veränderungen. Er fand beim menschlichen Basedow in den Nieren außer schweren Stauungserscheinungen, Degenerationen an den Harnkanälchenepithelien im Sinne einer fettigen Entartung oder völligen Nekrose. Diese Veränderungen führt er auf die thyreotoxische Allgemeinschädigung des Gesamtorganismus zurück. Er fand auch bei den schwersten Epithelenekrosen keine Reaktion im übrigen Nierengewebe. Seine Tierexperimente bestätigen die Befunde an der menschlichen Niere. Da *Haban* an den anderen Organen seiner Tiere schwere Veränderungen feststellte, spricht er dem Nierenparenchym eine geringe Affinität zu Thyroxin zu.

Nichts führt mehr den großen Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel vor Augen als der Vergleich der Stoffwechselbilanz bei Steigerung der Thyroxinzufuhr einerseits und bei Ausschließung des Thyroxineinflusses durch Schilddrüsenentfernung andererseits. Nach *Schittenhelm* und *Eisler* erhöht 1 mg Thyroxin beim Myxödematösen den Grundumsatz um 8%. 2 mg Thyroxin erhöhen denselben beim Gesunden

um 10—20%, 3 mg um 50%. Nach Schilddrüsenentfernung sinkt der Grundumsatz bis zu 40%. Die Beteiligung des Eiweißstoffwechsels ist derart, daß nach Schilddrüsenentfernung die Stickstoffabgabe in den Harn stark abnimmt, nach Zufuhr von Schilddrüseninkret entsprechend ansteigt.

Der Glykogengehalt der Organe wird nach Schilddrüsenentfernung kaum verändert. Die starke Verminderung des Glykogengehaltes nach Thyroxinzufuhr ist regelmäßig beobachtet und wird als Folge einer Hemmung der Fähigkeit zu Glykogensynthese angesehen (Abelin).

Nach Schilddrüsenentfernung wird eine starke Zunahme des Fettgehaltes im Gesamtorganismus festgestellt (Hekscher). Bei Schilddrüsenzufuhr wurde von Abelin und Kursteiner und anderen eine hochgradige Abnahme des Körperfettes beobachtet.

Organveränderungen nach Schilddrüsenentfernung sind experimentell wenig beobachtet. Wegelin (nach Hirsch) sah beim Menschen nach Entfernung der Schilddrüse in der Leber Lipofuscin in den zentralen Läppchenzellen, peripher feintropfiges Fett, in den intermediären Zonen viel Glykogen. In den Nieren wurden von Wegelin Stauungsscheinungen beobachtet. Langhans und Nauwerk stellen keine Veränderungen fest. Im Tierexperiment wiesen die Nieren nur degenerative Prozesse an den Harnkanälchenepithelien auf. E. Repetto sah nach Entfernung der Schilddrüse bei erwachsenen Tieren Verfettung und trübe Schwellung im Leberparenchym, in der Niere manchmal hyaline Degeneration.

Eigene Versuche.

Meine Versuche wurden vorgenommen an 16 männlichen weißen Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 90—110 g. Tötung erfolgte durch Genickschlag. Als „gemischte Kost“ wurden gegeben: geriebenes Brot, Käse, rohe Rüben und Kartoffeln. Die Eiweißmast bestand in einer täglichen Darreichung von 3 g Caseinum technicum, das unter gemahlenes Brot gemischt und eben gesalzen wurde. Dazu erhielten die Ratten ab und zu kleine Stückchen roher Rüben und Kartoffeln und stets genügend frisches Wasser.

Thyroxin (Behring) wurde in Abständen von 2—5 Tagen in Dosen von $1/2$ mg subcutan injiziert. Die höchste Gesamtmenge betrug 4,5 mg Thyroxin.

Die Schilddrüsenentfernung geschah in Äthernarkose. Nach einem Hautlängsschnitt der vorderen Halsseite wurde die Schilddrüse in vollem Umfange stumpf losgelöst und nach Unterbindung der bei der Lösung geschonten Gefäße fast ohne Blutverlust herausgeschält. Die Epithelkörperchen wurden zurückgelassen. Die Hautwunde wurde durch Catgutnähte verschlossen. Die Wundheilung war nach 6—8 Tagen beendet. Bei manchen Tieren wurden im Wundbett kleinere fibrinös-etrige Reaktionen beobachtet, die aber stets lokalisiert blieben. Die Eiweißmast begann am Tage nach der Operation.

Die sogleich nach der Tötung durch Nackenschlag herausgenommenen Lebern wurden teils in Formalin, teils in Alkohol gehärtet. Bei der Kleinheit der Organe konnte sogleich der Gesamtquerschnitt der Leber untersucht werden. Färbemethoden: Hämalaun-Eosin, Best (Glykogen), Unna (Polychromes Methylenblau), Unna-Pappenheim (Methylgrün-Pyronin), Fettfärbung (Sudan), Hämatoxylin-v. Gieson. Silberimprägnation: Bielschowsky, Klarfeld. Die Nieren wurden mit Ausnahme der Eiweißfärbungen und Silbermethoden den gleichen Färbungen unterworfen. Da die Ergebnisse bei den einzelnen Tieren in den Versuchsreihen übereinstimmten, wurde von einer weiteren Ausdehnung der Versuchsreihe Abstand genommen.

Übersichts-Tabelle.

Versuchstiere	Bez.	Vers.D. Tage	Ge- mische Kost Tage	Casein-M. g	Thyroxin- injektion mg	Eiweiß	Fett	Gly- kogen
Kontroll- tiere	R 1	2	2			++	+	+
	R 13	2	2			+	++	+
	R 15	2	2			Ø	+	Ø
	R 17	2	2			Ø	Ø	+
Eiweißmast	R 7	9		9mal 3		+++	++	+
	R 8	6		6mal 3		+++	++	++
Thyroxin- injektionen	R 6	17		17mal 3	9mal 0,5	Ø	Ø	Ø
	R 14	32		32mal 3	4mal 0,5	Ø	++	Ø
	R 10	17	17		5mal 0,5	+	++	Ø
	R 11	22	22		9mal 0,5	Ø	Ø	Ø
Schild- drüsen- entfernung	R 3	7	7			+++	++	++
	R 4	10	10			+++	++	++
	R 5	15		14mal 3		+	+	Ø
	R 16	11		10mal 3		+	+	Ø
	R 5a	25		24mal 3	7mal 0,5	Ø	Ø	Ø
	R 12	18		18mal 3	4mal 0,5	+	Ø	Ø

1. Die Speichereinschlüsse der Leberzellen wechseln während des 24 Stundenrhythmus (Forsgren, zuletzt Sünder). So findet man je nach der Zeit der Verabfolgung der letzten Nahrung eine stärkere oder schwächere Speicherung von Eiweiß und Glykogen. Das pyroninophile Speichereiweiß ist in Form kleiner bis mittelgroßer Schollen von wechselnder Gestalt sichtbar und leuchtend rot gefärbt (Abb. 1). Die Anzahl der Schollen schwankt in den einzelnen Zellen und einzelnen Läppchen der Versuchstiere. Bei zwei von den Kontrolltieren waren die Leber frei von Speichereiweiß. Bei einem Tier fanden sich nur mattrot gefärbte schollenförmige Gebilde, die sich auch bei intensivster Pyroninfärbung nicht besser röteten. Ob diese Gebilde zur Speicherung sich umlagernde Eiweißstoffe sind, kann ich nicht entscheiden. Fett- und Glykogengehalt der Leberläppchen ist gleichfalls unterschiedlich, während Fett nur vereinzelt höchst spärlich gesehen wurde, waren deutliche Glykogenmengen in den Läppchen nachzuweisen, und zwar scheint die Läppchenperipherie bevorzugt zu speichern.

2. Nach der 6- bzw. 9tägigen Mast mit Casein sind die Eiweißschollen deutlich vermehrt. Sie erscheinen kleiner als bei den gemischt ernährten Tieren, aber von intensiverer Rotfärbung. Ihre Form ist unterschiedlich, und manchmal legen sie sich zu netzartigen Bildungen aneinander (Abb. 2). Eine Bevorzugung eines Teiles der Zelle, ob Kernnähe oder Zellperipherie, ist nicht einwandfrei zu beobachten. Es scheint aber so, als ob bei starker Speicherung die Kernnähe bevorzugt wäre. Die Verteilung im Läppchen ist gleichmäßig. Bei den übrigen Färbungen zeigt das Protoplasma vakuolenartige Einschlüsse und die Zelle ist im ganzen

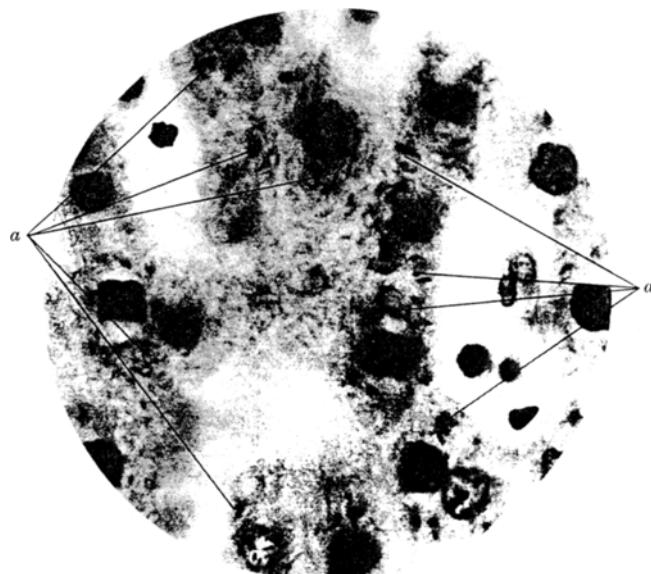


Abb. 1. R 1. Gemischte Kost. Mittlerer Gehalt von Eiweißschollen (a) in den Leberzellen.
(Färbung nach *Unna-Pappenheim*. Vergr. 1140:1.)

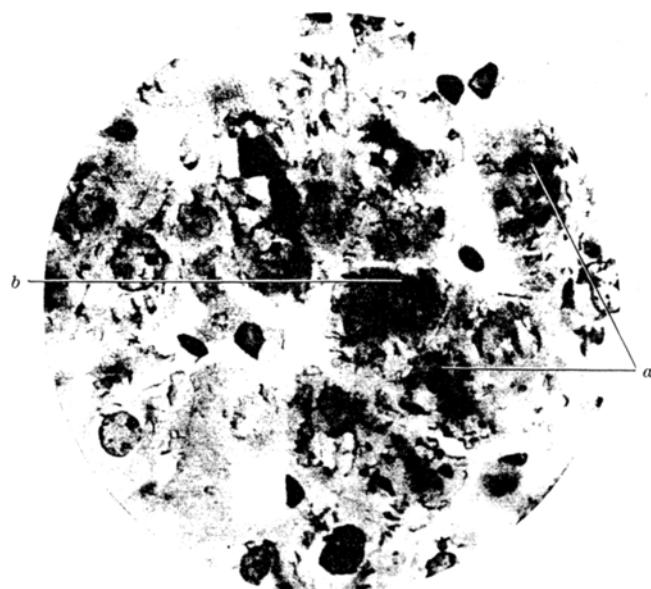


Abb. 2. R 8. Caseinmast. Reichlich Eiweißschollen. a Netzbildungen, b Haufenbildungen.
(*Unna-Pappenheim*. Vergr. 1140:1.)

vergrößert. In einzelnen Fällen finden sich genau wie bei den Kontrolltieren 2 Kerne, die immer Größenunterschiede zeigen. In einer geringen Anzahl von Sternzellen bemerkte ich kleine pyroninophile Gebilde. Ob es sich hier um Eiweiß handelt, das die Endothelzelle der Läppchen-capillare speichert, etwa analog der Fettspeicherung, kann ich auf Grund der kleinen Versuchsreihe nicht entscheiden. Der Fettgehalt war in den einzelnen Zellen meist in der Läppchenperipherie reichlich. Dieser verhältnismäßig starke Fettgehalt war bei beiden Tieren der Versuchsreihe vorhanden. Der Glykogengehalt war ein mittlerer.

3. Wird den zwei (17 bzw. 32 Tage lang) eiweißgemästeten Tieren Thyroxin zugeführt, so verschwinden die Eiweißschollen aus den Leberzellen. Dieser völlige Schwund wurde schon nach Gesamtzufuhr von 2 mg Thyroxin beobachtet. Im Gegensatz dazu war bei einem gemischt ernährten Tier bei gleicher Gesamtzufuhr ein völliger Schwund nicht vorhanden. Es fanden sich noch immer mäßig viel schwach rot bis leuchtend rot gefärbte Schollen. Nach einer Gesamtzufuhr von 4,5 mg Thyroxin war bei 2 Tieren gleichmäßig ein restloses Verschwinden festzustellen, und zwar sowohl bei den mit gemischter Kost ernährten, als auch bei dem 17 Tage lang eiweißgemästeten Tier. *Schönholzer* beobachtete, daß bei kleinen Gesamtdosen (1 mg Thyroxin) die Verminderung der roten Schollen in der Peripherie des Läppchens beginnt und zum Zentrum fortschreitet. Interessant ist die Beobachtung, daß die „leeren“ Leberzellen der Thyroxintiere bei anfänglicher Betrachtung ein nur matt rötlich gefärbtes, homogen erscheinendes Protoplasma zeigen. Erst bei stärkerer Beleuchtung des Gesichtsfeldes ergibt sich der Befund, wie ihn Abb. 3 darstellt. Im Protoplasma sieht man ein wabenartiges Netz von rosa gefärbten Strängen, dessen Maschen leer und ungefärbt sind.

4. Die Schilddrüsen-Entfernung vertrugen die Ratten gut. Schon am Tage nach der Operation stellte sich meistens wieder Freßlust ein. Im Gegensatz zu der bei den Thyroxinratten gesteigerten Motorik verhielten sich die schilddrüsenlosen Ratten ruhiger. Das mikroskopische Bild der Leberzellen dieser Ratten ist charakteristisch. Bei der Hämatoxylin-*v. Gieson*-Färbung findet man die Zellen erheblich vergrößert und im Protoplasma reichlich vakuolige Gebilde. Auch die Lebercapillaren sind verhältnismäßig breit. Bei den gemischt ernährten Ratten zeigt nun die Eiweißfärbung eine starke Vermehrung der roten Schollen. Diese sind zunächst einmal größeren Formates und auch oft zu Haufen zusammengeballt. Auch hier ist keine bevorzugte Lokalisierung in der Zelle oder im Läppchen zu beobachten. Die Zusammenballungen finden sich sowohl in Kernnähe, als auch an der Zellperipherie. Auf Abb. 4 sieht man zwei *Kupffersche* Zellen, die pyroninophile Substanzen enthalten. Da diese Erscheinungen nie in größerer Anzahl

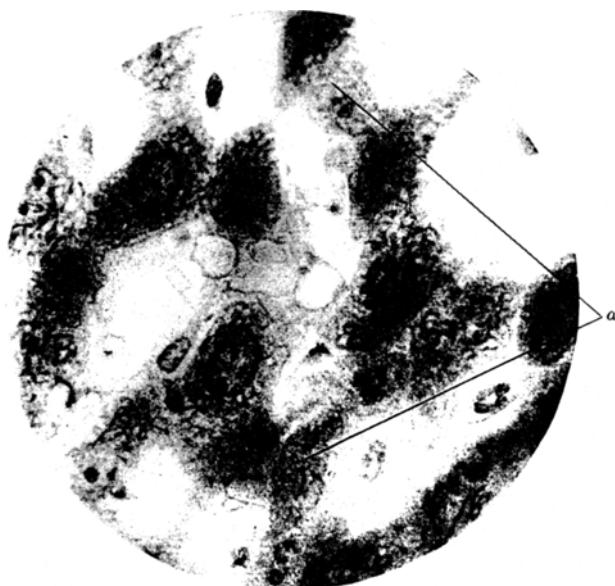


Abb. 3. R 10. Gemischte Kost, Thyroxininjektionen. „Leere“ netzartige Plasmastruktur (a).
(*Unna-Pappenheim*. Vergr. 1140:1.)

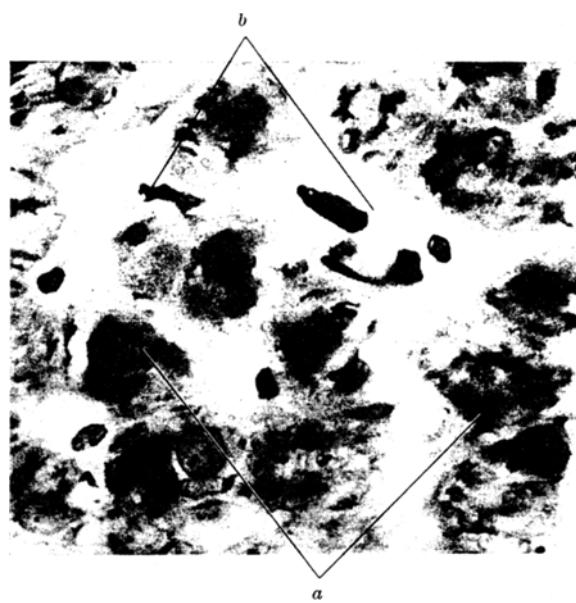


Abb. 4. R 3. Schilddrüsenentfernung. Gemischte Kost. Starke Anhäufung von
Eiweißschollen (a). Pyroninophile Substanzen in Sternzellen (b). (Vergr. 1140:1.)

gesehen wurden, glaube ich kaum, daß man von Eiweißspeicherung der *Kupfferschen* Zellen sprechen darf.

5. 2 thyreoidektomierte Ratten wurden einer Eiweißmäst von 10 bzw. 14 Tagen unterworfen. Erstaunlicherweise war in den Leberzellen dieser Tiere keine Vermehrung der Eiweißschollen, sondern eine Verminderung der Speicherung zu vermerken. — Glykogen wurde nach der Thyreoidektomie vermehrt gespeichert, und zwar am stärksten in der Peripherie des Läppchens. Der Fettgehalt war verschieden, aber nie besonders stark. Nach Eiweißmäst der thyreoidektomierten Ratten waren die Leberzellen frei von Glykogen.

Es sind noch andere Gewebsveränderungen der Rattenleber in den einzelnen Versuchsreihen aufzuzeichnen. Bei 4 von 6 normalen Tieren fand ich erst nach genauerer Untersuchung meist perivenös gelegene Nekrosen, die ihrer Ausdehnung nach nur Teile des Läppchens einnahmen und den Lebernekrosen gleichkommen, die *Lauda* (nach *Jaffé*) bei der experimentell erzeugten infektiösen Anämie (Bartonellenkrankheit) der Ratte beschrieben hat. Bei dieser in den Rattenstämmen weit verbreiteten „latenten Seuche“, *Lauda* fand z. B. bei den Ratten der Wiener Zuchten eine 100%ige Infektion, zeigten die Tiere klinisch und hämatologisch normalen Befund. Erst Splenektomie oder experimentell „gehäufte“ Bartonelleninfektion führen zu schweren Leberveränderungen mit tödlichem Ausgang. Bei meinen Untersuchungen sah ich die erwähnten Herde immer nur vereinzelt und bei den 4 Tieren in verschiedener Anzahl. Für meine Beobachtungen und Folgerungen ist die Tatsache, daß die Versuchstiere eine latente Infektion besaßen, die unter normalen Umständen den Organismus nicht stört, von großer Bedeutung. Ich muß hierzu noch erwähnen, daß aus der Literatur über die experimentellen Untersuchungen mit Thyroxininjektionen nie deutlich hervorgeht, ob die Gesundheit der verwandten Tierstämme eingehend überprüft wurde. — Spontane Todesfälle wurden in keiner Versuchsreihe beobachtet. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, wurden 4 Tiere mit Thyroxin behandelt. Ein Tier (2 mg Thyroxin) hatte keine Nekrosen. Nach einer Gesamtzufuhr von 2,5 mg waren bei 2 Ratten nicht mehr Nekrosen als bei den Kontrolltieren vorhanden. Nur eine von den beiden mit je 4,5 mg Thyroxin injizierten Ratten zeigte größere in vermehrter Auzahl vorkommende Lebernekrosen (Abb. 5).

Die in der Abbildung wiedergegebenen Nekrosen haben mit die größte Ausdehnung, die beobachtet wurde. Bei den 2 Ratten, die nach Schilddrüsenexstirpation Thyroxininjektion bekamen (2 mg bzw. 3,5 mg) waren die Nekrosen gehäuft, aber nicht umfangreicher.

Bevor ich mit der Auswertung und Erklärung der vorliegenden Befunde beginne, muß zunächst noch die Beziehung der Thyroxinwirkung zu der des Gesamtschilddrüseninkretes untersucht werden. Mehrere Forscher, darunter *Abelin*, gestehen dem Thyroxin eine weitgehende

Übereinstimmung mit dem Gesamtinkret zu. Sämtliche Stoffwechselvorgänge, die nach der Schilddrüsenentfernung stark herabgesetzt sind, erfahren nach Thyroxinzufuhr eine bedeutende Steigerung. *Abelin* glaubt, daß das Thyroxin infolge der Trennung von einer im Organismus vorhandenen Eiweißkomponente eine intensivere Wirkung entfaltet. Weiterhin ist ein Vergleich von Versuchsergebnissen nach Zufuhr von Schilddrüsenextrakt, Schilddrüsenfütterung, Zufuhr von thyreotropem Hormon mit Versuchsergebnissen nach Thyroxin injektion nur mit der Einschränkung auszuwerten, daß es nie bekannt ist, wieviel Thyroxin

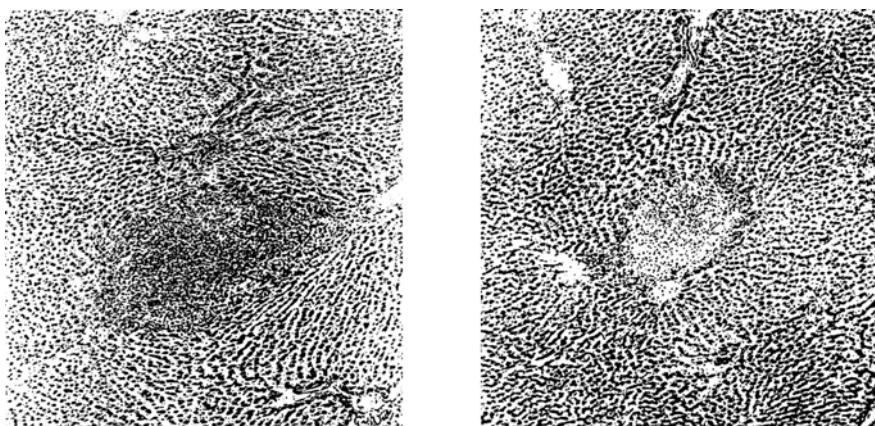


Abb. 5. R. 11. Lebernekrosen. Gesamthyroxinzufuhr 4,5 mg. Hämatoxylin-r. *Gieson*. Vergr. 55 : 1.

quantitativ in den erstgenannten zugeführten Stoffen vorhanden war bzw. in der Schilddrüse erzeugt wurde. In Wirklichkeit bestehen nun nach genauerem Vergleich der Versuchsergebnisse nach Verwendung vorgenannter Stoffe nur graduelle Unterschiede in bezug auf die Beeinflussung des Stoffwechsels. Danach muß die Thyroxinwirkung der Wirkung des Stoffwechselinkretes der Schilddrüse gleichgesetzt werden. Das Schilddrüseninkret greift unmittelbar oder mittelbar in den Stoffwechselmechanismus der Leberzelle ein und bewirkt unter normalen Verhältnissen die beobachteten Phasen des 24 Stundenrhythmus. Die normale Leberzelle ist in der Lage, bei einem Zuvielangebot von Eiweiß, dieses zu speichern, ebenso wie sie Fett und Glykogen bei entsprechender Mast speichert (s. *Sinder*). Während die vermehrte Glykogen- und Fett-speicherung bestimmte Läppchenbezirke bevorzugt, kann ich ähnliches für die Eiweißspeicherung nach meinen Untersuchungen nicht angeben. Bei einer Steigerung der Inkretproduktion der Schilddrüse aus irgendwelchen Gründen kommt es zu merklichen Veränderungen im Leberstoffwechsel. Die Zelle scheint unfähig, zugeführte Nahrungsstoffe zu

speichern. Es kommt zunächst zu einer deutlichen Verminderung und dann zu einem völligen Schwund der morphologisch darstellbaren Speichersubstanzen, Eiweiß, Glykogen und Fett aus den Zellen. Glykogen schwindet schon nach kleineren Thyroxindosen regelmäßig, Fett und Eiweiß erst nach höheren Dosen.

Wie ist nun der Schwund der färbbaren und daher uns sichtbaren Speichersubstanzen zu erklären? Der Organismus des Hyperthyreotikers reagiert mit seinem Energiestoffwechsel unzweckmäßig bzw. übermäßig auf die ihn treffenden Reize (*Abelin*). Er verbraucht für Leistungen die der normale Organismus spielend leistet, große Energiemengen. Deshalb werden bei ihm die Leberzellen bzw. deren Stoffwechsel einrichtung übermäßig beansprucht. Es kann zu keiner Speicherung der zugeführten Nahrungsstoffe mehr kommen, denn die Leberzelle verarbeitet und verschickt ununterbrochen die Stoffe. Jede Erholungsphase fällt für sie aus. Die Überbeanspruchung der Energiestoffherstellung und der dauernde große Energiebedarf des ungezügelt reagierenden Organismus führt zu klinischen Symptomen, die eine schwere allgemeine Schädigung andeuten. So ist es nicht verwunderlich, daß die Bezeichnung Thyreotoxin entstand und darunter ein Toxin vermutet wurde, das die erkrankte Schilddrüse herstellt. Ferner schien diese Bezeichnung noch gerechtfertigt durch pathologische Befunde an den Körperorganen bei der *Basedowschen* Krankheit bzw. deren künstliche Erzeugung im Tierexperiment (*Gerlei, Boyksen, Huban, Heinemann, Schlönvoigt* u. v. a. m.).

Schlönvoigt hat Kaninchen mit hohen Thyroxindosen (4—8 mg pr. d.) injiziert und fand ausgedehnte Nekrosen in der Leber, die er auf eine toxische Wirkung des Thyroxins zurückführte. Ich glaube nicht, daß derartig gesteigerte Dosen von Thyroxin, die, wie er selbst zugibt, nie beim Basedow erreicht werden, geeignet sind, die feineren und tatsächlichen Wirkungen des Schilddrüseninkretes zu beurteilen.

Es ist meines Erachtens an der Zeit, den irreführenden Begriff Thyreotoxin auszuschalten. Eine genaue Beobachtung der Stoffwechselvorgänge, soweit sie mit Hilfe der verschiedenen Färbemethoden möglich war, führt zu dem Ergebnis, daß das in der Schilddrüse produzierte Inkret nur die Stoffwechselmaschinerie der Leberzelle angreift, und zwar unter normalen Verhältnissen im Sinne einer Anregung und Regulierung dieser Stoffwechsel einrichtung. Beim experimentellen Hyperthyreoidismus bzw. beim Basedow besteht durch das vermehrt produzierte oder injizierte Thyroxin ein dauernder und pausenloser Antrieb dieser Maschinerie. Diese gesteigerte Arbeit des Stoffwechselapparates führt zu einer Schwächung der Leberzelle und zu einer Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit gegen Toxine.

Wenn Thyroxin ein Cytotoxin wäre, müßte es andere Allgemeinerscheinungen hervorrufen. Bekanntlich bleibt bei schwerster Aussaat von miliaren Abscessen bei Septikopyämie die Leber fast regelmäßig

verschont. *Rössle*¹ schreibt dem endothelialen System der Leber eine äußerste Widerstandsfähigkeit zu. Die Leber verarbeitet die Gifte wie kein anderes Organ, ohne daß es in ihr zur Vollentzündung (*Rössle*) kommt. Ferner unterstützt die Leberzelle die Sternzelle durch intracelluläre Verarbeitung der Gifte (*Rössle*). *Heinemann* fand bei schwersten experimentellen Vergiftungen im Gegensatz zu den schweren Allgemeinschädigungen nur geringe Leberveränderungen. *Rössle* sieht als Ursache der Leberveränderung beim Basedow eine durch die Toxinwirkung des im Übermaß hergestellten Schilddrüseninkretes hervorgerufene seröse Hepatitis. Das Wesen dieser Hepatitis ist das pericapilläre Ödem, dem seinerseits wieder eine Capillarwandschädigung vorausgehen muß. Bei einer hohen Widerstandsfähigkeit der Lebercapillarendothelien müßte das Schilddrüseninkret beim Basedow eine sehr hohe Giftigkeit besitzen, um diese schädigen zu können. Wo sind dann aber die zu erwartenden Schädigungen in anderen Capillargebieten? Sie sind nirgendwo vorhanden! Denn die Herzmuskelschädigungen sind geringgradig und sicher nur auf die funktionelle Überbeanspruchung zurückzuführen (*Fahr* u. a.). Nierenveränderungen bei Hyperthyreoidismus werden allgemein nicht dem Einfluß des Thyroxins zugeschrieben (*Haban*, *Heinemann* u. a.). Auch bei meinen Versuchen sah ich keine Nierenveränderung. *Schlönvoigt* fand trotz der verwendeten hohen Thyroxindosen auch am Pankreas keine Veränderungen. Es ist also bei der Annahme eines Thyreotoxins unmöglich, die histopathologischen Begleiterscheinungen des Basedow zu erklären. Übrig bleibt immer nur die Vorstellung, daß durch das Thyroxin eine übermäßige funktionelle Belastung der Stoffwechseleinrichtung der Leberzelle entsteht, die nur bei Gegenwart von eigentlichen Toxinen eine schwere Zellschädigung oder sogar den Zelltod zur Folge haben kann. Allein durch diese Annahme sind alle bisherigen Beobachtungen klar: angefangen von den sklerosierenden Prozessen bei der Basedowleber bis zu den gehäuften Nekrosen nach Thyroxinjectionen. Klar wird auch eine Beobachtung, die eine Reihe von Untersuchern (*Heinemann*, *Haban* u. a.) gemacht haben, ohne dieser Beobachtung die nötige Wichtigkeit zuzuerkennen bzw. sie genauer zu deuten. Sie sahen nämlich Lebernekrosen vermehrt auftreten bei Tieren, die durch interkurrente, entzündliche Krankheiten zu Tode kamen. Es traten also vor allem Nekrosen auf, wenn eine toxische Komponente dem Hyperthyreoidismus beigefügt war. Diese toxische Komponente (Pneumonie, Abscēß usw.) hätte unter normalen Umständen sicherlich keine Lebernekrosen erzeugt.

Histopathologische Veränderungen als direkte Folge der Schilddrüsenentfernung habe ich nicht beobachtet. Zweifellos kommt es nach Ausfall des anregenden Schilddrüseninkretes zu einer Lahmlegung des

¹ *Rössle: Henke-Lubarsch's Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 5, S. 1.

Zellstoffwechselapparates und daher zu einer starken Speicherung von Fett, Glykogen und Eiweiß. Diese Beobachtung läßt darauf schließen, daß die der Leber aus dem Magen-Darmkanal zugeführten letztgenannten Stoffe zunächst in die Leberzelle und erst dann weiter in den Organismus gelangen. *Abelin* teilt mit, daß nach Thyroxinzufuhr bei schildrüsenlosen Hunden die Stickstoffausscheidung eine viel größere war, als nach Thyroxinzufuhr bei normalen Hunden. Diese stärkere Wirksamkeit des Thyroxins nach Schildrüsenentfernung erklärt vielleicht in einem meiner Fälle ein vermehrtes Auftreten von Nekrosen.

Nach meinen Versuchsergebnissen und nach dem Vergleich mit Versuchsergebnissen in der Literatur (*Bauer, Hirsch, Trendelenburg*) muß der Auffassung *Abelins* über eine weitgehende Übereinstimmung der Wirkung von Thyroxin- und Schildrüseninkret zugestimmt werden. Weiterhin lassen die angestellten Versuche die Schlußfolgerung zu, daß das Schildrüseninkret mittelbar oder unmittelbar vor allem die Stoffwechseinrichtung der Leber beeinflußt. Bei Überproduktion des Schildrüseninkretes tritt eine dauernd vermehrte Arbeitsleistung der Stoffwechseinrichtung der Leberzelle ein. Diese führt zu einer Schwächung des Widerstandes gegenüber Toxinen und bei Anwesenheit von solchen leichter zum Zelltod.

Zusammenfassung.

1. Die morphologisch darstellbaren Speicherstoffe Eiweiß, Glykogen und Fett sind in den Leberzellen gemischt ernährter, weißer Ratten in verschieden großer Menge vorhanden.
2. Nach Caseinmast sind in der Leberzelle die darstellbaren Eiweißschollen vermehrt.
3. Nach einer Gesamtzufuhr von 4,5 mg Thyroxin verschwinden aus den Leberzellen die morphologisch darstellbaren Speicherstoffe Eiweiß, Glykogen und Fett. Glykogen wird schon nach einer Gesamtzufuhr von 2 mg Thyroxin nicht mehr gespeichert.
4. Nach Schildrüsenentfernung tritt bei gemischter Kost eine starke Vermehrung der darstellbaren Speicherstoffe in den Leberzellen ein.
5. Nach einer Gesamtzufuhr von 4,5 mg Thyroxin wurden bei Ratten einer mit *Bartonella muris* infizierten Zucht vermehrte Lebernekrosen gefunden. Nach Schildrüsenentfernung waren bei gleicher Thyroxinzufuhr diese Nekrosen stärker vermehrt.
6. Aus den vorliegenden Versuchsergebnissen wurden Schlußfolgerungen über Schildrüsenfunktion und Leberzellstoffwechsel angestellt.

Schrifttum.

- Abelin, J.:* Biochem. Z. 228, 165, 211, 233 (1930). — Wien. klin. Wschr. 1936 II, 1185. — *Abelin, J. u. P. Kürsteiner:* Biochem. Z. 198, 19 (1928). — *Basteni, P.:* Beitr. path. Anat. 94, 361 (1934). — *Bauer, J.:* Innere Sekretion. Berlin: Julius

Springer 1927. — *Baust, H.*: Beitr. path. Anat. **86**, 543 (1931). — *Berg, W.*: Arch. mikrosk. Anat. **65**, 298 (1904); **94**, 518 (1920). — Anat. Anz. **42**, 251 (1912). — Biochem. Z. **61**, 428 (1914). — Pflügers Arch. **214**, 243 (1926). — *Berg, W.* u. *Cahn-Bronner*: Biochem. Z. **61**, 434 (1914). — *Boysen*: Virchows Arch. **293**, 342 (1934). — *Cahn-Bronner*: Biochem. Z. **66**, 289 (1914). — *Eitel, H.* u. *A. Loeser*: Arch. f. exper. Path. **167**, 381 (1932). — *Fahr, Th.*: Verh. dtsch. path. Ges. **1921**, 159. — Verh. 2. internat. Kropfsk. Bern **1935**, 202. — *Forsgren, E.*: Z. Zellforschg **6**, 647 (1928). — *Gerlei, F.*: Ann. d'Anat. path. **10**, 555 (1933). — *Goodpastor* (n. *Basteni*): J. amer. med. Assoc. **1921**, 1545. — *Haban, G.*: Beitr. path. Anat. **92**, 88 (1933); **95**, 573 (1935); **98**, 136 (1936/37). — *Heinemann, K.*: Beitr. path. Anat. **98**, 545 (1936/37); **99**, 1 (1937). — Endokrinol. **19**, 1 (1937). — *Hekscher, H.*: Biochem. Z. **158**, 417 (1925). — *Hirsch, M.*: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3, II. 1933. — *Holmgren, H.*: Z. mikrosk. Anat., N. F. **32**, 306 (1933). — *Jaffé, R.*: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratorientiere. Berlin: Julius Springer 1931. — *Jucker, P.*: Z. Zellforschg **25**, 769 (1937). — *Loeser, A.*: Arch. f. exper. Path. **184**, 23 (1936). — *Paschkis, K.*: Klin. Wschr. **1929** II, 1293. — *Pfuhl, W.*: v. *Möllendorffs* Handbuch, Bd. 5 II. 1932. — *Repetto, E.*: Ann. ital. Chir. **15**, 701 (1936). — *Rössle, R.*: Virchows Arch. **291**, 1 (1933). — Verh. dtsch. path. Ges. **1934**, 152. — *Schittenhelm* u. *Eisler*: Z. exper. Med. **86**, 299 (1936). — *Schlönvoigt, E.*: Extrait du Bull. de l'Acad. Polon. **1936**. — *Schönholzer, G.*: Beitr. path. Anat. **97**, 526 (1936). — *Sünder, L.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **41**, 541 (1937). — *Tischmeneff, N.*: Biochem. Z. **59**, 326 (1914). — *Trendelenburg, P.*: Die Hormone. Berlin: Julius Springer Bd. 2. 1934. — *Wegelin, C.*: Die Schilddrüse, Bd. 8, S. 385. *Henke-Lubarsch*' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie 1926. — *Zalka, E. v.*: Beitr. path. Anat. **95**, 590 (1935).