



Ueber das
Verhalten der Hypophysis des Kaninchens
nach Entfernung der Schilddrüse.

Inaugural-Dissertation

der
medizinischen Facultät zu Königsberg i. Pr.

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt und öffentlich vertheidigt

am Donnerstag den 24. October 1889, Mittags 12 Uhr

von

Hermann Stieda.



Opponenten:

Herr G. Grote, cand. med.

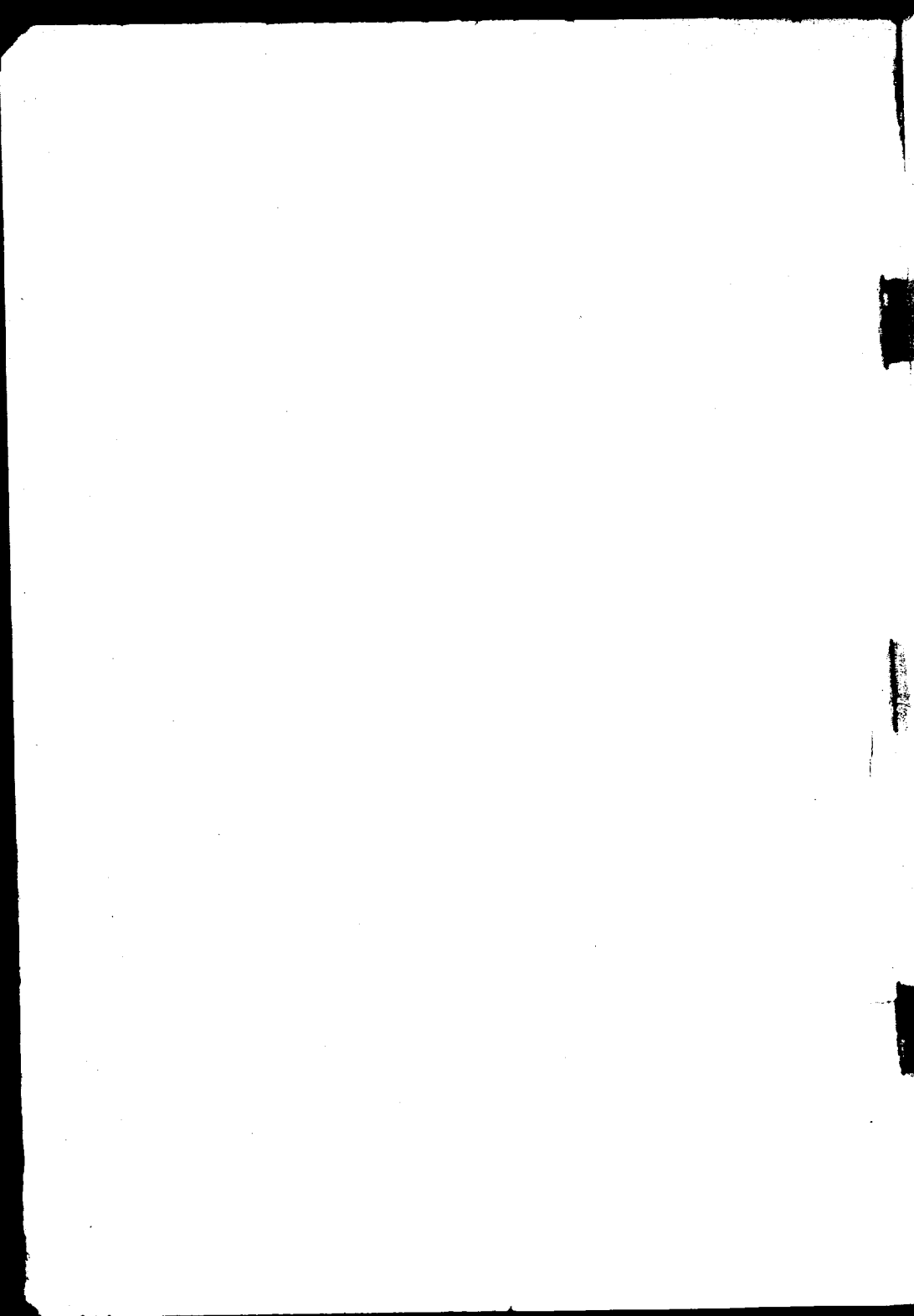
Herr P. v. Wichert, cand. med.



Königsberg i. Pr.

Druck von M. Liedtke, Bergplatz 7.

1889.



Meinen Eltern.



Ueber gewisse Beziehungen zwischen der Hypophysis cerebri einerseits und der Schilddrüse andererseits hat neuerdings N. Rogowitsch bemerkenswerthe Mittheilungen gemacht. Dieselben sind enthalten in einer Arbeit aus dem physiologischen Institut in Kiew in Archives de physiologie normale et pathologique 1888, betitelt: Sur les effets de l'ablation du corps thyroïde chez les animaux, sowie in einer zweiten Arbeit Rogowitsch's aus dem Tübinger physiologischen Institut: Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse, in den Beiträgen zur pathologischen Anatomie und allgemeinen Pathologie, herausgegeben von Ziegler, Bd. IV, Heft IV 1888.

Uebrigens enthält eine vorläufige Mittheilung von Rogowitsch „Zur Physiologie der Schilddrüse“ im Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften No. 30, S. 530, 1886 bereits alles wesentliche der Rogowitsch'schen Angaben.

Rogowitsch ging bei seinen diesbezüglichen Untersuchungen von einem aprioristischen Gedankengange aus. Wenn man nämlich Thieren

verschiedener Species die Schilddrüse exstirpirt, so gehen die Thiere der einen Species eine gewisse Zeit nach der Operation mit grosser Regelmässigkeit zu Grunde, während die Thiere der anderen Species ebenso regelmässig, ohne auch nur irgend welche Krankheitserscheinungen zu zeigen, dauernd am Leben bleiben. Zu den ersteren Versuchsthieren gehören vornehmlich die Hunde, zu den letzteren die Kaninchen.

Worauf beruht nun diese Differenz? Rogowitsch sagte sich, dass die Erklärung wohl am ehesten durch die Annahme sich geben lasse, dass der Schilddrüse irgend welche, das Leben erhaltende Funktionen zukommen. In den Fällen nun, in welchen nach Entfernung dieses Organes der Tod der Versuchsthiere eintritt, bestehen eben im Organismus keine Einrichtungen, welche den verderblichen Ausfall der Schilddrüsenenthätigkeit unschädlich zu machen im Stande wären. Gehen Versuchsthiere nach der Exstirpation der Schilddrüse nicht zu Grunde, so liegt die Annahme am nächsten, dass bei diesen für die ausfallende Schilddrüse irgendwelche andere Organe hilfreich eintreten, welche in ihren Funktionen mit der Schilddrüse übereinstimmen.

In erster Linie dachte Rogowitsch hierbei an die Hypophysis cerebri. Dieses Organ, dessen Funktionen bis dahin als völlig dunkle bezeichnet werden müssen, besitzt in der That nach zwei Richtungen hin grosse Uebereinstimmung mit der Schilddrüse. Einmal entwicklungsgeschichtlich, denn der Hirnanhang sowie die Schilddrüse entstehen aus epithelialen Abschnürungen von Seiten der Mundbucht. Ferner zeigen die Schild-

drüsen und die Hypophysis in ihrem geweblichen Aufbau eine unverkennbare Aehnlichkeit insofern, als bei beiden geschlossene, mit Epithel ausgekleidete Follikel vorhanden sind, welche übereinstimmend als Produkt ihrer Thätigkeit Colloid liefern.

In der That giebt nun Rogowitsch an, dass bei den Kaninchen, welche die Schilddrüsenexstirpation ohne weiteren Folgen überstehen, mit grosser Sicherheit und schon nach wenigen Tagen nach der Operation ganz bestimmte Veränderungen in der Hypophysis cerebri auftreten. Er steht nicht an, dieselben als eine Folge der Schilddrüsenexstirpation aufzufassen und in ihnen den Ausdruck einer erhöhten Funktion zu sehen, welche im Stande ist, die ausgefallene Thätigkeit der Schilddrüse zu übernehmen, sodass die Versuchsthiere am Leben bleiben.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. Nauwerck habe ich nun die Versuche von Rogowitsch wiederholt, doch nur insoweit, als das Kaninchen in Betracht kommt.

Aus verschiedenen Gründen schien es wünschenswerth, die kurz skizzirten Angaben von Rogowitsch einer Nachprüfung zu unterziehen.

Man vermisst in den Rogowitsch'schen Arbeiten eine bei derartigen physio-pathologischen Untersuchungen unumgängliche Controle, welche es gestattet, dem Präparat des Versuchsthieres regelmässig ein entsprechendes Präparat eines nicht operirten Thieres vergleichsweise zuzugesellen, welches nach Alter, Grösse u. s. w. mit dem Versuchsthier in möglichster Uebereinstimmung steht. Rogowitsch macht ferner keine bestimmten Angaben über Grösse und

namentlich über das Gewicht des Hirnanhanges, sodass es schwer hält, sich an Hand seiner Arbeiten über diese Verhältnisse ein objektives Urtheil zu bilden. Ferner kann man sich des Eindruckes nicht entschlagen, dass die von Rogowitsch angewandte Technik der histologischen Untersuchung nicht durchweg berechtigten Ansprüchen genügt.

Die hier und da hervortretende Neigung, gewisse Befunde, welche Rogowitsch selbst als mehrfacher Deutung fähig anerkennt, als Grundlage zu benutzen, um weitgehende Schlüsse mit grosser Sicherheit aufzustellen, mag dazu beigetragen haben, die Rogowitsch'schen Mittheilungen mit einer gewissen Zurückhaltung entgegenzunehmen und es umso mehr erwünscht erscheinen zu lassen, aus eigener Anschauung sich ein Urtheil zu bilden.

Ich hebe indessen mit Vergnügen gleich an dieser Stelle hervor, dass meine Nachuntersuchung die Angaben von Rogowitsch in den wesentlichsten Punkten bestätigen kann, wenn sie es mir auch nicht gestattet, alle Einzelheiten derselben zu den meinigen zu machen.

Die Zahl der Kaninchen, bei denen ich die Exstirpation der Schilddrüse vornahm, beträgt sieben; ein achttes, erst 5 Wochen altes Kaninchen starb 3 Tage nach der Operation an Bronchopneumonie, welche zweifellos auf eine Verletzung des Nervus recurreus zu beziehen war, da bald nach der Operation die schnarchende Athmung des Thieres auffiel. Die übrigen Ver-

suchsthiere überstanden sämmtlich die Operation ohne erkennbare übele Folgen.

Das Alter der operirten Thiere schwankte zwischen 5 Wochen und circa einem Jahr, genauere Angaben hierüber, sowie über das Körpergewicht, finden sich auf der Tabelle, Seite 13.

Die Exstirpation der Schilddrüse wurde in der Art vorgenommen, dass die rasirte und mit 2%iger Carbolsäure desinficirte Haut des Halses in der Mittellinie gespalten wurde; die Schilddrüse wurde nun als ganzes mitsamt der glandula Parathy reoidea herauspräparirt, wobei es nur in einem Falle zu einer Blutung kam, welche eine Unterbindung notwendig machte.

Dieser Fall ist es auch, bei welchem ein minimales Restchen von Schilddrüsengewebe zurückblieb und dessen wir in der Folge noch besonders Erwähnung thun müssen.

Die Wunde wurde nach Desinfektion mit 2%iger Carbolsäure sorgfältig vernäht und heilte in allen Fällen per primam ohne jede Spur von Eiterung.

Die operirten Thiere, welche in ganz normaler Weise gediehen, wurden verschiedene Zeit nachher getödtet, und zwar nach einer Woche, nach drei, fünf, sechs, acht, neun und zwölf Wochen.

Die Entnahme der Hypophysis wurde so vorgenommen, dass dem durch Chloroform vollständig narkotisirten Thier der Schädel eröffnet und der rasch, aber sorgfältig herauspräparirte Hirnanhang sofort in die fixirende, beziehungsweise erhärtende Flüssigkeit gebracht wurde.

Bei jedem Versuchsthier nahm ich eine genaue anatomische Untersuchung des Halses vor, um mich zu vergewissern, ob nicht etwa Theile der

Schilddrüse oder der Parathyreoidea zurückgeblieben seien, sowie um das Vorhandensein von Nebenschilddrüsen auszuschliessen. Nur in dem einen Falle liess sich, wie erwähnt, ein kleines verdächtiges Gewebstückchen auffinden, welches in Alkohol gehärtet, sich an Schnitten als Schilddrüsenewebe erwies.

Als Erhärtungsflüssigkeit benutzte ich mit Vorliebe das stärkere Säuregemisch von Flemming (2 % ige Osmiumsäure 2 Theile, 1 % ige Chromsäure 7 Theile, Eisessig $\frac{1}{2}$ Theil) Nach 3 Tagen wurden die Präparate auf 24 Stunden in Wasser übertragen, dann in Spiritus und absoluten Alkohol. Es folgte die Imprägnation mit Celloidin. Die Anfertigung der Schnitte geschah mit dem Katsch'schen Gefriermikrotom bei einer Schnittdicke von $0_{,01}$ — $0_{,015}$ Millimeter. Die Schnittrichtung war eine horizontale, sodass die Präparate einen vollständigen Ueberblick über den Hirntheil sowohl als über die verschiedenen Parthieen des epithelialen Theiles gestatteten.

Die Schnitte wurden mit concentrirter Safraninlösung eine bis zwei Stunden gefärbt, dann mit sehr stark verdünnter alkoholischer Salzsäure entfärbt und differenzirt, mit Nelkenöl behandelt und in Xylol-Canadabalsam eingeschlossen. Das Nelkenöl erwies sich insofern als vortheilhaft, als es das Celloidin auszog, wodurch der Zusammenhang der Schnitte nicht litt, wohl aber die Bilder an Klarheit gewannen.

Nur ausnahmsweise wurde die Hypophysis in Müllerscher Flüssigkeit und zwar 3 bis 14 Tage im Brütapparat bei circa 37° Celsius gehärtet, dann gewässert und in Alkohol nachgehärtet. Auch hier wurde die Imprägnation mit Celloidin

angewandt und die Schnitte mit dem Gefriermikrotom angefertigt, nachdem durch Wasser dem Präparat der Spiritus entzogen worden war.

Die Färbung geschah mit Hämatoxylin-Eosin, sowie mit Alauncarmin. Ich hebe übrigens hervor, dass diese Methode lange nicht die schönen Bilder lieferte, wie die nach Flemming hergestellten Präparate, und meine nachfolgende Schilderung bezieht sich auch ganz wesentlich auf die letzteren.

Noch weniger Befriedigung vermochten diejenigen Präparate zu gewähren, welche von Hypophysen stammten, die in absolutem Alkohol gehärtet und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt worden waren.

Soweit es mir irgendwie möglich war, sorgte ich für eine streng durchgeführte Controle. Zu diesem Behuf habe ich in sechs Fällen gleichzeitig mit dem Versuchsthier und auf dieselbe Weise ein gesundes, nicht operirtes Kaninchen getödtet und den Hirnanhang genau ebenso, wie beim Versuchsthier zu mikroskopischen Präparaten verwerthet. Versuchsthier und Controlthier wurden möglichst von einem Wurf genommen; war dies nicht thunlich, so wurden die Thiere so ausgewählt, dass sie nach Alter, Grösse, Körpergewicht, Geschlecht möglichst mit einander übereinstimmten.

Um mir und andern ein möglichst unbefangenes Urtheil über den wichtigsten Befund bei dieser Untersuchung, nämlich über die Volumensverhältnisse der Hypophysis zu verschaffen, habe ich allemal vergleichende Wägungen des Hirnanhangs vom Versuchsthier und vom Controlthier vorgenommen, da diese sicherere Anhaltspunkte zu

ergeben versprochen, als die blossе Betrachtung und da die Messung sich nur schwer machen liess.

Bei der Wägung musste ich von vornherein auf die Benutzung des frischen Materials Verzicht leisten, da die sofortige Uebertragung in die Fixationsflüssigkeit eine solche unmöglich machte. Ich habe deshalb alle Hypophysen gewogen, nachdem sie die Aushärtung in absolutem Alkohol durchgemacht hatten.

Ausser den Versuchsthieren und den Controlthieren, welche zusammen die Zahl 13 betragen, habe ich noch drei Hypophysen normaler junger Kaninchen (im Alter von vier, sieben und vierzehn Tagen) untersucht und zwar unter Anwendung der oben beschriebenen Härtung und Färbung nach Flemming.

Es schien mir nämlich aus gewissen Gründen im Laufe der Untersuchung nothwendig zu werden, mich genauer darüber zu unterrichten, in welcher Weise der Hirnanhang beim Kaninchen nach der Geburt sein unzweifelhaftes Wachsthum bewerkstelligt. Die spärlichen Angaben, welche sich über diesen Punkt in der Literatur vorfinden, vermochten, wie sich weiterhin ergeben wird, keine ausreichende Auskunft zu geben.

Zu der Darlegung meiner Ergebnisse übergehend, lasse ich zunächst eine Tabelle folgen, welche über Versuchsthier und Controlthier Angaben enthält, betreffs das Lebensalter, das Körpergewicht, über die Zeit, welche bei der Tötung seit der Operation verstrichen war, endlich über das Gewicht der Hypophysis.

Controlthier

Versuchsthier

	Zeit der Tödtung nach der Operation	Annäherndes Alter bei der Tödtung	Gewicht bei der Operation	Gewicht bei der Tödtung	Gewicht der Hypophyse	Annäherndes Alter bei der Tödtung	Anfangsgewicht	Gewicht bei der Tödtung	Gewicht der Hypophyse
I	1 Woche	7 Wochen	480	520	0,014	I	7 Wochen	400	430
II	3 Wochen	ca. 8 Monate	2030	2200	0,027	II	ca. 8 Monate	1900	2200
III	5 Wochen	11 Wochen	460	800	0,012	III	11 Wochen	450	850
IV	6 Wochen	12 Wochen	470	850	0,02	IV	12 Wochen	510	1000
V	8 Wochen	13 Wochen	280	620	0,028	V	13 Wochen	180	670
VI	9 Wochen	ca. 1 1/4 Jahr	2650	2500	0,025	VI	ca. 1 1/4 Jahr	2150	2200
VII	12 Wochen	10 Monate	1900	2200	0,027	VII		fehlt	fehlt

20



Aus der obigen Uebersicht ergibt sich zunächst, dass das Gewicht der Hypophysis in den Fällen I, II, IV, V, VI bei den Versuchsthieren durchweg grösser war als bei den Controlthieren.

Die Gewichts-differenzen schwanken zwischen 0,002 und 0,012 gr.

Die kleinste Gewichts-differenz betraf ein Thier, bei dem die Schilddrüse eine Woche vor der Tötung, die grösste ein solches, bei dem sie vor neun Wochen extirpirt worden war, und es zeigt sich bei der Betrachtung der Zahlen, dass überhaupt die Gewichts-differenzen zu steigen pflegen mit der Zunahme der Zeit, die seit der Operation verfloss.

Bei Versuchsthier III und Controlthier III besteht keine Differenz; es beträgt das Hypophysis-Gewicht übereinstimmend 0,012 gr. Dieses Versuchsthier, welches also ausnahmsweise keine Vermehrung des Hypophysisgewichtes gegenüber dem Controlthier aufweist, ist nun aber gerade dasjenige, bei welchem sich nach der Tötung herausstellte, dass noch Reste von Schilddrüsengewebe zurückgeblieben waren.

Die Gewichtszunahme der Hypophysis nimmt nicht etwa im Verhältniss zu mit der Zunahme des Körpergewichtes. So beträgt z. B. bei Versuchsthier II das Körpergewicht 2200; ebenso beim Controlthier, die Gewichts-differenz der Hypophysis zu Gunsten des Versuchsthiers 0,006 gr; während z. B. bei Versuchsthier V die Gewichts-differenz 0,01 beträgt bei einem Körpergewicht von 620 gr beim Versuchsthier und 670 gr beim Controlthier.

In keinem Falle kam es vor, dass die Hypo-

physis des Controlthieres schwerer war, als die des Versuchstieres.

Die Gewichts-differenz der Hypophysis zu Gunsten des Versuchstieres hängt nicht davon ab, dass das Körpergewicht derselben grösser war als der Controlthiere.

Im Gegentheil ist bei Versuchsthier IV das Körpergewicht um 150 gr, bei Versuchsthier V um 50 gr kleiner als bei dem entsprechenden Controlthier; bei Versuchsthier I, II und IV allerdings ist das Körpergewicht grösser als bei den Controlthieren.

Mag man nun auch die früher angegebene Art der Wägung als nicht gerade untadelhaft ansehen, zumal dieselbe über das Gewicht der frischen Hypophysis nichts auszusagen vermag, so dürfte trotzdem das Ergebniss der Wägung insoweit von Zufälligkeiten frei sein, um den Satz aufstellen zu können:

Nach der Entfernung der Schilddrüse erfolgt schon nach kurzer Zeit eine Gewichtszunahme des Hirnanhanges, welchenach längerer Dauer, von der Operation an gerechnet, sich steigert

Damit stimmt auch überein, dass die Hypophysen der Versuchsthiere wohl ausnahmslos gleich bei der Herausnahme eine mehr oder minder deutliche Vergrösserung erkennen liessen. Diese Vergrösserung betraf anscheinend den ganzen Epithelialtheil gleichmässig, während sich im übrigen besondere Veränderungen, z. B. in der Farbe nicht nachweisen liessen.

Rogowitsch selbst äussert sich über die makroskopisch erkennbaren Veränderungen des

Hirnanhanges in seiner Tübinger Arbeit durchaus unbestimmt. Er schreibt Seite 14:

„ob die Hypophysis gegen die Norm vergrössert ist, darüber kann ich nichts bestimmtes aussagen, wiewohl ich glaube, dass eine derartige Vergrösserung stattgefunden hat. Das Gewicht und die Grösse der Hypophyse schwanken nämlich bei normalen Thieren innerhalb so bedeutender Grenzen (0,03—0,04 gr) dass eine Gewichtszunahme schwer mit Sicherheit nachgewiesen werden kann.“

Worauf beruht nun diese Vergrösserung des Hirnanhanges?

Wie Rogowitsch schon in seiner vorläufigen Mittheilung hervorhebt und in der Kiewer Arbeit wiederholt, ist die Hypophyse der Versuchsthiere blutreicher als diejenige normaler Kaninchen.

Dies stimmt mit meinen Befunden überein, indem die Gefässlücken bei den Versuchsthiern meist weit deutlicher hervortraten, als bei den Controlthieren. Zu einem Theil mag also wohl der Vergrösserung der Hypophyse ein vermehrter Blutgehalt zu Grunde liegen.

Diese Hyperämie muss nothwendig am ehesten den Gedanken hervorrufen, dass sich in der Hypophyse Vorgänge abspielen, die einen progressiven Charakter an sich tragen.

Es könnte sich dabei um ein vermehrtes Wachstum der Hypophysis handeln. Um mir darüber Klarheit zu verschaffen, habe ich neben den normalen Hypophysen der Controlthiere

wie schon angegeben, noch den Hirnanhang dreier normaler, ganz junger Kaninchen auf seine Wachstumsveränderungen hin untersucht.

Die einzigen genaueren Angaben über das Wachstum der Hypophyse nach der Geburt fand ich bei Wilhelm Müller¹⁾, welcher den Hirnanhang des Menschen in verschiedenen Altersstufen untersucht hat, und zwar beim Neugeborenen, beim vierjährigen Menschen und beim Erwachsenen. Die von ihm gemachten Angaben über das Wachstum beziehen sich jedoch hauptsächlich auf das Grössenverhältniss der einzelnen Hypophysentheile zu einander; ausführliche Zellmessungen in den verschiedenen Altersstufen liegen nicht vor.

Ich nahm daher vergleichende Messungen der Zellen des Epithelialtheiles vor — den Hirntheil habe ich nicht weiter berücksichtigt — und es ergab sich dabei, dass eine merkliche Vergrösserung mit zunehmendem Alter weder an den Hauptzellen, noch an den chromophilen Zellen auftritt; die Maasse bleiben sich bei den jüngsten und bei den ältesten Thieren, welche zur Untersuchung kamen, annähernd gleich.

Die Hypophyse wächst nach der Geburt nicht durch Hypertrophie der Zellen, als vielmehr durch Vermehrung derselben.

Diese Hyperplasie kennzeichnet sich durch die bekannten Bilder der indirekten Kern- und Zelltheilung, welche sowohl an den chromophilen Zellen als an den Hauptzellen auftreten, zahlreich in den ersten Tagen, in den nächsten Wochen

¹⁾ Wilh. Müller: Ueber Entwicklung und Bau der Hypophysis und des Processus infundibuli cerebri. Jenaische Zeitschrift, Band VI, 1871.

rasch abnehmend, so dass man in der Hypophysis der ältesten Thiere höchstens noch ganz vereinzelte Mitosen antrifft. Die Wucherung ist über die Drüse gleichmässig vertheilt, eine stärkere Betheiligung der centralen Parthieen lässt sich nicht erkennen.

Auch die Blutgefässe betheiligen sich an der Proliferation; besonders an den Endothelien der kleineren Gefässe und der Capillaren bestehen zahlreiche Karyokinesen.

Kerntheilungsfiguren, welche von dem gewohnten mitotischen Typus Abweichungen boten, habe ich weder an den Epithelien noch an dem Gefässendothel gefunden.

Indem ich nun zu den Veränderungen übergehe, welche sich mikroskopisch an der Drüse nach der Schilddrüsenexstirpation erkennen lassen, muss ich kurz auf die Beschreibung eingehen, welche Rogowitsch von einem Theil der Hypophysis liefert und die von den bisherigen Schilderungen abweicht.²⁾

An einem Horizontalschnitt der Kaninchenhypophysis unterscheidet man, von hinten nach vorne gehend, den Hirntheil, die dünne Markschrift und die eigentliche Drüsen-schicht; eine schmale Mantelschicht endlich umgibt das ganze drüsige Organ und hängt mit der Markschrift zusammen.

²⁾ Ausser den Rogowitsch'schen Arbeiten seien zur Orientirung besonders Lothringers „Untersuchungen an der Hypophyse einiger Säugethiere und des Menschen“ (aus dem Berner anatom. Institut von Flesch) im Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. XXVIII. hervorgehoben; daselbst die frühere Literatur (Luschka, Peremeschko, Virchow, Langen, W. Müller, Flesch, Dostojewsky).

Die Markschicht enthält zahlreiche Celloid-follikel und Cysten, die zum Theil mit Flimmerepithel ausgekleidet sind. Sie führt nur eine Art polygonaler, ziemlich grosser Zellen, zwischen welche jedoch Kerne mit spärlichem, körnigem Protoplasma eingelagert sind, sodass es an solchen Stellen weder zur Entwicklung eigentlicher Zellen noch deutlicher Zellgrenzen kommt. Manche Zellen haben ein überaus helles und durchsichtiges Protoplasma und sehen wie leer aus.

Die Drüsenschicht besteht aus, vielfach allerdings nicht mehr typisch gebauten Drüsen-schläuchen. Hier finden sich dreierlei Zellformen:

- a) Chromophile Zellen, nur in den seitlichen Theilen des Drüsenkörpers vorhanden, in der Grösse sehr wechselnd, scharf differenzirt, granulirt, stark lichtbrechend, noch stärker lichtbrechende Körnchen enthaltend. Das Protoplasma der chromophilen Zellen färbt sich durch Pikrocarmin gelb, durch Hämatoxylin-Eosin roth, durch Merkel's Boraxcarmin - Indigo dunkelblau, durch Ueberosmiumsäure (Flemming) dunkelgrau bis braun, durch Weigert's Nervenmark - Scheidenfärbung braun bis schwarz.
- b) Hauptzellen, kleiner, verschieden gross, nicht so scharf differenzirt, hell, blass, mehr durchscheinend, nicht so stark lichtbrechend. Ihr Protoplasma wird durch Merkel's Boraxcarmin - Indigo nicht oder nur schwach gebläut, durch Pikrocarmin roth gefärbt. Sie bilden die grosse Masse der Drüsenschicht.

- c) Kernhaufen, reichliches unfertiges embryonales Gewebe: Kern an Kern in mehr weniger gleichmässiger, spärlicher, nicht differenzirter Grundsubstanz, die sich bei Färbungen wie das Protoplasma der Hauptzellen verhält.

In dem von chromophilen Zellen freien dreieckigen Raum, welcher die vorderen, mittleren Parthieen der Drüsenschicht einnimmt und nach vorn allmählig in ein der Markschrift ähnlich gebautes Gewebe übergeht, sieht man nur Kernhaufen; deutliche Hauptzellen sind kaum noch nachzuweisen. In der (durch Merkel'sche Färbung bläulich gefärbten) die Kerne umgebenden Substanz finden sich ziemlich selten scharfbegrenzte, kleine, runde Löcher (Vacuolen).

Die Mantelschicht gleicht in ihrem Aufbau der Markschrift; chromophile Zellen sind nur sehr spärlich vorhanden

Der epitheliale Theil der Hypophysis ist reich an dünnwandigen Blutgefässen; mitunter gewinnt man den Eindruck, als ob grosse Blutmassen gar keine eigenen Wandungen besitzen und unmittelbar von den Epithelzellen umgrenzt werden.

Funktionell zerfällt der ganze epitheliale Theil der Drüse nach Rogowitsch in zwei Abschnitte:

- a) Die Zellen der Markschrift und Mantelschicht liefern freies Celloid, welches entweder unmittelbar dem Blutstrom übergeben wird oder sich in kleineren und grösseren Cysten ansammelt.

- b) In den chromophilen Zellen wird das Colloid gewissermassen gebunden in ihrem Protoplasma angetroffen, um aller Wahrscheinlichkeit nach ebenfalls in den Säftestrom aufgenommen zu werden.

In der Rogowitsch'schen Darstellung fällt als neu hauptsächlich die Schilderung des dreieckigen Raumes in den vorderen, centralen Theilen der eigentlichen Drüsenschicht auf.

Bisher nahm man an, dass diese Theile keine oder nur spärliche chromophile Zellen führten, sondern im Wesentlichen aus Hauptzellen, diese aber wohl ausgebildet, beständen.

Rogowitsch sieht dagegen in seiner zweiten Arbeit³⁾ hier „eigentlich nur Kernhaufen. Deutliche Hauptzellen sind kaum nachzuweisen, wenn auch hier und da ein Kern oder ein Kernhaufen mit einem blauen oder bläulichen Hof umgeben ist, der sich aber nicht durch eine scharfe Grenze von seiner Umgebung abhebt, also im Verein mit den Kernen nicht als eine Zelle angesehen werden kann. Andere Kerne sind mehr mit einem hellen oder körnigen Saum umgeben, so dass sie wie in körnigem Zerfall begriffene Zellen aussehen.“ —

Rogowitsch spricht demgemäss wiederholt von „einer Substanz, die noch nicht eigentliche Zellsubstanz ist.“

³⁾ Die erste (Kiewer) Arbeit (S. 458) kennt jene Substanz der Drüsenschicht, „die aber noch nicht eigentliche Zellsubstanz ist“, nicht; sie spricht nur von chromophilen und Mutter- (Haupt-) Zellen. Beim Hunde (S. 457) sind es wohl ausgebildete Zellen, welche ziemlich oft vacuolisirt sind.

Nach meinen Präparaten — und ich stütze mich hier hauptsächlich auf wohlgelungene Flemming'sche Safraninfärbungen — kann ich diese Beschreibung nicht als zutreffend erachten. Von einer nicht differenzirten Substanz ist nichts nachzuweisen; dagegen besteht die Hauptmasse des dreieckigen Raumes aus wohl differenzirten Zellen, welche die Merkmale der Hauptzellen aufweisen. Dass die Zellgrenzen stellenweise nicht völlig klar zu Tage treten, darf bei einem derartigen dichten, zellreichen Gewebe mit zartem Protoplasma nicht Wunder nehmen; auch dass hier und da mehrere Kerne von einem einheitlichen Protoplasmamantel umgeben sein mögen, ändert nichts daran, dass ich ausser Stande bin, dem dreieckigen Raum einen in gewissem Sinne minderwerthigen Bau zuzuschreiben.

Diese verschiedenen Bilder dürften wahrscheinlich auf abweichender Herstellung der Präparate beruhen. Die von Rogowitsch angewandte, kurz dauernde Härtung in Müller'scher Flüssigkeit und die mit Vorliebe verwendete Merkel'sche Doppelfärbung schienen nicht so klare, scharfe Bilder zu liefern, als die Flemming'sche Methode; letztere besitzt überdies den Vorzug, die chromophile Substanz sehr deutlich hervortreten zu lassen, deutlicher noch, als die Hämatoxylin-Eosinfärbung, die mir gleichfalls weitaus nicht so befriedigende Ergebnisse lieferte.

Dagegen muss ich einen weiteren, neuen Befund von Rogowitsch bestätigen, das Vorhandensein von Vacuolen. Rogowitsch schreibt in seiner zweiten, Tübinger Arbeit darüber (S. 462): „In den bläulichen, die Kerne umgebenden Massen glaubt man hin und wieder kleine

runde Löcher zu sehen, die den Eindruck machen, als habe man das Gewebe wie mit einem Locheisen durchschlagen. Wir wollen die Löcher, welche in dem normalen Gewebe ziemlich selten sind, mit dem Namen der *Vacuolen* belegen und haben also vacuolisirte Substanz, die aber noch nicht eigentliche Zellsubstanz ist, vor uns.“

Nach meinen Präparaten finden sich in der That solche rundliche, oder wohl auch mehr ovale, ziemlich scharf begrenzte Lücken, nicht in einer undifferenzirten Substanz, wohl aber in dem hellen fein granulirten Protoplasma der Hauptzellen des dreieckigen Raumes; so scharfe Ränder allerdings, wie sie Rogowitsch beschreibt und abbildet, lassen die Flemming'schen Präparate nicht erkennen; man hat vielmehr den Eindruck, als ob sich das zarte Zellprotoplasma stellenweise verflüssigt hätte; die Umrisse der anscheinenden Lücke sind dabei aber nicht völlig glatt, sondern eben durch die Granula des angrenzenden Protoplasmas geliefert. Die Vacuolenbildung findet sich auch, doch selten, an Hauptzellen der übrigen Drüsenabschnitte.

In chromophilen Zellen, für welche sie nach Rogowitsch ein ausnahmsweises Vorkommen darstellen, habe ich diese Vacuolen nicht nachweisen können.

Was haben nun diese normaler Weise ziemlich spärlichen und kleinen Vacuolen zu bedeuten?

Die Ansicht von Rogowitsch scheint dahin zu gehn, dass durch die sekretorische Thätigkeit der Hypophysis als spezifisches Produkt Colloid geliefert wird.

„Es zerfällt für mich der ganze epitheliale

Theil der Drüse im Wesentlichen in zwei Abschnitte, nämlich in einen (Markschicht und Mantelschicht), dessen Zellen freies Colloid liefern, welches entweder unmittelbar dem Blutstrom übergeben wird oder sich in kleineren und grösseren Cysten ansammelt, und in einen zweiten, in welchem das Colloid gewissermassen gebunden nur im Protoplasma der chromophilen Zellen angetroffen wird, um aller Wahrscheinlichkeit nach ebenfalls in den Säftestrom aufgenommen zu werden.“

Der dreieckige Raum gehört nun zu jenen Drüsentheilen, welche freies Colloid liefern und dasselbe unmittelbar dem Blutstrom übergeben.

Rogowitsch denkt sich den genaueren Vorgang dabei so, dass im Gebiete des dreieckigen Raumes die Colloidbildung einhergeht unter Bildung von Vacuolen; Colloid bildend geht die nicht differenzirte kernhaltige Substanz an vacuolärer Entartung zu Grunde.

Zahl und Grösse der Vacuolen gestatten danach einen Rückschluss auf die stärkere oder schwächere Drüsenthätigkeit der Hypophysis. Die Vacuolen scheint Rogowitsch als den Ausdruck einer degenerativen Protoplasmaumwandlung anzusehen.

Für die Annahme, dass Vacuolisirung und Colloidbildung mit einander in Beziehung stehen, führt Rogowitsch in seiner Tübinger Arbeit (Seite 462) das Verhalten der vacuolisirten Grundsubstanz bei der Färbung an. Nur diejenige Grundsubstanz, welche die Farbenreaktionen des Colloids liefert, sich also bei Mer-

kel'scher Färbung violett, bei Hämatoxylin-Eosin-tinktion röthlich färbt, zeigt die erwähnte Vacuolisation.

Mit dieser Darstellung von Rogowitsch stimmen die beigegebenen Abbildungen nur zum Theil überein.

Auf Figur 4 erkennt man in der That, dass durch die Merkel'sche Färbung die protoplasmatischen Massen des dreieckigen Raumes, welche die Kerne umgeben, bläulich gefärbt erscheinen.

Pikrocarmin färbt Colloid, z. B. an den chromophilen Zellen, gelb, wie z. B. Fig. 3 a zeigt, deren Hauptzellen blassröthlich gefärbt sind.

In gleicher Weise ist ein Präparat aus dem „Dreieck“ behandelt, welches Fig. 5 wiedergiebt: hier indessen sucht man umsonst nach dem Gelb des Colloids, die „vacuolisirte“ Substanz zeigt lediglich die blassröthliche Färbung des Protoplasmas der Hauptzellen wie in Fig. 3 a. In der Kiew'schen Abhandlung sucht denn auch Rogowitsch allen etwaigen Einwänden, welche sich auf dieses unregelmässige Verhalten der Färbung stützen könnten, zuvorzukommen.

Ohne mich indessen weiter auf diesen Punkt einzulassen, will ich gleich betonen, dass meine nach Flemming behandelten Präparate, welche, wie schon erwähnt, das Colloid sehr deutlich hervortreten lassen, eine Beziehung zwischen Vacuolisation und Colloidbildung nicht erkennen lassen.

Die Hauptzellen des „dreieckigen Raumes“ zeigen in allen Fällen bei meinen Präparaten ein helles, feinkörniges Protoplasma, ob sie nun Vacuolen enthalten, oder nicht. Von einer die Vacuolisation begleitenden colloiden Umwandlung

des Zellprotoplasmas habe ich nichts entdecken können.

Ebensowenig vermochte ich mich davon zu überzeugen, dass die Vacuolisation mit einer zum Zellenuntergang führenden Entartung verknüpft ist. Dass in der That vereinzelte Hauptzellen degenerativ zu Grunde gehn, glaube ich auch und habe auch hier und da solche Zellen gefunden. Die gleichzeitig vorhandenen kleinen Vacuolen machten indessen nicht den Eindruck, als ob sie dabei von wesentlicher Bedeutung wären, und von einer colloiden Umwandlung liess sich nichts entdecken. — Gesetzt, die Ansicht von Rogowitsch, dass in der Hypophysis beständig eine Anzahl von Zellen oder von undifferenzirter Substanz der Colloidproduktion zum Opfer fällt, wäre richtig, so müsste man jedenfalls erwarten, dass ebenso regelmässig für Ersatz des Verlorenen gesorgt würde. Ich habe aber schon erwähnt, dass bei älteren Thieren weder von einer Neubildung von Zellen, noch von einer Hypertrophie der vorhandenen Zellen in grösserem Umfange die Rede ist.

Nach Alledem vermag ich mich nicht der Meinung von Rogowitsch anzuschliessen, dass gewisse Theile der Drüse (Markschicht und Mantelschicht) freies Colloid liefern, welches unmittelbar dem Blutstrom übergeben wird oder sich in Cysten ansammelt.

Was die von Rogowitsch aufgestellte Ansicht, das Colloid werde unmittelbar dem Blute übergeben, anbetrifft, so möchte ich zunächst die hierauf bezüglichen Stellen seiner Tübinger Arbeit (Seite 463, 464) citiren, da er sich hier zu äusserst weittragenden Schlüssen hinneigt.

„Ganz besondere Aufmerksamkeit aber scheint mir folgende Thatsache zu verdienen, die in Fig. 6 dargestellt ist. Man sieht nämlich, wie der normale, aus Blutkörperchen bestehende Inhalt eines Gefäßes (der Mantelschicht) in eigenthümlich geronnene Massen übergeht, die von rundlichen Hohlräumen durchsetzt sind.“

„Carmin färbt diese homogenen, matt glänzenden Massen röthlich, Merkel'sche Flüssigkeit röthlich violett bis bläulich.“ —

Hier steht Text und Bild im Widerspruch: Fertiges Celloid — und es handelt sich doch nach Rogowitsch um freies, ausgebildetes Colloid — färbt sich nach Merkel'scher Tinction dunkelblau; die fraglichen Massen dagegen röthlich-violett bis bläulich, wie im Text steht, der ausdrücklich auf Figur 6 verweist. Bei aufmerksamer Betrachtung habe ich indessen in Figur 6 die „geronnenen Massen“ nur blass-röthlich gefärbt gefunden, völlig im gleichen Farbenton wie die vorhandenen Hauptzellen

„Was sind nun jene Massen? Mit Fibrin haben sie nicht die geringste Aehnlichkeit, wenigstens habe ich noch nie solches Fibrin gesehen. Es fehlt ihnen jegliche Faserbildung, die doch die Bildung des Faserstoffes charakterisirt. Auch verdient noch Erwähnung, dass Zellkerne, welche allerdings selten in diesen Massen gefunden werden, ebenfalls mit hellen Säumen umgeben sind und die Vorstellung hervorrufen, als liege ein Zellkern in einem derartigen runden Hohlraum“

Rogowitsch scheint darnach anzunehmen, dass in das Colloid eingeschlossene Kerne jener

in Colloid umgewandelten, vacuolisirten, 'nicht zu Zellen differenzirten Substanz direkt gleichzeitig in das Blut gelangen; er hat ja, wie er selbst angiebt, mitunter den Eindruck gehabt, als ob grosse Blutmassen gar keine eigenen Wandungen besitzen und unmittelbar von den Epithelzellen umgrenzt werden. Da wäre in der That die Beimischung von Zellen oder Zelltheilen wenigstens denkbar. — Ob jene Kerne vielleicht Leucocythen angehören, lässt sich aus der Abbildung die keine feineren Details giebt, nicht erkennen.

„Ich halte diese Massen nun für nichts anderes als für Colloid“ fährt Rogowitsch fort, „und bin um so mehr in dieser Ansicht bestärkt worden, je mehr ich Präparate durchforscht und dieselben mit unzweifelhaften Colloidmassen verglichen habe.“

„Vornehmlich sind jene eigenthümlichen runden Hohlräume so charakteristisch, dass ich eine andere Ansicht mir nicht bilden kann, obgleich ich an alles mögliche Andere gedacht habe.“

Einen Augenblick wird Rogowitsch wieder schwankend und meint mit Recht, „am allerersten könnte man jene Massen noch für Eiweisskörper aus dem Blutplasma oder der Lymphe halten, die jene Hohlräume erfüllen und durch die bei der Erhärtung angewendeten chemischen Reagentien in jene eigenthümliche Gerinnung übergeführt worden sind.“

„Nehmen wir nun einmal an, jene Massen seien Colloid oder irgend eine nicht von Haus aus im Blute befindliche Substanz, so müssen sie — wenn nicht Kunstprodukte der Präpa-

ration vorliegen, sie also wirklich auch während des Lebens in den Gefässen sich befinden — in den Blutstrom gerathen. Die Drüse würde also hiernach jene Massen, die wir als Colloid bezeichnet haben, bilden und unmittelbar dem Blute übergeben.“

„Dass Kunstprodukte vorliegen, halte ich nicht für wahrscheinlich; denn ich habe nicht selten gesehen, dass in den Gefässen Blut mit Colloid vermischt sich zeigte. Hin und wieder liegen die Blutkörperchen in jenen buchtig gleichartigen Massen, ganz und gar von ihnen umgeben, in der Mitte eines Gefässes, was namentlich auf dem Querschnitt deutlich zu erkennen war; andere Male wieder schieben sich die Blutkörperchen zungenförmig, wie Halbinseln in das Meer, so in diese Massen hinein.“

„Mit einem Worte, es findet eine innige Vermischung des Gefässinhaltes mit jenen colloiden Massen statt, die offenbar von den benachbarten Zellen oder Kernhaufen geliefert werden. Wenigstens weiss ich vorläufig keine andere Deutung dieser Verhältnisse.“

Trotz aller dieser Bedenken und Zweifel schliesst Rogowitsch doch mit dem Satz, dass ein Theil der Drüse freies Colloid liefert, welches unmittelbar dem Blutstrom übergeben wird.

Das ist ein weittragender Schluss, der wohl einer gesicherteren Grundlage bedürfte.

Denn Rogowitsch schafft damit ein physiologisches Novum: Eine Drüse, welche ihr Produkt unmittelbar dem Blutstrom übergibt, kennt meines Wissens die Physiologie bisher nicht.

An und für sich ist es schwer, sich der Befürchtung zu entschlagen, die Beimischung freien Colloids, gar noch untermischt mit Zellbestandtheilen, möchte durch embolische Verschleppung derselben in dieser oder jener Richtung für das Thier von unheilvollen Folgen sein.

Denn übereinstimmend wird als eine Haupteigenschaft dessen, was wir als Colloid zusammenfassen, die Unlöslichkeit in Wasser und Salzlösungen angegeben; in Gewebssäften quillt es höchstens auf.

Rogowitsch scheint allerdings anzunehmen, dass das Colloid in dem Blute gelöst enthalten sei, da er von „eigenthümlich geronnenen Massen“ spricht; damit ist aber eigentlich der Begriff des Colloids fallen gelassen; und um Produktion von Colloid handelt es sich nach Rogowitsch doch gerade bei der Thätigkeit der Hypophysis.

Ich habe mich, wie früher auseinandergesetzt, von der Bildung freien Colloids (von den Cysten abgesehen) nicht überzeugen können und besitze keine Anhaltspunkte dafür, eine Beimischung von Colloid zum Blute der Hypophysis anzunehmen⁴⁾, dass die Blutgefäße sehr dünnwandig sind, wird übereinstimmend angegeben; wandungslose Blutbahnen indessen habe ich nicht zu Gesicht bekommen.

⁴⁾ Damit will ich nicht in Abrede stellen, dass in den Blutbahnen, auch der Hypophysis, hyaline Massen vorkommen können. Klebs hat „erst in der neuesten Zeit bei strumipriven Hunden hyaline Kugeln in den Gefäßen des nervösen Hypophysiskernes gefunden und kann die Vermuthung aussprechen, dass in diesem bisher so wenig beachteten Organ vielleicht der Ausgangspunkt dieser Störungen zu suchen ist. Schon Rogowitsch hat ähnliches vermutet.“ (Allgemeine Pathologie, II. Theil 1889 Seite 433, Anm.)

Rogowitsch macht als Ursache der Schwellung des Hirnanhanges nach Entfernung der Schilddrüse folgendes geltend:

„Kurz gesagt, besteht die Veränderung, welche sich wesentlich auf den dreieckigen Raum beschränkt, darin, dass die protoplasmatische Masse, in welcher die Kerne eingebettet sind, ausserordentlich bedeutend an Volumen zunimmt und hierdurch die Kerne viel weiter von einander abrücken. Im weiteren Verlaufe bekommt die Masse mehr und mehr und immer grössere Vacuolen.“

In Uebereinstimmung mit Rogowitsch finden sich die stärksten Veränderungen an meinen Präparaten im „dreieckigen Raum“, allerdings nicht als eine Volumszunahme der nicht differenzirten Protoplasmamasse, welche ich nicht acceptiren kann, sondern als Vergrösserung der Hauptzellen.

Man erkennt bei Vergleich mit den Controlpräparaten sehr leicht die Volumszunahme der Hauptzellen, deren feinkörniges Protoplasma beim Präparat des operirten Thieres noch heller erscheint, als bei dem des Controlthieres. Auch die Kerne erscheinen etwas grösser und es überwiegt die rundliche Bläschenform.

Vergleichende Messungen bestätigen die Hypertrophie der Hauptzellen. Der längste Durchmesser beträgt an den Hauptzellen des normalen Thieres durchschnittlich $17,8 \mu$, an dem operirten Kaninchen dagegen $24,9 \mu$.

Die Vacuolen sind in der ersten Zeit, wenn auch nicht auffällig vermehrt, so doch erheblich grösser als bei dem Controlthier. Die Vermehrung derselben tritt indessen an den Kaninchen zu

Tage, bei denen längere Zeit seit der Operation verstrichen war.

Eine colloide Umwandlung der hypertrophischen Hauptzellen oder irgend welche Zeichen von zum Untergang führender Entartung habe ich nicht nachweisen können.

Dementsprechend festen Befunde, welche auf einen Ersatz von Zellen, auf eine regenerative Hyperplasie hindeuten würden; die Zahl mitotischer Karyokinesen ist, soweit sich dies abschätzen lässt, bei den operirten Thieren gegenüber den Controlthieren nicht kenntlich vermehrt. Mit dem normalen extrauterinen hyperplastischen Wachstum hat also die Vergrößerung der Hypophyse nichts zu thun.

An den chromophilen Zellen sah Rogowitsch hier und da Vacuolenbildung und körnigen Zerfall. An meinen Safraninpräparaten habe ich diese Befunde nicht gesehen.

Vergleichende Messungen ergaben, dass eine irgendwie verbreitete Vergrößerung der chromophilen Zellen nicht besteht. Wohl aber fanden sich einzelne solche, welche das Mittelmaass weit übertrafen und auch sehr grosse Kerne besaßen; Zeichen von Degeneration bestanden nicht.

Die Maasse chromophiler Zellen giebt Lothringer als $18 : 8 \mu$ an. Eine besonders grosse chromophile Zelle in einem meiner Präparate besass einen längsten Durchmesser von 32μ , einen Querdurchmesser von $14,2 \mu$. Der Kern mass $17,8 : 10,7 \mu$.

Die Vergrößerung der Hypophysis nach Entfernung der Schilddrüse beim Kaninchen beruht nach meinen Präparaten im Wesentlichen auf einer Hyper-

trophie besonders der Hauptzellen des dreieckigen Raumes, verbunden mit Vacuolisirung.

Mit Rogowitsch bin ich geneigt, in dieser sehr rasch eintretenden Hypertrophie den Ausdruck einer erhöhten Thätigkeit der Hypophyse zu erblicken, welche für den Ausfall der Schilddrüse eintritt. Welcher Art diese Function sei, vermag ich nicht zu sagen.

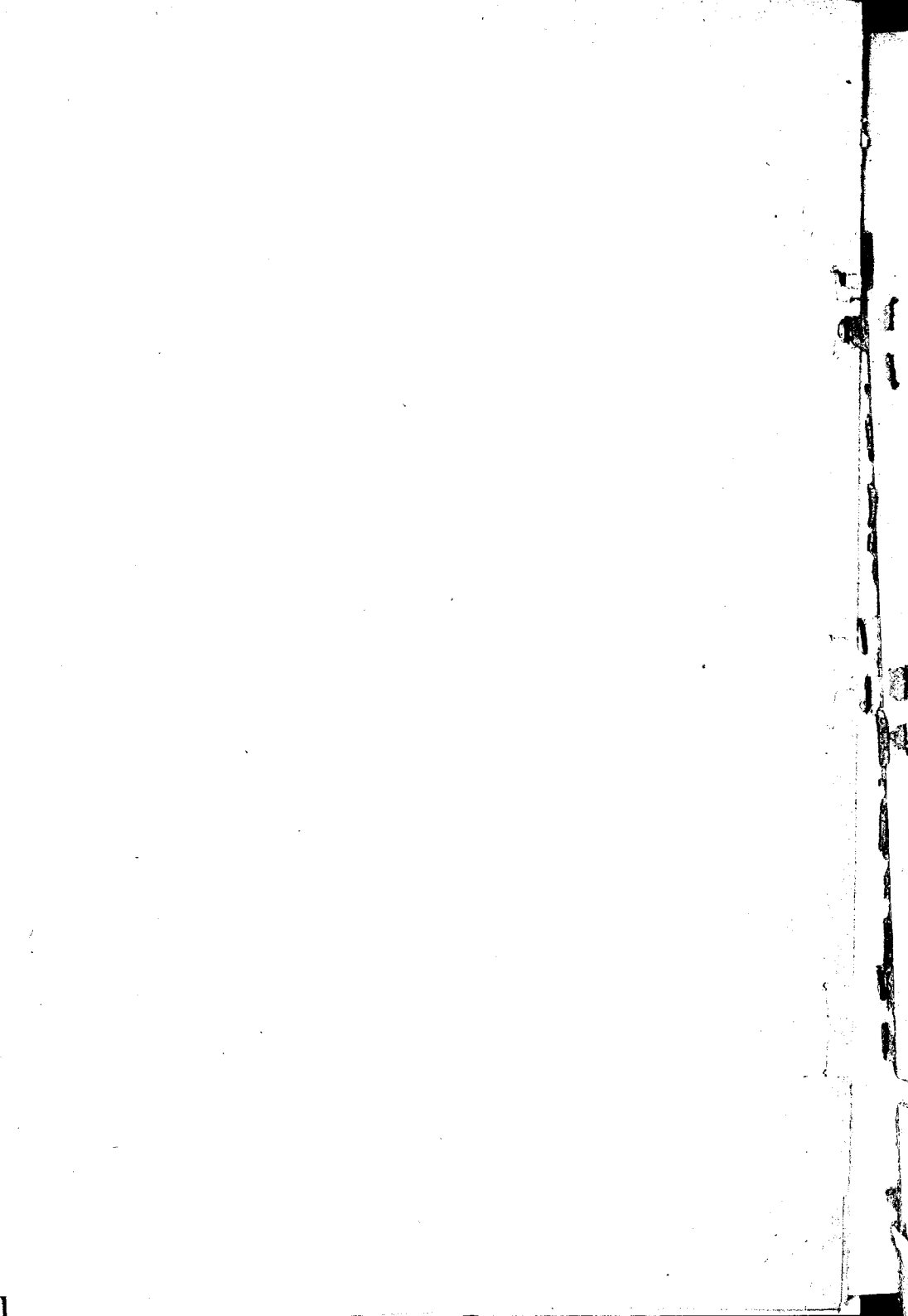
Die vorliegende Arbeit entstand im pathologischen Institut zu Königsberg in Pr. und erlaube ich mir, Herrn Geheimrath Prof. Dr. E. Neumann für die Erlaubniss, das Institut und dessen Hilfsmittel benutzen zu dürfen, meinen besten Dank auszusprechen.

Herrn Prof. Dr. C. Nauwerck, welchem ich die Anregung zu dieser Arbeit verdanke, bitte ich für die freundliche Unterstützung, welche er mir sowohl bei der Anstellung der Versuche, als auch bei der mikroskopischen Untersuchung jederzeit leistete, meinen verbindlichsten Dank entgegenzunehmen.

Thesen.

1. Nach Entfernung der Schilddrüse beim Kaninchen findet eine compensatorische Hypertrophie der Hypophysis Cerebri statt.

2. Die Behandlung Tabischer mittelst Suspension ist nur mit Vorsicht auszuführen.



VITA.

Ich, Hermann Stieda, bin am 16. Juni 1867 zu Dorpat in Livland geboren. Meine Schulbildung genoss ich auf dem Gymnasium zu Dorpat, welches ich am 28. Juni 1884 mit dem Zeugniss der Reife verliess. Ich widmete mich hierauf dem Studium der Medicin auf der Universität Dorpat, woselbst ich im December 1886 das Examen philosophicum (ärztliche Vorprüfung) bestand. Seit dem Februar 1887 studirte ich auf der Universität Königsberg und absolvirte hier im December 1888 nochmals die ärztliche Vorprüfung. Das Examen rigorosum bestand ich am 19. October 1889.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Institute, Kliniken und Kurse folgender Herren Professoren und Docenten:

Baumgarten, Braun, Caspary, Dehio, Dohrn, Dragendorff, Grewingk, Jacobson, Jaffe, Kobert, Lichtheim, Meschede, Michelson, Mikulicz, Münster, Naunyn, Neumann, v. Oettingen, Raehlmann, Rauber, Runge, Russow, Alexander, Schmidt, Carl Schmidt, Schneider, Schreiber, F. Schultze, Seydel, Stetter, Stieda, Thoma, Vossius, v. Wahl, Wikczemski.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern sage ich hiermit meinen besten Dank.



14914

11916