

Zur Morphologie und Physiologie der Eidechsen-Schilddrüse.

II. Über die Wirkung von hohen und niedrigen Temperaturen, von Thyroxin und von thyreotropem Hormon auf die Schilddrüse.

Von

Bruno Eggert.

(Aus dem Zoologischen Institut Tübingen.)

Mit 22 Abbildungen im Text.

Inhalt.

I. Einleitung S. 538. — II. Über den Einfluß der Temperatur auf die Schilddrüse S. 540. — A. Über die Wirkung der Wärme auf die Winterschilddrüse S. 540. — B. Über den Einfluß plötzlicher Temperaturerhöhung auf die Schilddrüse von Zauneidechsen, die sich im Zustande der Kältestarre befinden S. 546. — C. Über die Wirkung von niedriger Temperatur auf die Sommerschilddrüse S. 549. — D. Über den Einfluß der Kälte auf die Schilddrüse von *Lacerta serpa* RAF. S. 550. — E. Zusammenfassung der Ergebnisse über den Einfluß der Temperatur auf die Eidechsen-Schilddrüse S. 555. — III. Über die Wirkung von Thyroxin auf die Schilddrüse von *Lacerta agilis* S. 560. — A. Über die Wirkung von Thyroxin auf die Sommerschilddrüse S. 560. — B. Über die Wirkung von Thyroxin auf die Winterschilddrüse S. 565. — C. Zusammenfassung der Ergebnisse über die Wirkung von Thyroxin auf die Eidechsen-Schilddrüse S. 567. — IV. Über die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse von *Lacerta agilis* S. 568. — A. Über die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Sommerschilddrüse S. 569. — B. Über die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse solcher Eidechsen, die sich im Zustande der Kältestarre befinden S. 580. — C. Zusammenfassung der Ergebnisse über die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Eidechsen-Schilddrüse S. 580. — V. Über den Funktionsmechanismus der Schilddrüse S. 582. — VI. Schriftenverzeichnis S. 592.

I. Einleitung.

Nachdem in einer früheren Veröffentlichung (1935) das jahrescyclische Verhalten der Schilddrüse der einheimischen Eidechsen beschrieben worden ist, soll jetzt über den Einfluß der Kälte und Wärme und über die Wirkung von Thyroxin und thyreotropem Hormon auf die Schilddrüse berichtet werden. Gleichzeitig soll versucht werden, einen Einblick in die sekretorische Tätigkeit des Follikel epithels sowie in die Kolloidabgabe an das Follikellumen und aus diesem an die Blutbahn zu erhalten. Wenn auch dabei, wie ich vorausschicken möchte, eine einwandfreie Klärung der Kolloidabgabe nicht möglich gewesen ist, so gestattet dieses Material doch in weitgehendem Maße, aus den

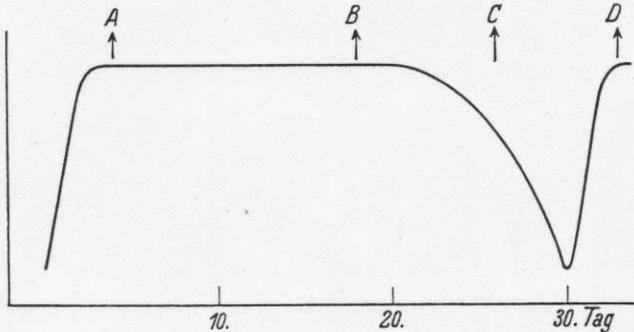


Abb. 1. Das Verhalten der Schilddrüse während einer zwischen zwei Häutungen liegenden Periode.

hierüber bestehenden, oft entgegengesetzten Hypothesen diejenigen hervorzuheben, die nach den histologisch feststellbaren Erscheinungen am wahrscheinlichsten sind.

Die Untersuchungen über das jahrescyclische Verhalten hatten ergeben, daß die Schilddrüse, nach der Höhe des Follikel epithels und der Beschaffenheit des Kolloids zu urteilen, Anfang Juni am stärksten in Tätigkeit ist, während sie in den Wintermonaten, zur Zeit der Kältestarre, ihre Tätigkeit weitgehend verringert. Ferner konnte festgestellt werden, daß sie jedesmal bei der Differenzierung einer neuen Epidermisgeneration ihre Tätigkeit langsam herabzusetzen beginnt, daß dieser Prozeß mit Beendigung der Ausbildung der neuen festen Hornschicht seinen Höhepunkt erreicht und daß sie ungefähr 2—3 Tage nach der Häutung ihre normale sekretorische Tätigkeit wieder aufgenommen hat (Abb. 1).

Aus diesem histologisch feststellbaren Verhalten geht hervor, daß für die Beurteilung und auch für die Ergebnisse der eingangs ange-

führten Versuche sowohl der Zeitpunkt des Beginns als auch derjenige der Beendigung von wesentlicher Bedeutung ist. Die histologischen Veränderungen werden, bei Verabfolgung der gleichen Menge und bei gleicher Wirkungsdauer desselben Präparates, bei Sommertieren andere sein als bei solchen Eidechsen, die sich im Zustande der Kältestarre befinden. Ferner werden sich bei einem im Zeitraum *AB* (Abb. 1) ausgeführten Versuch in der Schilddrüse andere histologische Vorgänge abspielen als bei einem im Zeitraum *BD* angesetzten. Auch wird, besonders bei kurzfristigen Experimenten mit Thyroxin und thyretropem Hormon, ein zur Zeit *A* begonnener Versuch ein anderes histologisches Ergebnis zeitigen als ein im Zeitpunkt *B* oder *C* angefangener. Zwar könnte man zu Beginn jeder Versuchsreihe durch Probeexzision den histologisch-physiologischen Zustand der Schilddrüse feststellen. Dadurch würde aber stets eine Störung ihres normalen Funktionsablaufes hervorgerufen werden, so daß dieser Weg nicht gangbar ist. Ebenso ist es nicht gut möglich, zur Erlangung eines einheitlichen Materials die Nachkommen eines Weibchens unter möglichst gleichbleibenden Bedingungen aufzuziehen, da die Eidechsen erst im vierten Sommer geschlechtsreif werden. So bleibt zunächst nur der Weg bestehen, solche gesunden Tiere für eine Versuchsreihe zu benutzen, deren Schilddrüsen sich, nach der Jahreszeit und der Häutung zu schließen, in einem annähernd gleichen histologischen Zustand befinden.

Für die Versuche wurden nur geschlechtsreife, gesunde und kräftige Eidechsen verwendet, die gut fraßen und mindestens einen Monat im Terrarium gehalten worden waren. Ergab sich bei der Sektion, daß innere Organe erkrankt waren, so wurden solche Individuen, sofern die Erkrankung nicht im Zusammenhang mit der Zufuhr eines Wirkstoffes stand, für die Beurteilung der Veränderung der Schilddrüse ausgeschieden. Ferner wurden nur Tiere zu einer Versuchsreihe zusammengestellt, die sich an demselben Tage gehäutet hatten. Der Nachteil, der dadurch entstand, daß für einen Versuch gewöhnlich nur 4—6 Eidechsen zur Verfügung standen, wurde durch mehrmaliges Wiederholen des gleichen Experimentes in derselben Jahreszeit ausgeglichen. Im Winter wurden die Tiere, soweit sie nicht im Zustande der Kältestarre waren, mit Mehlwürmern und Wachsmottenlarven gefüttert. Im Sommer bekamen sie außerdem noch Fliegenlarven, Regenwürmer, Schaben und andere Insekten und mitunter gehacktes, rohes Rindfleisch. Ferner erhielten sie täglich frisches Wasser, und der mit Rasen oder Moos bedeckte Boden der Versuchsbehälter wurde meistens jeden Morgen mit Wasser besprengt.

Nach Beendigung des Versuches wurden die Eidechsen in demselben Raum, in dem die Terrarien aufgestellt waren, mit Chloroform getötet und in derselben Weise weiterbehandelt, wie es bereits im ersten Teil dieser Arbeit beschrieben worden ist.

II. Über den Einfluß der Temperatur auf die Schilddrüse.

Zur Analyse der Bedeutung der Umwelt für die Kältestarre der einheimischen Reptilien ist es notwendig, zunächst den Einfluß einzelner klimatischer Faktoren auf die inkretorischen Organe zu untersuchen.

Die Bearbeitung des jahrescyclischen Verhaltens hat gezeigt, daß die Funktion der Eidechsenhilddrüse von der Außentemperatur abhängig zu sein scheint, da sie, ungefähr entsprechend dem Stoffwechsel (WEIGMANN 1932), im Winter ihre Tätigkeit weitgehend herabsetzt, während sie im Sommer ihre stärkste Aktivität entfaltet. Es fragt sich nun, ob diese Funktionsverminderung im Winter und die Erhöhung derselben im Sommer durch Einwirkung von klimatischen Faktoren, die selbstverständlich auch den Gesamtstoffwechsel beeinflussen, verhindert werden kann, oder ob die jahreszeitlichen Veränderungen derart fixiert sind, daß sie nicht wesentlich über die erblich festgelegte Norm hinaus verändert werden können. Zur Klärung dieser Frage wurde zunächst der Einfluß der Temperatur auf das histologisch-physiologische Verhalten der Schilddrüse näher untersucht, da ja gerade diese einer der wichtigsten Faktoren des Klimas ist, und da durch diese Untersuchung auch die Frage nach der Bedeutung der Temperatur für die Kältestarre geklärt werden kann.

A. Über die Wirkung der Wärme auf die Winterschilddrüse.

Die Versuche, die sich mit dem Einfluß der Wärme auf das histologisch-physiologische Verhalten der Schilddrüse befassen, wurden im Winter 1933 bis 1934 an *Lacerta agilis* ausgeführt. Die Tiere wurden am 3. X. 1933 in kleinen Terrarien in einem Warmhaus untergebracht, in dem die Temperatur bis zur Beendigung der Versuche zwischen 23° und 31° C, gewöhnlich aber nur zwischen 24° und 29° C schwankte. Die Belichtung war insofern ungünstig, als das Warmhaus eine doppelte Glaswand besitzt, so daß auch bei zeitweisem Gebrauch einer Höhensonne normale Belichtungsverhältnisse nicht hergestellt werden konnten.

Als die Eidechsen am 3. X. aus dem Freien in das Warmhaus gebracht wurden, befanden sie sich bereits in leichter Kältestarre. Sie hatten sich in Erdgruben unter dem Moos verkrochen, öffneten aber bei Berührung die Augen und versuchten zu fliehen. Dieses Verhalten behielten die Tiere zunächst auch im Warmhaus bei. Sie lagen gewöhnlich zusammengerollt und mit geschlossenen Augen unter dem Moos und nahmen keine Nahrung auf. Erst vom 16. X. an kamen die Tiere tagsüber aus ihren Verstecken hervor. Sie fraßen sehr gut und regelmäßig und verhielten sich ähnlich wie im Sommer. Nur waren

sie nicht ganz so lebhaft. Wesentlich für die Beurteilung ihrer Körperverfassung ist auch, daß sie sich während der Versuchsperiode, wenn auch in ziemlich unregelmäßigen Abständen, wieder häuteten. Zum ersten Male wurden seit Beginn des Versuches am 11. XI. und 14. XI. sich häutende Tiere beobachtet; weitere Häutungen erfolgten bei ihnen in den nächsten Monaten. So häutete sich, um nur ein Beispiel anzuführen, ein ♀ am 14. XI., 16. XII. 1933, 7. I. 1934 und am 29. I. 1934. Doch dauerte das Abwerfen der alten Hornschichten, auch der des Rumpfes, gewöhnlich mehrere Tage. Es konnte aber durch regelmäßiges Bestrahlen mit der Höhensonne auf die bei Sommertieren zu beobachtende Dauer zurückgebracht werden. Diese Befunde sind nun insofern

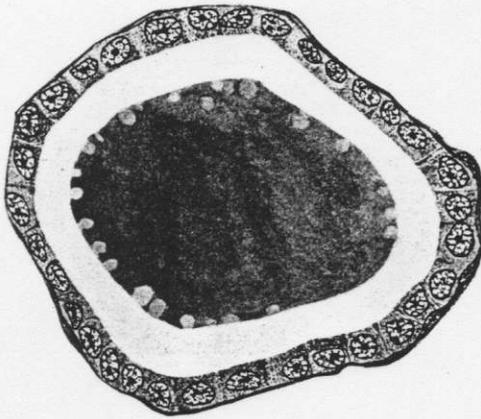


Abb. 2. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines vom 3. X. bis 18. XI. 1933 im Warmhaus gehaltenen ♂ von *L. agilis* (5,9/14,9 cm). Susa, Azan. Vergr. 810fach.

auffällig, als im Gegensatz zu ihnen bei den von BREYER (1929) untersuchten Mauereidechsen im Winter — bei Verhinderung der Winterstarre — eine etwa 3 monatige Verzögerung der Häutung eintrat, die er auf die ungünstigen Lebensbedingungen und auf das Beibehalten des gewohnten Rhythmus zurückführt. Leider gibt BREYER nichts über die Herkunft der von ihm untersuchten *L. muralis* an, so daß man sich kein genaueres Bild über die die Häutung unterdrückenden Ursachen machen kann. Denn bei der in der Südschweiz lebenden *L. muralis* konnte ich auch während der Wintermonate im Freien sich häutende Individuen beobachten (siehe I. Teil dieser Arbeit).

Die Schilddrüse der während des Winters im warmen Raum gehaltenen Eidechsen zeigt folgendes Verhalten: Bei den am 18. XI. 1933 abgetöteten drei Tieren, die sich also rund 45 Tage in der Wärme befunden hatten, ist sie stark durchblutet. Sie setzt sich aus mittelgroßen und großen Follikeln zusammen, die gestautes Kolloid enthalten, in

dessen Rande kleine chromophobe Vakuolen liegen (Abb. 2). Das Follikelepithel ist durchschnittlich 3—5 μ hoch und besteht aus schwach zylinderförmigen, hauptsächlich aber aus kubischen bis leicht pflasterartigen Zellen, zwischen denen die Grenzen meist deutlich als helle, körnchenarme oder dunkle, körnchenreiche Streifen hervortreten. Ihre Kerne sind länglichoval bis rund, von ziemlich regelmäßiger Gestalt und nur selten leicht eingedellt. Sie enthalten in einem feinen Liningerüst gewöhnlich einen großen, homogenen Nucleolus. Die Zellen sind zum größten Teil mit Prosekretkörnern gefüllt, die bei ungleichmäßiger Verteilung im apikalen Abschnitt dichter als im basalen liegen. Doch findet weder eine Verflüssigung derselben unter Bildung von intrazellulären Kolloidtropfen noch eine Ausscheidung von Kolloid

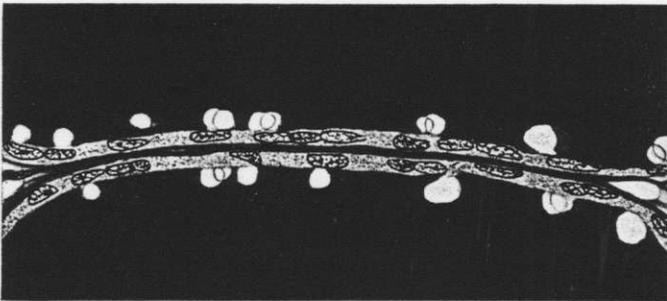


Abb. 3. Ausschnitt aus den mittleren Follikeln der Schilddrüse eines vom 3. X. 1933 bis 20. I. 1934 im Warmhaus gehaltenen ♀ von *L. agilis* (7,1/14,8 cm). Susa, Azan. Vergr. 810 fach.

in das Follikellumen statt. Nur bei einem Tier sind im linken Zipfel der Schilddrüse mehrere Follikel vorhanden, deren Lumen mit dünnflüssigem, frisch ausgeschiedenem Kolloid gefüllt sind, das zahlreiche chromophobe Randvakuolen enthält. Doch ist in diesen Follikeln das Epithel nicht höher als in denjenigen mit gestautem Kolloid, und es sind in ihm ebenso wie in dem der anderen Follikel keine Mitosen vorhanden.

Im großen und ganzen ist also die Schilddrüse dieser Wärmetierte noch derjenigen der in normaler Winterstarre befindlichen Eidechsen sehr ähnlich. Die Epithelhöhe ist bei den Versuchs- und Kontrolltieren dieselbe. Nur ist bei ersteren die Schilddrüse etwas stärker durchblutet und macht infolge des Auftretens zahlreicher kleiner Randvakuolen einen aktiveren Eindruck.

Von drei weiteren Eidechsen, die unter denselben Bedingungen gehalten, aber erst am 20. I. 1934 abgetötet wurden, zeigen zwei insofern ein übereinstimmendes Verhalten der Schilddrüse, als bei ihnen

eine schwache Aktivierung derselben festzustellen ist. Die großen Follikel (Abb. 3) besitzen zwar nur ein sehr niedriges, durchschnittlich $2,5-4\ \mu$ hohes Epithel, das stellenweise sogar fast endothelartig aussieht. Zwischen den langgestreckten, pflasterartigen Zellen sind keine Grenzen zu erkennen, und die länglichovalen Kerne, in denen die chromatische Substanz teils diffus, teils in größeren Brocken verteilt ist, sind von einem Plasma umgeben, in dem nur wenige, ziemlich gleichmäßig verteilte Prosekretkörner liegen. Doch ist das Follikellumen mit mehr dünnflüssigem, mit Azan sich blau färbendem Kolloid gefüllt, welches zahlreiche größere Randvakuolen aufweist. Zähflüssiges, gestautes Kolloid, wie es für die Schilddrüse der in Winterstarre befindlichen Tiere charakteristisch ist, ist nur in den randlichen Follikeln vorhanden.

Bei dem dritten, an demselben Tage konservierten Tier ist die Schilddrüse dagegen bereits sehr stark aktiviert. Sie enthält hauptsächlich Follikel mit dünnflüssigem, frisch ausgeschiedenem Kolloid, und nur am Rande sind noch sehr wenige mit gestautem Kolloid vorhanden. Das ganze Organ ist mäßig durchblutet, weist aber zahlreiche Granulocyten besonders an solchen Stellen auf, an denen eine Lymphocytinfiltration stattgefunden hat. Das Follikelepithel ist sehr aktiv und durchschnittlich $5-9\ \mu$ hoch. Am Rande, besonders in den gestauten Kolloid enthaltenden Follikeln, besitzt es dagegen nur eine Höhe von $3-4\ \mu$. An einigen, hauptsächlich in der Mitte liegenden Follikeln ist ferner eine geringe Epitheldesquamation zu erkennen, die mit einer Einwanderung von Lymphocytin in das Follikelepithel verbunden ist. Doch geht diese Desquamation nie so weit, daß es zu einer völligen Auflösung der von ihr betroffenen Follikel kommt. Vielmehr degenerieren sowohl die in das Follikellumen ausgestoßenen Epithelzellen als auch die eingewanderten Lymphocytin und werden schließlich im Kolloid aufgelöst.

Bei weiterem Verbleiben der Eidechsen in der Wärme wird die Aktivierung der Schilddrüse immer stärker und erreicht, ohne daß sich an ihnen körperliche Schädigungen bemerkbar machen, ihren Höhepunkt bei Tieren, die zwischen dem 10. II. und 17. II. 1934 konserviert wurden. Bei ihnen ist die Schilddrüse stark durchblutet und enthält an einzelnen Stellen zahlreiche Granulocyten. Die meisten Follikel sind mit frisch ausgeschiedenem, dünnflüssigem, große Randvakuolen aufweisendem Kolloid gefüllt (Abb. 4). Zwischen ihnen liegen unregelmäßig verteilt noch einzelne Follikel mit dickflüssigem, mit Azan sich rot färbendem Kolloid, in welchem keine Randvakuolen festzustellen sind. Das Epithel der dünn-

flüssiges Kolloid enthaltenden Follikel ist durchschnittlich 9—13 μ hoch, das derjenigen mit gestautem Kolloid gewöhnlich nur 6—10 μ . Doch kann es bei letzteren, besonders an gefalteten oder ausgebuchteten Stellen, sogar bis 16 μ hoch sein. Es besitzt also durchschnittlich die Höhe, wie sie normalerweise nur bei den Anfang Juni gefangenen Tieren vorhanden ist (vgl. Abb. 17 im I. Teil dieser Arbeit). Die Epithelzellen, zwischen denen die Grenzen stets als dunkle, körnchenreiche Strecken hervortreten, sind hoch zylinderförmig und an der Basis gewöhnlich breiter als am apikalen Rande. Die mehr runden bis schwach

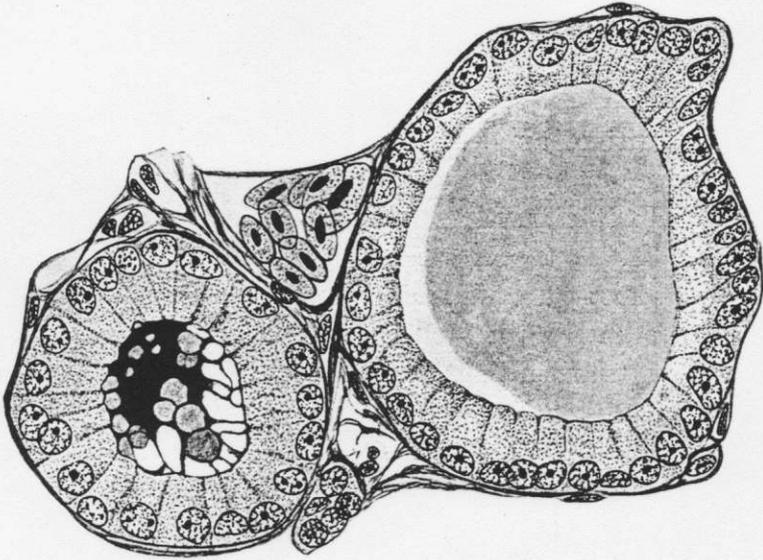


Abb. 4. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines vom 3. X. 1933 bis 17. II. 1934 im Warmhaus gehaltenen ♀ von *L. agilis* (5,4/12,5 cm). Susa, Azan. Vergr. 810 fach.

ovalen Kerne liegen stets im basalen Abschnitt und enthalten gewöhnlich einen großen, homogenen Nucleolus. Nur in einzelnen Kernen ist die chromatische Substanz in gröberen Brocken oder auch mehr diffus verstreut. Die Prosekretkörner verteilen sich entweder ziemlich gleichmäßig über die ganze Zelle oder sind dicht um den Kern angehäuft und können sogar einen schmalen, sich stark rot färbenden Saum am apikalen Zellende bilden. Vakuolenartige Bildungen (chromophobe Vakuolen UHLENHUTHS) oder Kolloidtropfen sind in den Zellen nicht vorhanden. Auch findet keine mitotische Teilung der Epithelzellen statt.

Wenige Tage später machten sich bei den Versuchstieren schwere körperliche Schädigungen bemerkbar, die weder durch geeignete Fütterung noch durch Bestrahlen mit der Höhensonne behoben werden konnten. Die Eidechsen wurden sehr träge, nahmen nur wenig Nahrung

auf und magerten erheblich ab. Es trat ferner eine starke Keratosis auf, die zu einer Trübung der Cornea und sogar zur vollständigen Erblindung führte, wobei die Lidränder verklebten. Die Haut verlor ihren

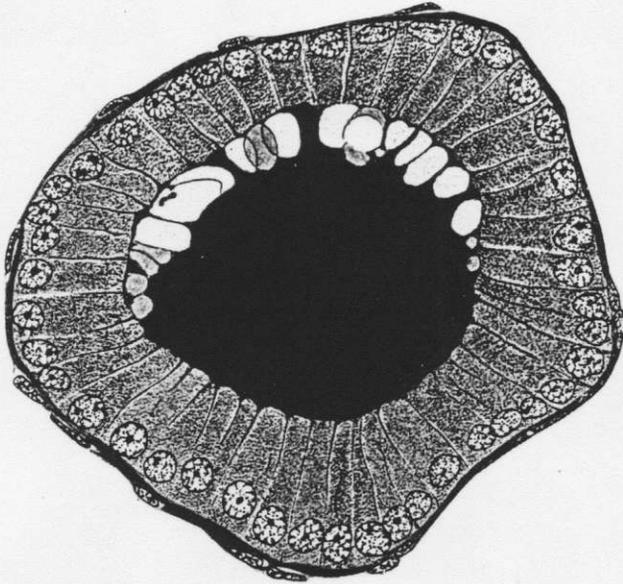


Abb. 5a. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines vom 3. X. 1933 bis 8. III. 1934 im Warmhaus gehaltenen ♀ von *L. agilis* (6,9 cm). Susa, Azan. Vergr. 810fach.

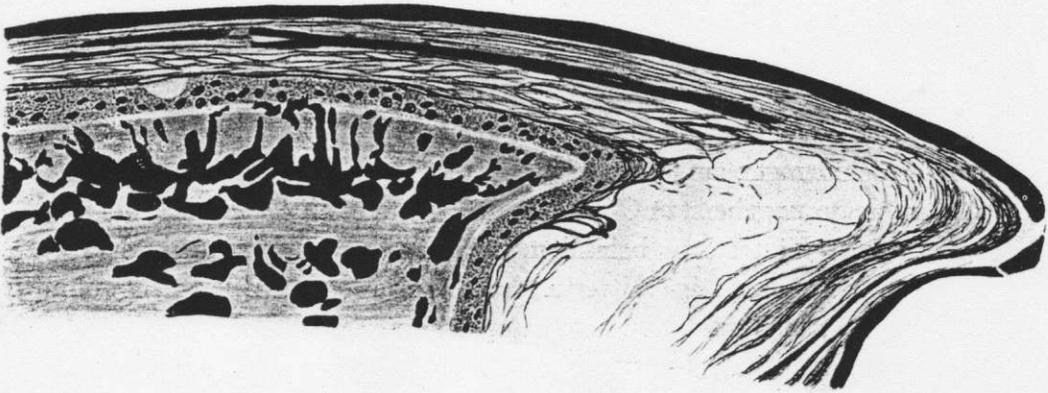


Abb. 5b. Längsschnitt durch die Rückenhaut desselben Tieres wie in Abb. 5a. Susa, Eisenhämatoxylin-VAN GIESON. Vergr. 30fach.

Glanz; die Hornschichten wurden trocken und sahen außerordentlich stark verdickt aus. Deshalb wurden die noch vorhandenen drei Versuchstiere am 8. III. 1934 konserviert und somit die Versuche abgebrochen.

Die Schilddrüse dieser Tiere befindet sich in einem Zustande, den man, im Vergleich zu ihrem normalen Verhalten, wohl als Hyperaktivität

bezeichnen kann. Sämtliche Follikel (Abb. 5a) enthalten dünnflüssiges Kolloid, in welchem am ganzen Rande oder nur an einzelnen Stellen große chromophobe Vakuolen vorhanden sind. Das Follikelepithel ist 12—21 μ hoch, also bedeutend höher, als es je normalerweise im Verlauf des Jahres wird. Die Epithelzellen, deren Grenzen immer deutlich hervortreten, sind mit Prosekretkörnern gefüllt, die mitunter am apikalen Ende einen breiteren Saum bilden. Die Kerne liegen stets an der Basis der Zellen. Bei diesen Tieren ist ferner der beträchtliche Umfang der Verhornung der Epidermis bemerkenswert, was besonders gut an Schnitten durch die Rumpfhaut zu erkennen ist (Abb. 5b). Sie ist dadurch zustande gekommen, daß der Verhornungsprozeß der Epidermis weiter schreitet, während eine Häutung nicht mehr stattfindet. Ferner tritt keine Differenzierung in lockere und feste Hornschichten ein. Vielmehr werden gleichmäßig dünne Hornlamellen gebildet, die sich teilweise voneinander abheben, so daß ein lockeres Maschenwerk entsteht. Diese Erscheinung zeigt ebenfalls sehr deutlich, daß zwischen dem Funktionszustand der Schilddrüse und der Differenzierung der Epidermis, besonders der Bildung der Hornschichten, enge Beziehungen bestehen, worauf ausführlicher erst bei der Besprechung der Exstirpationsversuche eingegangen werden soll.

B. Über den Einfluß plötzlicher Temperaturerhöhung auf die Schilddrüse von Zauneidechsen, die sich im Zustande der Kältestarre befinden.

Diese Versuche konnten nicht systematisch durchgeführt werden sondern sind mehr zufälliger Art. Es war nämlich auffallend, daß von den in einem ungeheizten Glashauss untergebrachten Eidechsen, die sich in normaler Kältestarre befanden, bei plötzlich einsetzendem, hauptsächlich durch föhnartige Witterung hervorgerufenem Tauwetter, gewöhnlich einige aus ihren Verstecken hervorkamen und sich auf dem die Erde bedeckenden Moos oder Rasen aufhielten. Diese Tiere waren sehr träge, lagen gewöhnlich schwach zusammengekrümmt, mitunter aber auch ausgestreckt da und hatten die Augen geschlossen. Bei Berührung wurden sie lebhaft. Sie öffneten die Augen und unternahmen planlose Fluchtversuche. Nach kurzer Zeit wurden sie wieder ruhig und nahmen wieder die eingangs beschriebene Haltung an. Für die Beurteilung dieser Versuche ist also wesentlich, daß immer nur einige wenige von den in demselben Behälter untergebrachten Eidechsen dieses Verhalten zeigten, während der größte Teil der Tiere in einer normalen Kältestarre in seinem Versteck verblieb.

Bezüglich der am 19. I. 1934 abgetöteten drei Tiere, die sich in diesem halbawachen Zustande befanden, ist bemerkenswert, daß die Temperatur im Glashaush vom 10. I. bis 17. I. 1934 zwischen 1° und 5° C schwankte und vom 16.—18. I. zwischen 3° und 9° C. Am 18. I. betrug das Maximum 14° C, und am 19. I., als die Tiere konserviert wurden, war sie nicht unter 8° C gesunken. Zwei dieser Tiere zeigen eine weitgehende histologische Übereinstimmung der Schilddrüse. Sie ist stark aktiviert, aber nur mäßig durchblutet. Das Follikel­epithel (Abb. 6) ist $4-7\ \mu$ hoch, bei den Kontrolltieren dagegen durchschnittlich nur $2,5$ bis $4\ \mu$. Die kubischen bis zylinderförmigen Epithelzellen, deren Grenzen

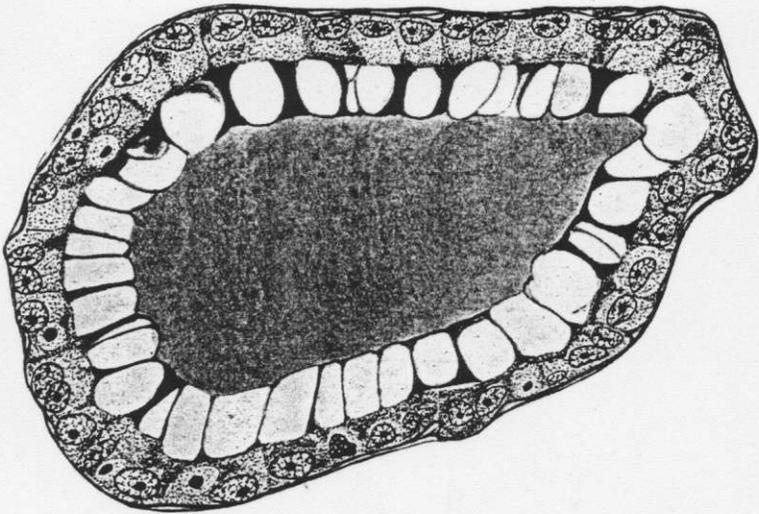


Abb. 6. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♀ von *L. agilis* (8,7/19,7 cm), das am 19. I. 1934 bei plötzlich einsetzender Erwärmung aus seinem Winterversteck hervorgekommen war. Susa, Azan. Vergr. 810fach.

gewöhnlich deutlich hervortreten, enthalten meistens einen breiten apikalen Saum von Prosekretkörnern, die mitunter die ganze Zelle ausfüllen können. Ferner sind öfters in einer Zelle ein oder zwei größere, mit Azan sich blau färbende Kolloidtropfen vorhanden. Die Kerne sind rund bis länglichoval, häufig von unregelmäßiger Form und enthalten einen größeren, homogenen Nucleolus. Sehr vereinzelt treten auch pyknotische Kerne auf. Doch findet zu dieser Zeit weder ein Ausstoßen derselben noch ein solches normaler Zellen in das Follikellumen statt. Das homogene, dickflüssige Kolloid ist von zahlreichen großen Randvakuolen umgeben, um die dünnflüssiges, frisch ausgeschiedenes liegt. Am Rande der Schilddrüse, besonders in den seitlichen Zipfeln, sind noch Follikel mit normal gestautem Kolloid vorhanden, das nur an einzelnen Stellen wenige kleine Randvakuolen enthält.

Bei dem dritten unter denselben Bedingungen gehaltenen und an demselben Tage abgetöteten Tier haben sich die Schilddrüsenfollikel in ganz anderer Weise verändert (Abb. 7). Sie enthalten ebenfalls dickflüssiges Kolloid, in dem aber nur sehr wenige kleine Randvakuolen zu erkennen sind, was darauf hinweist, daß eine erhöhte Kolloidbildung und Abgabe nicht stattgefunden hat. Das Epithel ist durchschnittlich 6 bis $11\ \mu$, an einzelnen Stellen jedoch nur $3\text{--}4\ \mu$ hoch. Die Zellen sind gewöhnlich mit Prosekretkörnern gefüllt. Mitunter können diese Körnchen auch nur ein grobmaschiges, unregelmäßiges Netzwerk bilden, so daß das Plasma solcher Zellen im gefärbten Zustande einen wesentlich helleren

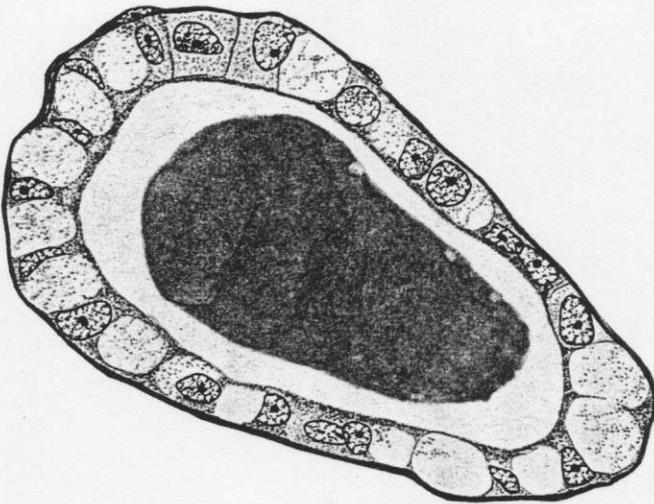


Abb. 7. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♀ von *L. agilis* (7,3 cm), das am 19. I. 1934 bei plötzlich einsetzender Erwärmung aus seinem Winterversteck hervorgekommen war. Susa, Azan. Vergr. 810 fach.

Eindruck als das der anderen macht. Auffallend und charakteristisch für das Epithel dieser Schilddrüse sind die großen, vakuolenartigen Bildungen, die in fast jeder Zelle vorhanden sind, und die wahrscheinlich mit einer eiweißartigen Flüssigkeit gefüllt waren, worauf das in ihnen enthaltene feine Gerinnsel hinweist. Ob diese Vakuolen außerdem noch lipoidartige Einschlüsse enthalten haben, läßt sich wegen Fehlen von geeignet konserviertem Material nicht nachweisen. Eine solche Vakuole nimmt gewöhnlich den größten Teil der Zelle ein, so daß nur an der Peripherie derselben ein Plasmasaum von wechselnder Stärke vorhanden ist, der besonders an der Zellbasis sehr schmal ist. In diesen pfeilerartigen Plasmawänden liegen die unregelmäßig länglichovalen, meistens aber stark abgeplatteten Kerne, deren Hauptachse gewöhnlich senkrecht zur Zellbasis steht. In Zellen dagegen, die keine derartigen

Vakuolen enthalten, sind sie bläschenförmig. Solche Zellen sind auch meistens durch deutlich erkennbare Grenzen voneinander getrennt, während sie in den vakuolisierten nicht zu erkennen sind.

Ein ähnliches Aussehen weist auch die Schilddrüse zweier anderer Tiere auf, die sich in demselben Glashaus in Winterstarre befanden, die ebenfalls bei einem plötzlich erfolgenden Witterungsumschlag am 25. II. 1934 aus ihrem Winterversteck hervorgekommen waren und dasselbe Verhalten wie die vorher angeführten Tiere zeigten. In diesem Falle hatte die Temperatur in der Zeit vom 17.—22. II. 1934 nur zwischen 1° und 8° C, in der Zeit vom 23.—25. II. dagegen zwischen 1° und 21° C geschwankt.

C. Über die Wirkung von niedriger Temperatur auf die Sommerschilddrüse.

Um über den Einfluß von niedriger Temperatur auf die Schilddrüse von Sommertieren Aufschluß zu erhalten, wurden am 6. V. 1934 6 ♂♂ von *L. agilis* in einer Glasschale in einen Kühlschrank gesetzt, dessen Temperatur während der Versuchsdauer zwischen 6° und 7° C schwankte. Als Kontrollen dienten 4 ♂♂ derselben Art, die in einem Terrarium untergebracht waren, das in einem Glashause stand, dessen Dachfenster und Seitentüren im Sommer stets geöffnet waren. Da die im Kühlschrank aufgehobenen Tiere sich im Dunkeln befanden, wurde das Terrarium, in welchem die Kontrolltiere untergebracht waren, ebenfalls lichtdicht abgeschlossen. Nur beim Füttern und Wechseln des Wassers fiel sowohl bei den Versuchs- als auch bei den Kontrolltieren Licht in das betreffende Terrarium.

Als die Versuchstiere in den Kühlschrank gesetzt wurden — an diesem Tage betrug die Temperatur in den im Freien befindlichen Terrarien, aus welchen die Tiere herausgenommen wurden, 18° C — wurden sie sehr unruhig. Sie versuchten zunächst immer wieder, an der Wand ihres neuen Behälters emporzuklettern. Aber bereits im Laufe weniger Stunden beruhigten sie sich und fielen in einen leichten Starrezustand. Während der ganzen Versuchsdauer lagen sie dann leicht zusammengekrümmt da, aber nicht in einer so eingerollten Stellung, wie sie für die sich in normaler Kältestarre befindenden Tiere charakteristisch ist, und hatten zum Teil die Augenlider geschlossen. Dieses Verhalten änderte sich auch nicht, wenn in den Behälter für kurze Zeit Licht fiel. Im Gegensatz zu den Kontrolltieren, die ebenfalls nicht so lebhaft wie die dem Tageslicht ausgesetzten Tiere waren, nahmen sie keine Nahrung und auch kein Wasser auf. Ebenso erfolgte während der Versuchsdauer keine Entleerung des Darmes und der Nieren.

Die Versuche konnten leider nur bis zum 21. V. 1934 durchgeführt werden, an welchem Tage die Tiere mit Chloroform im Kühlschrank

abgetötet wurden. Sie haben also nur 2 Wochen gedauert, was für die Beurteilung der Ergebnisse von Bedeutung ist.

Alle Versuchstiere zeigen ein weitgehend übereinstimmendes histologisches Verhalten der Schilddrüse, das in einer leichten Herabsetzung ihrer Funktion zum Ausdruck kommt. Das Epithel der mittleren Follikel ist 6—7 μ hoch, während das der am Rande liegenden durchschnittlich nur 3—6 μ , mitunter auch 4—6 μ hoch ist. Bei zwei Versuchstieren besitzt es sogar nur eine Höhe von 5—6 μ bzw. 3—5 μ , bei den Kontrolltieren dagegen eine solche von 8—10 μ bzw. 7—9 μ . Es finden in ihm, im Gegensatz zu dem der Kontrolltiere, keine Zellteilungen statt, und die Neubildung und Abgabe des Kolloids erfolgt in geringerem Umfange. Zwar ist ein großer Teil der mittleren Follikel, ähnlich wie bei den Kontrollen, mit frisch ausgeschiedenem, dünnflüssigem Kolloid gefüllt, das große Randvakuolen aufweist. Aber in den meisten am Rande liegenden Follikeln ist das Kolloid bereits zähflüssiger, färbt sich mit Azan schwach rot und enthält nur wenige kleine Randvakuolen. Bei den beiden Tieren mit besonders niedrigem Epithel ist die Kolloidbildung und Abgabe sogar schon zum größten Teil eingestellt. Das Kolloid fast sämtlicher Follikel ist bei ihnen dickflüssig, färbt sich meistens schwach rot, und es sind in ihm nur wenige Randvakuolen vorhanden, die auf weiten Strecken ganz fehlen können.

D. Über den Einfluß der Kälte auf die Schilddrüse von *Lacerta serpa* Raf.

Diese Versuche gingen davon aus, daß es möglich gewesen ist, die aus Bozen stammende *Lacerta muralis* in Tübingen anzusiedeln, wobei die Tiere den Winter im Zustande einer mehrere Monate dauernden Kältestarre verbringen müssen, während sie in ihrer Heimat nur für kurze Zeit, mitunter wohl auch überhaupt nicht, in eine solche fallen. Es fragt sich nun, ob es möglich ist, eine ausgesprochen südeuropäische Art, die wohl keine feste und längere Zeit dauernde Winterruhe hält, den Winter über durch die normale Außentemperatur in eine Kältestarre zu versetzen, und ob solche Tiere diese überstehen, ohne daß eine wesentliche Störung des Organismus eintritt. Dabei sollten auch die Veränderungen in der Schilddrüse untersucht werden, welche durch die Einwirkung der Kälte bedingt sind.

Für diese Untersuchungen wurde die aus Zara an der dalmatischen Küste stammende *L. serpa* benutzt. Nach WERNER (1913) kommt diese Art auf dem größten Teil des italienischen Festlandes, auf Sizilien, in Istrien, auf dem dalmatischen Festlande und auf einigen dalmatischen

Inseln vor, ist also ein ausgesprochener Bewohner des mediterranen Gebietes. Ob sie in ihrer Heimat im Winter in eine tiefe Kältestarre fällt, konnte nicht festgestellt werden, ist aber nach meinen an der in der Südschweiz lebenden Mauereidechse gemachten Beobachtungen wenig wahrscheinlich.

Die aus Zara stammenden ♂♂ dieser Art, die frisch gefangen waren und sich in gutem Zustande befanden, wurden nach ihrer Ankunft am 29. IX. 1933 sogleich in einem großen Terrarium untergebracht, das in einem Warmhaus aufgestellt war, dessen Temperatur bis zum Frühling 1934, wo die Versuche abgebrochen wurden, zwischen 23° und 31° C, gewöhnlich aber nur zwischen 24° und 29° C schwankte. Die Tiere gingen sofort ans Futter, gewöhnten sich schnell ein und haben sich während der ganzen Versuchszeit, während der sie zeitweilig mit einer Höhensonne bestrahlt wurden, zum größten Teil gut gehalten und sich auch normal gehäutet.

Am 3. X. 1933 wurden zehn dieser Tiere in einem Sand, Steine und Moos enthaltenden Terrarium in ein ungeheiztes Glashaus gesetzt, was sie ohne erkennbare Schädigungen ertrugen. Bereits im Verlaufe einer Woche wurden unter diesen neuen Bedingungen ihre Bewegungen langsamer. Sie hielten sich meistens leicht zusammengerollt unter dem schwach angefeuchteten Moos auf und kamen nur bei warmem Wetter, besonders bei Sonnenschein, aus ihren Verstecken hervor. Sie nahmen zunächst in geringem Umfange Nahrung auf, stellten aber bei Beginn der kalten Witterung die Nahrungsaufnahme völlig ein. Schließlich fielen sie in eine Kältestarre, die sich im großen und ganzen von derjenigen von *L. agilis* nicht unterschied. Nur bei Tauwetter kamen sie unter dem Moos hervor und lagen sehr träge da, verkrochen sich aber sofort wieder bei Eintritt einer neuen Kälteperiode. Im Frühjahr gaben sie zu derselben Zeit wie die in demselben Raume untergebrachten Zauneidechsen die Winterruhe auf, häuteten sich und zeigten ein normales Verhalten. Irgendwelche durch die Kältestarre bedingte Schädigungen waren an ihnen nicht festzustellen.

Bevor das Verhalten der Schilddrüse während der Kältestarre beschrieben wird, soll auf die Schilddrüse der in der Wärme gehaltenen Tiere eingegangen werden. Denn es ist erst im Vergleich mit diesen möglich, die Veränderungen zu erkennen, welche möglicherweise während der Kältestarre aufgetreten sind, und die als Folge der Einwirkung der niedrigen Temperatur angesehen werden müssen.

Die Schilddrüse der im Warmhaus untergebrachten Eidechsen ist normal durchblutet und setzt sich aus großen Follikeln zusammen,

zwischen denen beträchtliche Fettmengen, aber keine Anhäufungen von Lymphocyten liegen. Bei den meisten Tieren besitzen die Follikel sowohl zu Beginn als auch am Ende der Versuchszeit ein niedriges, 3–5 μ hohes Epithel, zwischen dessen pflasterartigen Zellen die Grenzen nur zum Teil als aus dicht nebeneinander liegenden Körnchen bestehenden Streifen hervortreten (Abb. 8). Die länglich-ovalen, mitunter mehr rundlichen Kerne besitzen einen größeren Nucleolus, oder ihre gesamte chromatische Substanz ist ziemlich unregelmäßig verteilt. Das Plasma enthält nur wenige, ziemlich gleichmäßig verstreute Prosekretkörner. Ferner ist in zahlreichen Zellen in einem vakuolenartigen

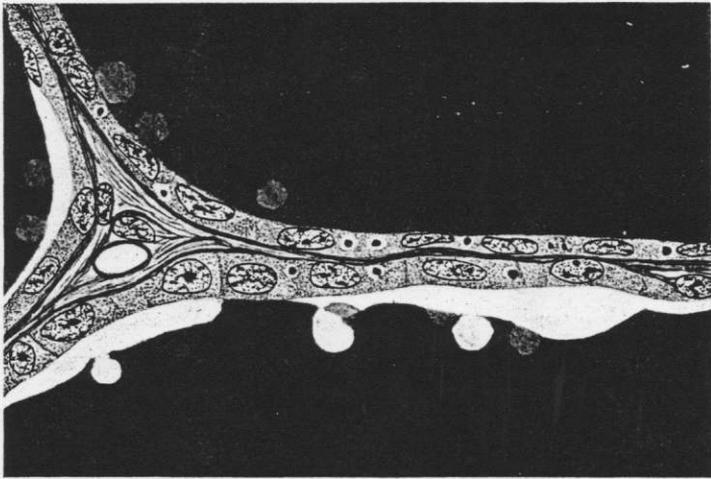


Abb. 8. Ausschnitt aus den mittleren Follikeln der Schilddrüse eines ♂ von *L. serpa* (7,4/21,5 cm), das während des Winters in einem geheizten Glashaus untergebracht war. 17. II. 1934. Susa, Azan. Vergr. 810fach.

Gebilde ein kleiner Kolloidtropfen vorhanden, der sich mit Azan rot oder blau färbt, je nach seiner Konsistenz, die dem im Follikellumen enthaltenen Kolloid entspricht. Dieses ist gewöhnlich dickflüssig und weist nur wenige, kleine Randvakuolen auf. Nur in der in Abb. 8 wiedergegebenen Schilddrüse ist es dünnflüssig mit großen Randvakuolen. Trotzdem ist auch in diesen Follikeln das Epithel nicht höher als in denjenigen, deren Lumen gestautes Kolloid enthält. Vereinzelt sind noch im Kolloid ausgestoßene Epithelzellen vorhanden, die sich in Degeneration befinden; Lymphocyten konnten dagegen in ihm nicht einwandfrei festgestellt werden.

Diese Befunde an der Schilddrüse der während des Winters in der Wärme gehaltenen *L. serpa* stimmen also mit denjenigen der während der Wintermonate in Lugano gefangenen *L. muralis* überein (vgl. I. Teil

dieser Arbeit), so daß wohl angenommen werden kann, daß in ihr im Vergleich zu der der freilebenden *L. serpa* keine wesentlichen Veränderungen eingetreten sind. Wesentlich ist noch, daß in der Schilddrüse dieser beiden Arten während der Wintermonate keine mitotische Teilung der Follikel­epithelzellen erfolgt.

Dagegen ist bei einem Tier, dessen Häutung gestört war und das einen kranken Eindruck machte, die Schilddrüse weitgehend verändert. Dieses Tier besitzt eine auffallend stark aktive Thyreoidea, deren Follikel hauptsächlich dünnflüssiges Kolloid mit großen Randvakuolen ent-

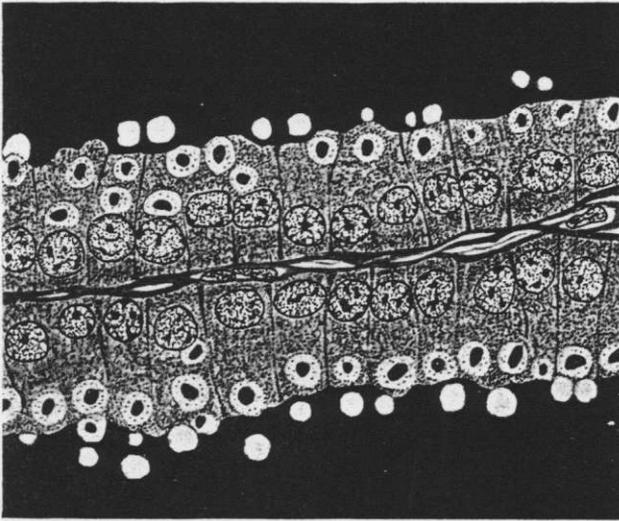


Abb. 9. Ausschnitt aus den mittleren Follikeln der Schilddrüse eines ♂ von *L. serpa* (7,8/24,3 cm), das während des Winters in einem geheizten Glashaus untergebracht war. 17. III. 1934.
Susa, Azan. Vergr. 810 fach.

halten (Abb. 9). Nur am Rande sind noch solche mit gestautem Kolloid vorhanden, in welchen aber die großen chromophoben Vakuolen auf die bereits begonnene Fortschaffung des Kolloids hinweisen. Das Epithel ist in den mittleren Follikeln 14–16 μ , in den randlichen dagegen gewöhnlich nur 6–8 μ hoch und besteht aus hohen, zylinderförmigen Zellen, deren Grenzen immer deutlich hervortreten. Die mehr rundlichen, mitunter schwach eingedellten Kerne liegen im basalen Teil und enthalten einen, oft auch zwei Nucleolen, deren Substanz aber auch diffus verstreut sein kann. Im Plasma dieser hohen Epithelzellen sind gewöhnlich ein oder mehrere in einer großen Vakuole liegende und sich blau färbende Kolloidtropfen vorhanden, die gewöhnlich am apikalen Rande, mitunter auch mehr nach der Mitte zu liegen, die aber niemals im basalen Teil, zwischen dem Kern und der Follikel-

wandung, vorhanden sind. Von einzelnen Zellen werden sie in das Follikellumen ausgestoßen, in welchem sie mit dem dünnflüssigen Kolloid zusammenfließen. Diese intrazellulären Kolloidtropfen fehlen meistens in dem niedrigeren Epithel der gestauten Kolloid besitzenden, randlichen Follikel.

Die Schilddrüse ist also, wenn man von dem Auftreten der intrazellulären Kolloidtropfen absieht, derjenigen von solchen Zauneidechsen sehr ähnlich, bei denen durch längeren Aufenthalt in hoher Temperatur eine Störung des Stoffwechsels eingetreten war, welche auch in einer starken Keratosis zum Ausdruck kommt, die in ähnlicher Weise bei dieser *L. serpa* vorhanden ist.

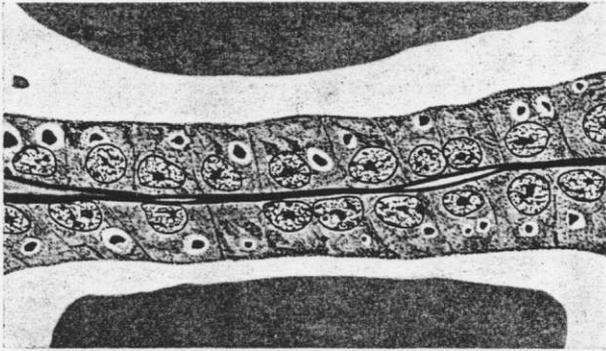


Abb. 10. Ausschnitt aus den mittleren Follikeln der Schilddrüse eines ♂ von *L. serpa* (7,4/14,7 cm), das während des Winters in einem ungeheizten Glashaus untergebracht war. 19. III. 1934. Susa, Azan. Vergr. 810fach.

Das Aussehen der Schilddrüse der in eine Winterstarre versetzten Tiere stimmt weitgehend mit derjenigen der Wärmertiere überein. Die pflasterartigen Epithelzellen sind ebenfalls $3-5 \mu$ hoch und enthalten einzelne, gewöhnlich aber keine intrazellulären Kolloidtropfen. Mitunter können in ihnen große Vakuolen auftreten, was besonders dann der Fall ist, wenn die Tiere bei einem plötzlich einsetzenden Witterungsumschlag für kurze Zeit aus ihren Verstecken hervorkommen. In den Follikeln ist gewöhnlich zähflüssiges Stauungskolloid mit wenigen kleinen Randvakuolen vorhanden. Nur bei einer längere Zeit anhaltenden Temperaturerhöhung, besonders zu Beginn des Frühlings, wird dieses stellenweise, hauptsächlich in den seitlichen Zipfeln, durch frisch ausgeschiedenes, dünnflüssiges mit großen Randvakuolen ersetzt. Doch erfolgt dabei keine wesentliche Erhöhung der Epithelzellen der betreffenden Follikel.

Gegen das Frühjahr zu, wenn die Tiere endgültig aus der Winterstarre erwachen, wird das Epithel höher. So ist es bei zwei am 19. III.

1934 konservierten Tieren, die seit 1 Woche — die Temperatur schwankte während dieser Zeit zwischen 4° und 20° C — aus ihren Verstecken hervorkamen und mit offenen Augen, aber noch sehr träge, auf dem Moos lagen, 6—8 μ hoch (Abb. 10). Die Zellen sind kubisch bis schwach zylinderförmig. Die runden bis schwach ovalen Kerne, die neben größeren Chromatinbrocken gewöhnlich einen größeren homogenen Nucleolus enthalten, liegen im basalen Teil der Zellen, welche zahlreiche Prosekretkörner aufweisen, die um den Kern, besonders aber am apikalen Zellrande, eine dichte Zone bilden. In den Zellen sind ferner gewöhnlich ein oder mehrere Kolloidtropfen vorhanden, die sich entweder wie das in dem Follikellumen befindliche Stauungskolloid mit Azan rot färben oder mitunter auch einen blauen Farbton annehmen können.

Hieraus geht also hervor, daß durch die niedrige Temperatur, durch welche die Tiere in eine Kältestarre versetzt werden, die Schilddrüse im Vergleich zu derjenigen der Wärmetierte nur sehr wenig verändert wird. Bereits bei den in der Wärme gehaltenen Tieren erfolgt eine Erniedrigung des Epithels und eine Herabsetzung seiner sekretorischen Tätigkeit auf ein Minimum, so daß auch durch die Kälte eine weitere Verminderung der Funktion der Schilddrüse nicht mehr erfolgen kann, was weitgehend mit den an der Schilddrüse von *L. muralis* beschriebenen Befunden übereinstimmt. Bei den Kältetieren tritt dann mit Beginn des Frühjahrs, im März, ähnlich wie bei der in Tübingen lebenden *L. muralis*, eine leichte Erhöhung der sekretorischen Tätigkeit der Schilddrüse ein, was zunächst nur in dem Höherwerden der Follikelepithelzellen, dagegen nicht in einer Verflüssigung des Kolloids zum Ausdruck kommt.

E. Zusammenfassung der Ergebnisse über den Einfluß der Temperatur auf die Eidechsen-Schilddrüse¹.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Untersuchungen über die Einwirkung von verschiedenen Temperaturen auf die Schilddrüse geschlechtsreifer Eidechsen, so ergibt sich zusammenfassend, daß eine

¹ Wenn auch bei diesen Versuchen der Einfluß weiterer klimatischer Faktoren (Feuchtigkeit, Lichtintensität usw.) nicht ausgeschaltet werden konnte, so ist doch bei ihnen die Bedeutung des Temperatureinflusses als so wesentlich anzusehen, daß die anderen Faktoren bei dieser Betrachtung vernachlässigt werden können. Damit soll aber nicht gesagt sein, daß ihnen keine oder nur eine untergeordnete Rolle für das Leben bzw. für den Gesamtstoffwechsel zukommt. Denn es ist ja ohne weiteres klar, daß z. B. ein heißer trockener Sommer oder ein kalter trockener Winter eine ganz andere Bedeutung für den Organismus besitzt als ein heißer feuchter Sommer oder ein kalter feuchter Winter.

Temperaturerhöhung die Schilddrüse aktiviert, eine Erniedrigung ihre Funktion herabsetzt. Die dabei erzielten Ergebnisse sind abhängig von der Versuchsdauer und, was für das Verständnis der Funktion der Schilddrüse besonders wichtig ist, von der Jahreszeit, in welcher diese Versuche ausgeführt werden.

Bringt man Tiere, die sich erst kurze Zeit in leichter Kältestarre befinden, in einem Warmhaus unter, dessen Temperatur gewöhnlich zwischen 24° und 29° C schwankt, so beginnt eine schwache Aktivierung der Schilddrüse meist erst nach einer Versuchsdauer von rund 45 Tagen und erreicht nach ungefähr 100—110 Tagen ihren normalen Höhepunkt. Von dieser Zeit ab machen sich schwere Schädigungen der Versuchstiere bemerkbar, die in einer starken Abmagerung infolge Verweigerung der Nahrungsaufnahme, in dem Einstellen der Häutungen und besonders in einer Hyperkeratosis zum Ausdruck kommen. Die Schilddrüse befindet sich im Zustande einer Hyperaktivität, wobei das Epithel der meisten Follikel 12—21 μ hoch werden kann.

Auch eine plötzlich einsetzende Temperaturerhöhung um 5—10° C kann bei Eidechsen während der Kältestarre eine Aktivierung der Schilddrüse hervorrufen, die sich gewöhnlich in einer Erhöhung des Follikelepithels und in einer verstärkten Kolloidabgabe an den Körper äußert. Doch kann es dabei auch zur Bildung von großen, eine eiweißartige Flüssigkeit enthaltenden Vakuolen in den Follikelepithelzellen kommen, ohne daß eine erhöhte Kolloidbildung und Abgabe erfolgt. Diese Vakuolen haben wahrscheinlich nichts mit normalen Sekretionsprozessen zu tun, sondern deuten mehr auf eine Störung der Sekretion oder auf eine Schädigung der Zellen hin, wie sie auch UHLENHUTH (1928) an der Schilddrüse von *Ambystoma maculatum* beobachten konnte, in dessen Epithel sie nach Überfärbung mit Neutralrot oder nach Verabreichung von größeren Mengen von anorganischem Jod auftraten.

Die Aktivierung der Schilddrüse erfolgt besonders ausgesprochen in der zweiten Hälfte der Kältestarre, wenn die Tiere sich also nicht mehr in einem so tiefen Starrezustande befinden. Sie geht dann in demselben Umfange und ungefähr mit der gleichen Geschwindigkeit vor sich wie bei überwinternden Larven von *Triton alpestris*, die im Winter aus dem Freien in Zimmertemperatur von 12,5—16° C gebracht werden (EGGERT 1933). Nur findet in der Schilddrüse der Eidechsen, im Gegensatz zu derjenigen der Tritonen, keine mitotische Teilung der Follikelepithelzellen statt. Diese tritt auch dann nicht ein, wenn die Eidechsen längere Zeit in erhöhter Temperatur gehalten werden, was vermutlich

teilweise damit zusammenhängt, daß die Tiere zu Beginn der Versuche sich in einem leichten Starrezustande befanden, also den Gesamtstoffwechsel wohl bereits stark herabgesetzt hatten, während die *Triton*-Larven bei Versuchsbeginn sehr lebhaft waren und auch gut fraßen. Doch ist es auffällig, daß bei diesen Eidechsen, ähnlich wie bei den *Triton*-Larven, eine Vermehrung der Epidermiszellen stattfindet, was äußerlich in den Häutungen zum Ausdruck kommt, und daß bei ihnen auch in anderen Organen, z. B. im ultimobranchialen Körper, Mitosen auftreten.

Im Gegensatz zu der Temperaturerhöhung bedingt eine Erniedrigung derselben ein Herabsetzen der Funktion der Schilddrüse, was besonders deutlich bei Sommertieren zum Ausdruck kommt. Bringt man solche in eine Temperatur von 6—7°C, so treten schon im Laufe von 2 Wochen in ihrer Schilddrüse Veränderungen auf, die in einer Erniedrigung des Follikelepithels, in dem Aufhören der Zellteilungen und in einer leichten Stauung des Kolloids bestehen, also in Veränderungen, die alle auf eine Funktionserniedrigung hinweisen.

Versetzt man dagegen die dalmatische Eidechse *L. serpa*, die normalerweise wohl in keine tiefe Winterstarre fällt, während des Winters durch Unterbringen in einem kalten Raum in eine Kältestarre, so wird ihre Schilddrüse im Vergleich zu derjenigen der im warmen Raum befindlichen Tiere nur sehr wenig verändert. Denn bereits bei den in der Wärme gehaltenen Tieren erfolgt eine so starke Erniedrigung des Follikelepithels und eine so weitgehende Herabsetzung der Funktion der Schilddrüse, daß sie durch die im Winter herrschenden Temperaturen nicht weiter vermindert werden können. Dieses Verhalten stimmt also weitgehend mit dem der Winterschilddrüse der in Tübingen angesiedelten *L. muralis* überein, welche in der Südschweiz ebenfalls nicht in eine längere Zeit dauernde Kältestarre fällt.

Wieweit sich in der Schilddrüse der übrigen poikilothermen Wirbeltiere durch ähnliche Temperatureinflüsse derartige histologische Veränderungen erzielen lassen, muß noch durch weitere Versuche festgestellt werden. Zwar stimmen die Befunde an den Eidechsen weitgehend mit denjenigen an überwinternden Larven von *Triton alpestris* überein, die aus dem kalten Teichwasser in solches von Zimmertemperatur gesetzt wurden und hier gewöhnlich schon nach kurzer Zeit zu metamorphosieren anfangen. Dagegen weichen sie wesentlich von den Feststellungen ab, die ADLER (1916) bei seinen Hitze- und Kälteversuchen an Kaulquappen von *Rana temporaria* gemacht hat. Er fand nämlich, daß bei

Kaulquappen von einer Größe von 22 mm, die in einer Temperatur von 8—10° C und dann in einer solchen von 30,5 bzw. 31,5° C gehalten wurden, die Schilddrüse einer allmählich fortschreitenden Atrophie anheimfällt. Zunächst werden die Follikel kleiner, und es erfolgt eine Faltung des Follikel­epithels und eine Verdünnung des Kolloids, die so weit geht, daß es sich nicht mehr mit Eosin färbt. Schließlich werden die Kerne pyknotisch, und das Plasma degeneriert, so daß nur noch ein Haufen verklump­ter Kerne, die in ihrer Lage undeutlich eine follikuläre Anordnung erkennen lassen, aber noch mit einigen normalen Epithelzellen vermischt sind, den Rest eines Follikels darstellt. Bei den Hitze-Kältekulturen — die Kaulquappen wurden zunächst bei einer Temperatur von 31,5° C und dann bei einer solchen von 10° C gehalten — werden die Schilddrüsen anfangs unter Einwirkung der Hitze klein. »Bei Eintritt der Kälteperiode zeigen sich Wucherungsvorgänge der stark erhöhten Drüsenepithelien sowie Verflüssigungsprozesse des Kolloids. Die Wucherungen sind in den verschiedenen Kulturen teils intrafollikuläre, so daß polymorphe Follikel entstehen, teils interfollikuläre, teils beider Art. Sie können so hochgradig sein, daß die ganzen Drüsen normale Organe um ein Vielfaches an Größe übertreffen. So entstehen öfter an die ersten Stadien des endemischen Kropfes und ganz besonders an die Struma Basedowii der menschlichen Pathologie erinnernde Bilder.«

Ähnliches konnte HIRSCHLEROWA (1928) an Kaulquappen von *Bufo vulgaris* feststellen, die bei ziemlich niedriger Temperatur gehalten wurden. Das Follikel­epithel dieser Tiere ist zylindrisch und erreicht eine außerordentliche Höhe; die Follikellumina sind sehr klein und enthalten nur Spuren von Kolloid.

Diese von ADLER und HIRSCHLEROWA an Kaulquappen erhaltenen Befunde stimmen weitgehend mit den an Säugetieren — Ratte, Maus und Meerschweinchen — erzielten Ergebnissen überein, bei welchen nach MILLS (1918), STOLAND und MAY KINNEY (1919), CRAMER und LUDFORD (1926) und VOGT (1931) durch hohe äußere Temperaturen die Aktivität der Schilddrüse vermindert, durch niedrige dagegen erhöht wird¹. Sie

¹ Abweichend von diesen an Säugetieren erhaltenen Befunden sind diejenigen von HART (1922) an der weißen Maus. Er findet, daß die Schilddrüsenfollikel einer lange bei abnorm niedriger Temperatur gehaltenen Maus prall mit Kolloid gefüllt sind. Die kubischen Epithelzellen enthalten massenhaft Sekretvakuolen, und das Kolloid zeigt eine feinschaumige Beschaffenheit. Dagegen ist die Schilddrüse bei einem Tier, das 38 Tage lang bei hoher Temperatur (30—40°) gehalten wurde, stark verkleinert. Das Lumen ist ganz zusammen-

sind wohl darauf zurückzuführen, daß ADLER ziemlich konstante und für Kaulquappen außerordentlich hohe Temperaturen benutzte, während die von mir bei den Versuchen mit Eidechsen angewandten Temperaturen zum Teil nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterworfen waren und bei den Hitzeversuchen noch nicht die Höhe erreichten, welche die Eidechsen zeitweise ohne wesentliche körperliche Schädigungen ertragen können. Können doch nach KRÜGER und DUSPIVA (1933) *Lacerta agilis* eine Körpertemperatur von $39,2^{\circ}\text{C}$ und erwachsene *L. vivipara* sogar eine solche von $42,8^{\circ}\text{C}$ überstehen, während die Höchsttemperatur in den eingangs angeführten Hitzeversuchen nur 31°C betrug. Bei den Kälteversuchen dagegen ist zu beachten, daß die Eidechsen mit sinkender Temperatur allmählich in einen Starrezustand fallen, während die Kaulquappen und auch die *Triton*-Larven bei Temperaturen von $8-10^{\circ}\text{C}$ sehr lebhaft sind und in größerem Umfange Nahrung aufnehmen. Ferner tritt wohl bei ihnen eine Erhöhung des Gesamtstoffwechsels ein, was auch, ähnlich wie bei den in keinen Winterschlaf fallenden Säugetieren und bei den Vögeln (WATZKA 1933) in einer Erhöhung der Aktivität der Schilddrüse zum Ausdruck kommt.

Aus den Wärmeversuchen, besonders aber noch aus solchen, bei denen Zauneidechsen bereits im August im Warmhaus untergebracht und darin den Winter über belassen wurden, geht hervor, daß sich unter den eingangs angeführten Versuchsanordnungen eine histologisch zu erkennende Funktionsverminderung der Schilddrüse im Winter nicht verhindern läßt, und daß die Schilddrüse ihre Reaktionsbreite nur unter solchen Bedingungen über das normale Verhalten hinaus verändern kann, welche eine wesentliche Störung des Gesamtorganismus hervorrufen. Es ist demnach die jahreszeitliche Reaktionsfähigkeit der Schilddrüse und diejenige der mit ihr korrelativ verknüpften anderen inkretorischen Organe nicht nur allein von Umweltfaktoren, besonders von der Umgebungstemperatur, abhängig, wie es aus den jahrescyclischen Untersuchungen hervorzugehen schien, sondern auch von

gefallen oder nur eng spaltförmig und enthält keine Spur von Kolloid. Die Follikel epithelzellen sind kubisch und besitzen einen zentral gelegenen, runden, sich dunkel färbenden Kern. Bei einem anderen Tier dagegen, das nur wenige Tage unter dem Einfluß dieser Temperatur gestanden hatte, sind noch voll entfaltete Follikel mit hellem, kubischem Epithel vorhanden, die mit einer krümelig-fädigen, kolloidartigen Masse gefüllt oder auch ganz leer sind.

Diese unterschiedlichen Befunde können vielleicht auch bei den Säugetieren durch die Jahreszeit, in welcher die Versuche ausgeführt wurden, durch Futter, Feuchtigkeit und andere äußere Faktoren bedingt sein, was aber noch durch weitere Versuche festgestellt werden mußte.

Innenweltfaktoren, derart, daß ihre Reaktionsbreite erblich oder zumindest als Dauermodifikation festgelegt ist. Dieses macht es verständlich, warum die bei den Wirbeltieren zum Teil durch das inkretorische System bedingte Konstitution für die Ausbreitungsfähigkeit und für die Akklimatisation derselben von wesentlicher Bedeutung ist.

III. Über die Wirkung von Thyroxin¹ auf die Schilddrüse von *Lacerta agilis*.

Um die mit den histologisch feststellbaren jahrescyclischen Veränderungen verbundenen funktionellen Änderungen der Schilddrüse zu verstehen, ist es notwendig, ihre Reaktion auf die Zufuhr der von ihr erzeugten Wirkstoffe zu untersuchen. Zu diesem Zwecke müßte man entweder die Versuchstiere mit Schilddrüse füttern oder ihnen dieselbe implantieren bzw. ihnen Extrakte derselben injizieren. Ferner kann man ihnen, wie es bei den hier angeführten Versuchen der Fall ist, eine Lösung von Thyroxin injizieren. Wenn auch gegen letzteres Vorgehen einzuwenden ist, daß wahrscheinlich das Thyroxin nicht das Hormon der Schilddrüse ist, sondern nur ein tief gespaltener Baustein desselben oder einer von mehreren in der Schilddrüse vorkommenden Wirkstoffen (REISS 1934), daß also durch die Injektion von Thyroxin nicht die gesamten Wirkstoffe der Schilddrüse den Versuchstieren zugeführt werden, so kann doch meines Erachtens dieser Weg für die histologische Beurteilung der Hormonwirkung auf die Schilddrüse, soweit sie für die Fragestellung dieser Arbeit von Belang ist, wohl eingeschlagen werden. Denn einige Vorversuche, bei denen arteigene Schilddrüsen oder solche von Schweinen oder Rindern den Eidechsen implantiert oder an sie verfüttert wurden, zeigten, daß die histologisch feststellbaren Wirkungen nach Zufuhr von Schilddrüse ungefähr dieselben sind, wie sie nach Injektion von ihr ungefähr entsprechenden Mengen von Thyroxin auftreten. Außerdem ist es erst bei Benutzung von Thyroxin möglich, eine genaue Dosierung durchzuführen, was besonders für langfristige Versuche notwendig ist.

A. Über die Wirkung von Thyroxin auf die Sommerschilddrüse.

Um die Wirkung des Thyroxins auf die Schilddrüse festzustellen, wurden sowohl kurzfristige, 12—240 Stunden dauernde, als auch langfristige, 37—68 Tage dauernde Versuche angesetzt.

¹ Für die Überlassung des Thyroxins möchte ich auch an dieser Stelle Herrn Prof. HARMS meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Für die kurzfristigen Versuche wurden neun geschlechtsreife, kräftige ♂♂ und ♀♀ benutzt, die ungefähr 1 Monat im Terrarium gehalten worden waren. Am 1. Juli 1935, 3—4 Tage nach der letzten Häutung, wurde ihnen 0,03 ccm einer Thyroxinlösung subcutan injiziert, die durch Lösen von einer 1 mg Thyroxin (LA ROCHE) enthaltenden Tablette in 10 ccm destilliertem Wasser, dem ein Tropfen einer $\frac{1}{10}$ normalen Natronlauge zugesetzt war, hergestellt wurde. Die Tiere, die also an jedem Tage 0,003 mg Thyroxin erhielten und reichlich gefüttert wurden, wurden 24 Stunden nach der letzten Injektion mit Chloroform getötet und in der üblichen Weise konserviert. Als Kontrolle dienten 2 ♂♂ und 2 ♀♀, denen täglich 0,03 ccm destilliertes Wasser injiziert wurde, dem ebenfalls auf 10 ccm ein Tropfen einer $\frac{1}{10}$ normalen Natronlauge zugesetzt worden war.

Die Schilddrüse der Kontrollen hat dasselbe Aussehen wie diejenige normaler, im Juli konservierter Zauneidechsen (vgl. Teil I, Abb. 19). Das Epithel besteht aus zylinderförmigen, seltener aus kubischen, 6—9 μ hohen Zellen, deren Grenzen entweder als dunkle, körnchenreiche oder helle, körnchenfreie Strecken stets deutlich hervortreten. Sie besitzen einen runden, gewöhnlich im basalen Abschnitt liegenden Kern, in welchem meistens ein größerer oder zwei kleinere Nucleolen vorhanden sind. Mitunter ist aber auch seine gesamte chromatische Substanz diffus verteilt. Die sekretorische Tätigkeit der Zellen, von denen sich noch immer einige mitotisch teilen, ist leicht herabgesetzt, und es findet in ihnen teilweise eine Kolloidspeicherung in Form von kleinen, mit Azan sich blau färbenden Tropfen statt. Trotz dieser leichten, intrazellulären Kolloidspeicherung macht die gesamte Schilddrüse noch einen recht aktiven Eindruck, was auch in dem dünnflüssigen Kolloid mit seinen zahlreichen großen Randvakuolen zum Ausdruck kommt.

Die Schilddrüse der beiden Versuchstiere, die 24 Stunden nach einer einmaligen Injektion von 0,003 mg Thyroxin konserviert wurden, ist noch derjenigen der Kontrollen sehr ähnlich. Das Epithel ist 6—9 μ , in zahlreichen am Rande liegenden Follikeln jedoch nur 6—8 μ hoch und besteht aus zylinderförmigen bis kubischen Zellen, die gewöhnlich einen runden bis schwach ovalen Kern enthalten, und deren Grenzen deutlich zu erkennen sind. Intrazelluläre Kolloidtropfen sind noch sehr häufig. Dagegen sind keine Mitosen vorhanden, und das Kolloid ist schwach gestaut, was sowohl in den kleinen, wenn auch noch recht zahlreichen Randvakuolen als auch in der rötlichblauen Färbung des Kolloids zum Ausdruck kommt. Es ist also bereits bei diesen Tieren eine geringe Verminderung der Schilddrüsenfunktion eingetreten, die aber sehr deutlich erst nach einer zweimaligen Injektion von Thyroxin ausgeprägt ist.

Bei solchen Tieren ist das Follikelepithel $4-5\ \mu$, in zahlreichen Follikeln sogar nur $2,5-4\ \mu$ hoch. Seine Zellen sind kubisch bis pflasterartig, und die runden bis länglich ovalen Kerne, die gewöhnlich einen großen oder zwei kleinere Nucleolen enthalten, nehmen die gesamte Höhe der Zellen ein. Grenzen sind nur noch zwischen den kubischen Zellen als körnchenreiche Strecken zu erkennen. Doch besitzen sie wie auch die pflasterartigen ein helles Aussehen, da sie nur wenige, unregelmäßig verteilte Prosekretkörner und keine Kolloidtropfen enthalten.

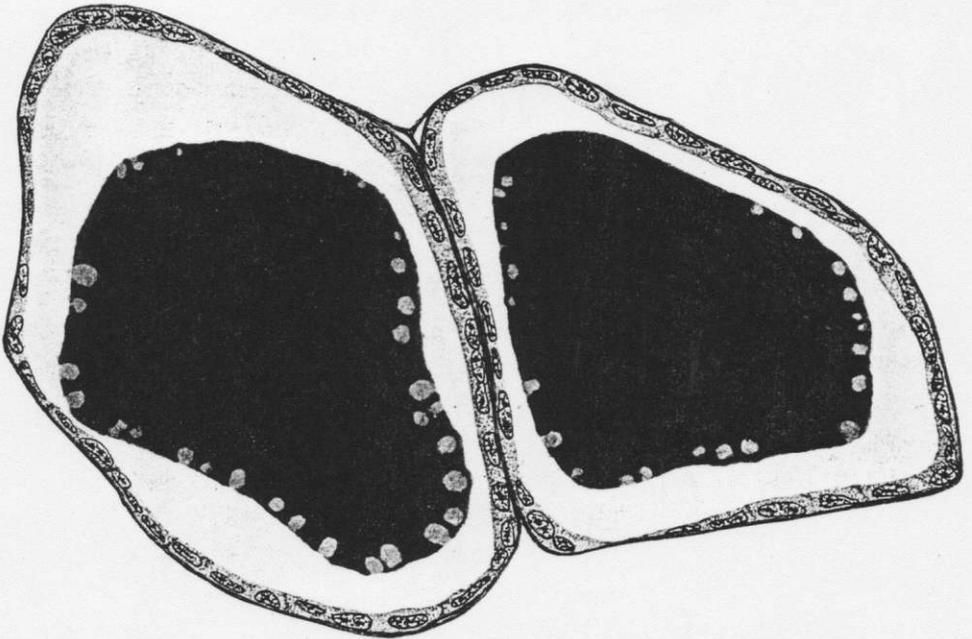


Abb. 11. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♀ von *L. agilis* (6,6/16,4 cm), dem vom 3. VII. bis 10. VII. 1935 täglich 0,003 mg Thyroxin injiziert wurden, und das am 11. VII., 24 Stunden nach der letzten Injektion, konserviert wurde. Susa, Azan. Vergr. 810fach.

Eine mitotische Vermehrung der Follikelepithelzellen findet nicht statt. Das Kolloid ist stärker gestaut als bei Tieren mit einer Versuchsdauer von 24 Stunden. Es färbt sich zwar mit Azan teils rötlichblau, teils leuchtend rot, enthält aber noch zahlreiche kleine Randvakuolen, die jedoch auf größeren Strecken fehlen können.

Das Maximum der Funktionsverminderung bei diesen kurzfristigen Versuchen ist in der Schilddrüse solcher Tiere vorhanden, denen an 4—7 Tagen je 0,003 mg Thyroxin injiziert worden war. Ihre Thyreoidea besteht aus großen Stauungsfollikeln (Abb. 11), die zähflüssiges, mit Azan sich rötlichblau färbendes Kolloid enthalten, dessen Randvakuolen aber auf eine, wenn auch geringe Hormonabgabe an den Körper schließen

lassen. Das Epithel ist durchschnittlich $2-4 \mu$ hoch, liegt an einzelnen Stellen der Bindegewebshülle als feiner Saum an und besteht aus pflasterartigen Zellen, zwischen denen Grenzen teilweise zu erkennen sind. Die Kolloidbildung und Abgabe an das Follikellumen ist wohl völlig eingestellt, denn das Plasma enthält nur wenige, ziemlich gleichmäßig verteilte Prosekretkörner und keine Kolloidtropfen. Den größten Teil der Zellen nehmen die mehr oder minder regelmäßig länglich-ovalen Kerne ein, deren chromatische Substanz in gröberen Brocken unregelmäßig verteilt ist, zwischen welchen nur in einzelnen Fällen ein größerer Nucleolus zu erkennen ist. Eine mitotische Vermehrung der Follikel-epithelzellen erfolgt ebenfalls nicht bei allen fünf Versuchstieren. Dagegen ist auffallend, daß in einem Teil der Follikel eine Epitheldesquamation stattfindet, so daß das Kolloid zahlreiche normale oder auch in Degeneration befindliche Epithelzellen enthält, zwischen denen, soweit die Schilddrüsen von Lymphocytenhaufen durchsetzt sind (vgl. Teil I, S. 212), auch einzelne Lymphocyten liegen. Doch ist diese Desquamation sogar nach einer Versuchsdauer von 7 Tagen nicht so stark, daß es zu einer völligen Zerstörung von Follikeln gekommen ist. Vielmehr macht die Schilddrüse solcher Tiere mehr den Eindruck, als ob die Epitheldesquamation nachgelassen habe.

Wenn man von der Epitheldesquamation absieht, so ist die Schilddrüse nach 4—7 tägiger Injektion von je 0,003 mg Thyroxin derjenigen der im Dezember konservierten Tiere (vgl. Teil I, Abb. 21) sehr ähnlich. Sie hat also ihre Funktion auf das während des Jahresablaufes auftretende Minimum herabgesetzt.

Dasselbe Ergebnis zeigt im Grunde genommen eine weitere, ebenfalls 4—7 Tage dauernde Versuchsreihe, die im August 1934 angesetzt wurde. Bei diesen Versuchen hat die Schilddrüse ebenfalls ihre Funktion weitgehend herabgesetzt, und die Höhe ihres Follikel-epithels beträgt gleichfalls durchschnittlich nur noch $2-4 \mu$. Doch ist hierbei die Erniedrigung des Epithels nicht so groß wie bei den im Juli ausgeführten Versuchen, da im August das Epithel der Schilddrüse bei normalen Tieren nur noch $3-7 \mu$ hoch ist (vgl. Teil I, Abb. 20).

Um die Wirkung einer längere Zeit dauernden Injektion von Thyroxin festzustellen, wurde sechs Eidechsen vom 4. Juli 1934 ab täglich 0,001 mg Thyroxin injiziert, wobei an jedem 7. Tage die Injektionen unterbrochen wurden. Die Versuchstiere wurden in der Zeit vom 9. August bis 9. September 1934 24 Stunden nach der letzten Injektion konserviert, so daß die Versuche 37, 43, 49, 55, 68 und 70 Tage ge-

dauert hatten. In den ersten 40 Tagen machten sich keine körperlichen Schädigungen an den Eidechsen bemerkbar. Dann fingen sie an schlecht zu fressen, magerten stark ab, wurden sehr träge und mußten, teilweise erst kurz vor ihrem Tode, konserviert werden. Ein Exophthalmus war während der ganzen Versuchszeit nicht aufgetreten.

Diese Tiere besitzen ebenfalls eine ausgesprochene Stauungsschilddrüse mit großen Follikeln, die dickflüssiges, mit Azan gewöhnlich sich rötlichblau oder rot färbendes Kolloid enthalten, in dem noch größere oder kleinere Randvakuolen vorhanden sind (Abb. 12), welche aber auch fehlen können. Das Follikel­epithel, das durchschnittlich 2–3,5 μ hoch ist, besteht aus langgestreckten, pflasterartigen Zellen, die sich nicht

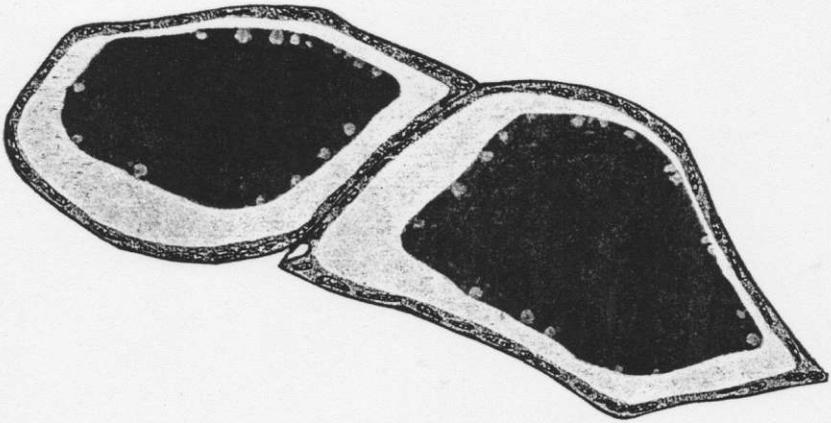


Abb. 12. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♂ von *L. agilis*, dem vom 4. VII. bis 8. VIII. 1934 täglich, mit Ausnahme jedes siebenten Tages, 0,001 mg Thyroxin injiziert wurde, und das am 9. VIII., 24 Stunden nach der letzten Injektion, konserviert wurde.
Susa, Azan. Vergr. 810fach.

teilen, und deren Grenzen nicht deutlich hervortreten. Die Zellen enthalten nur wenige, ziemlich gleichmäßig verteilte Prosekretkörner und einen sehr niedrigen, länglich ovalen, oft spitz ausgezogenen Kern, dessen chromatische Substanz in größeren Brocken verteilt ist. Sie befinden sich also weitgehend in Ruhe. Eine besonders ausgesprochene Epitheldesquamation ist nicht vorhanden, wenn auch im Kolloid einiger weniger Follikel einzelne Epithelzellen liegen können. Bemerkenswert ist ferner, daß in den wenig durchbluteten Lakunen einzelne Lymphocyten vorkommen, die eine sich blau oder rot färbende kolloidähnliche Substanz enthalten.

Es verbleibt also auch nach einer Dauerinjektion von Thyroxin, durch welche allmählich der Tod der betreffenden Versuchstiere herbeigeführt wird, die Schilddrüse im Zustande einer weitgehend herabgesetzten Tätigkeit. Eine Zerstörung von Follikeln findet nicht statt,

und die bei kurzfristigen, mit größeren Thyroxinmengen angestellten Versuchen eingetretene Epitheldesquamation hat fast ganz aufgehört. Wenn auch in Betracht zu ziehen ist, daß im September die Eidechsen-schilddrüse bereits normalerweise ihre Funktion verringert, wobei das Follikel epithel durchschnittlich nur noch $3-6\ \mu$ hoch ist, so muß doch die Erniedrigung des Epithels auf $2-3,5\ \mu$ und die völlige Einstellung seiner sekretorischen Tätigkeit, wobei es zu einer ausgesprochenen Kolloidstauung kommt, der Wirkung des Thyroxins zugeschrieben werden.

B. Über die Wirkung von Thyroxin auf die Winterschilddrüse.

Da das Thyroxin die Funktion der Schilddrüse herabsetzt, so fragt es sich, ob es möglich ist, die Schilddrüse der sich in Kältestarre befindenden Eidechsen, die ja ihre Tätigkeit weitgehend herabgesetzt hat, durch Zufuhr dieses Wirkstoffes noch weiter zu verändern. Die Versuche, die hauptsächlich im Dezember 1933 und Januar 1934 ausgeführt wurden und sich über einen Zeitraum von 2 Tagen bis 3 Wochen erstreckten, ergaben, daß der histologische Zustand der Schilddrüse sowohl nach Injektion einer auf $3-4^{\circ}\text{C}$ abgekühlten als auch einer auf 18° bis 20°C erwärmten, $0,004-0,012\ \text{mg}$ Thyroxin enthaltenden Lösung im Vergleich zu dem der normalen (vgl. Teil I, Abb. 22) nicht verändert wird. Auf die nach diesen Injektionen an den Versuchstieren (*L. agilis* und *L. serpa*) beobachtete körperliche Reaktion soll bei der Besprechung der Kältestarre eingegangen werden, da sie erst für diese von Bedeutung ist.

In einer weiteren Versuchsreihe sollte festgestellt werden, wie das Thyroxin während der Wintermonate auf die Schilddrüse solcher Tiere wirkt, die sich in keiner Kältestarre befanden, sondern den Winter über in einem Warmhaus untergebracht waren, dessen Temperatur zwischen 23° und 31°C , gewöhnlich aber nur zwischen 24° und 29°C schwankte. Die für diesen Versuch benutzten sechs männlichen, geschlechtsreifen Zauneidechsen wurden unter denselben Bedingungen wie die in Abschnitt II (S. 540) aufgeführten Wärmetiere gehalten. Vom 16. X. 1933 ab wurde ihnen an jedem 3. Tage $0,03\ \text{ccm}$ einer $0,003\ \text{mg}$ Thyroxin enthaltenden Lösung injiziert. Die Tiere fraßen sehr gut, magerten trotzdem stark ab und wurden am 17. XI. und 30. XII. 1933, am 12. I., 10. II. und am 15. III. 1934 konserviert.

Bei den im November und Dezember konservierten Tieren sind in der Schilddrüse im Vergleich zu derjenigen der unbehandelten Wärmetiere keine Veränderungen eingetreten. Bei ihnen ist, entsprechend den

vorher angeführten Versuchen, eine normal aussehende Winterschilddrüse vorhanden, an welcher, ähnlich wie bei den Kontrolltieren, eine aktivierende Wirkung der Wärme nicht festzustellen ist.

Nach längerem Verbleiben in der Wärme — bei den im Januar, Februar und März konservierten Eidechsen —, wenn bei den Kontrollen der größte Teil der Schilddrüse sehr aktiv und das Follikel­epithel durchschnittlich 9—13 μ hoch geworden ist (vgl. Abb. 4), befindet sich die der Versuchstiere noch fast ganz in Ruhe (Abb. 13). Sie setzt sich vorwiegend aus größeren Stauungsfollikeln zusammen, deren Epithel durch-

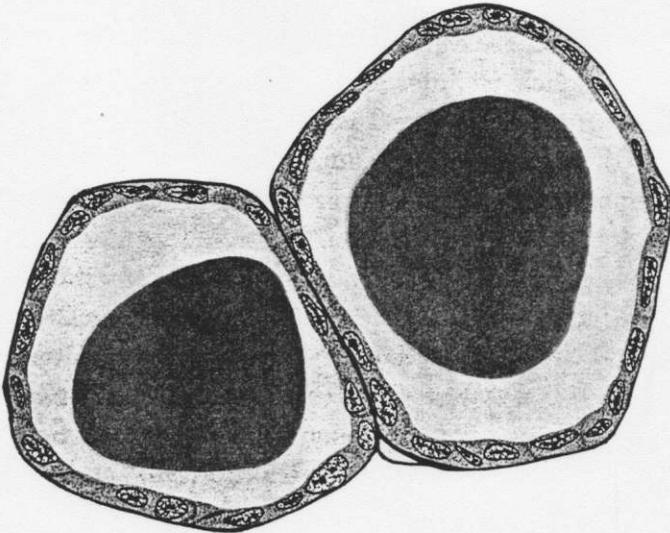


Abb. 13. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♂ von *L. agilis* (6,4/15,7 cm), dem jeden dritten Tag in der Zeit vom 16. X. 1933 bis 13. III. 1934 0,003 mg Thyroxin injiziert wurden, und das am 15. III. 1934, 48 Stunden nach der letzten Injektion, konserviert wurde.
Susa, Azan. Vergr. 810fach.

schnittlich 2,5—4 μ hoch ist. Die teilweise langgestreckten, pflasterartigen Zellen, zwischen denen die Grenzen mitunter als fein gekörnte, dunkle Streifen zu erkennen sind, enthalten nur wenige, meistens gleichmäßig verteilte Prosekretkörner, scheiden also kein Kolloid an das Follikellumen ab. Dieses ist auch aus der Beschaffenheit des intrafollikulären Kolloids ersichtlich, das entweder zähflüssig ist und keine Randvakuolen enthält, oder bei Vorhandensein von kleineren Randvakuolen beim Färben mit Azan einen rötlichen bis schwach blauen Ton annimmt. In einzelnen Follikeln ist das Kolloid fein zerstäubt, und es liegen in ihm kleine homogene Kolloidtropfen, Follikel­epithelzellen und einzelne eingewanderte Lymphocyten, die mit einer sich schwach blau färbenden, kolloidartigen Substanz beladen sind. Solche

Lymphocyten kommen auch in den interfollikulären Lakunen vor, wohin sie wohl nach völliger Zerstörung derartiger Follikel gelangt sind.

In diesen Versuchen ist also durch das Thyroxin die gewöhnlich durch eine längere Zeit hindurch einwirkende höhere Temperatur erfolgende Aktivierung der Schilddrüse fast ganz gehemmt worden. Der Zerfall des Kolloids in Körnchen und die Zerstörung einzelner Follikel muß wohl als Degenerationserscheinung angesehen werden, die durch übermäßige Zufuhr dieses Wirkstoffes hervorgerufen worden ist.

C. Zusammenfassung der Ergebnisse über die Wirkung von Thyroxin auf die Eidechsen-Schilddrüse.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß durch Thyroxin, das sowohl während einer kurzen als auch längeren Zeit dem Körper subcutan zugeführt wird, die Tätigkeit der Sommerschilddrüse weitgehend herabgesetzt wird, während es auf die normale Winterschilddrüse keine histologisch erkennbare Wirkung ausübt. Bereits nach kurzer Versuchsdauer hört die mitotische Vermehrung der Follikel­epithelzellen auf, und die Sommerschilddrüse nimmt das Aussehen einer Winterschilddrüse an. Ferner tritt nach längerer Zufuhr von Thyroxin keine Gewöhnung der Schilddrüse ein, derart, daß sie wieder ihr normales, der Jahreszeit entsprechendes Aussehen annimmt. Ebenso wird die durch Wärme hervorgerufene Aktivierung der Winterschilddrüse durch bestimmte Thyroxinmengen verhindert. Nach Injektion von größeren Hormonmengen sind ferner Degenerationserscheinungen festzustellen, die sich in dem körnigen Zerfall des Kolloids und in einer Zerstörung einzelner Follikel äußern. Sie sind wohl als Folge einer durch Überdosierung hervorgerufenen Vergiftungserscheinung des gesamten Körpers anzusehen, wie sie HARMS (1935) an Teleostern (*Gobius* und *Periophthalmus*) etwa 8—14 Tage nach Injektion von 0,005 mg Thyroxin beobachten konnte. Die dabei erfolgende Abmagerung der Eidechsen, die, ähnlich wie bei *Periophthalmus*, zu ihrem Tode führen kann, ist auch von WESTENBERGER (1933) an *Rana catesbeiana* festgestellt worden. Er fand, daß erwachsene Ochsenfrösche, denen täglich 0,15—1 g getrocknete Schilddrüse verabreicht wurde, im Laufe von 4 Monaten einen Gewichtsverlust von 7,9—9% aufwiesen. Doch konnte er nicht feststellen, ob diese Gewichtsabnahme auf übermäßige Wasserabgabe oder auf Abbau von Geweben beruht. Wesentlich für die Gesamtbeurteilung der Thyroxinwirkung auf Eidechsen ist noch die von HENSCHEL und STEUBER (1931) an *Rana esculenta* gemachte Feststellung, daß bei diesem poikilothermen Wirbeltier, im

Gegensatz zu den homoiothermen, sowohl nach Injektion von Thyroxin in den dorsalen Lymphsack als auch nach oraler Zufuhr von Thyroidin weder im Sommer noch im Winter eine Steigerung der Wärmeproduktion eintritt, daß also die Schilddrüse für den Wärmehaushalt der Frösche ohne Bedeutung zu sein scheint.

Ob das Thyroxin direkt oder indirekt auf die Schilddrüse wirkt, konnte durch diese Versuche nicht festgestellt werden. Aus den Experimenten von KUSCHINSKY (1933) geht aber hervor, daß sie nur Erfolgsorgan ist. Denn er konnte an normalen Ratten nachweisen, daß die Einwirkung von Thyroxin zunächst die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens hemmt. Dadurch wird die Erzeugung und Abgabe des die Schilddrüsenfunktion anregenden thyreotropen Hormons eingeschränkt, so daß diese ihre Tätigkeit fast ganz einstellt.

Die an der Schilddrüse der Eidechsen festgestellte Wirkung von Thyroxin stimmt mit den bei Säugetieren gemachten Befunden weitgehend überein. Zwar konnten KROGH, LINDBERG und OKKELS (1932) beim Meerschweinchen bei kurze Zeit dauernder peroraler Applikation von getrockneter Schilddrüsensubstanz oder bei subcutaner Injektion von Thyroxin keine Veränderungen der Schilddrüsenstruktur feststellen. Dagegen fanden CAMERON und CARMICHAEL (1920) und GRAY und RABINOVITCH (1929) nach Verfütterung von Schilddrüse an Ratten und Meerschweinchen und ABEL, BACKUS, BOURQUIN und GERARD (1925) und KUSCHINSKY (1933) nach Injektion von Thyroxin bei Ratten eine Funktionsverminderung der Schilddrüse, die in einer Kolloidstauung und in einer Erniedrigung des Follikelepithels zum Ausdruck kommt. Gleichzeitig stellten GRAY und RABINOVITCH eine Verminderung der Zellteilungen des Follikelepithels, in einzelnen Fällen sogar ihr Fehlen fest.

IV. Über die Wirkung des thyreotropen Hormons¹ auf die Schilddrüse von *Lacerta agilis*.

Durch zahlreiche, besonders an Amphibienlarven (ADLER 1914, SMITH 1916, ALLEN 1917 und 1920 u. a.), erwachsenen Amphibien (ADAMS, KUDER und RICHARDS 1932, MAGDALENA 1933 u. a.), Vögeln (MITCHELL 1928) und an Hunden (HOUSSAY, BIASOTTI und MAGDALENA 1931) und Ratten (COLLIP und THOMSON 1933) angestellte Untersuchungen ist festgestellt worden, daß nach Entfernung der Hypophyse

¹ Für die Überlassung der notwendigen Mengen thyreotropen Hormons möchte ich auch an dieser Stelle der Firma SCHERING-KAHLBAUM A.G., Berlin, verbindlichst danken.

bzw. ihres Vorderlappens eine Atrophie der Schilddrüse eintritt, die sich bei den Kaulquappen in einer Degeneration einzelner Follikel und in einer weitgehenden Kolloidentleerung, bei den Säugetieren in einer Abplattung des Follikelepithels und in einer Kolloidstauung äußert. Da diese Ausfallserscheinungen an der Schilddrüse durch Implantation art-eigener Hypophysen und durch Injektion von Extrakten behoben werden konnten (SMITH und SMITH 1923 u. a.), und da ferner bei normalen Tieren durch Injektion von Vorderlappenextrakten, die entweder aus frischen oder getrockneten Hypophysen hergestellt waren, eine histologische Veränderung der Schilddrüse im Sinne einer Funktionssteigerung hervorgerufen wurde (UHLENHUTH und SCHWARTZBACH 1927 und 1928, ARON 1929 und 1930, JANSSEN und LOESER 1932, SCHOCKAERT 1932, KUSCHINSKY 1933 u. a.), konnte hieraus auf das Vorhandensein eines besonderen, die Funktion der Schilddrüse regulierenden Hypophyseninkretes geschlossen werden. Es gelang dann, unabhängig voneinander, sowohl JUNKMANN und SCHOELLER (1932) als auch LOESER (1932), den schilddrüsenwirksamen Stoff des Hypophysenvorderlappens, das thyreotrope Hormon, von den übrigen Wirkstoffen des Hirnanhangs abzutrennen und weitgehend zu reinigen, wodurch es erst möglich wurde, seine Wirkungsweise genauer kennen zu lernen.

Die von mir mit dem thyreotropen Hormon (SCHERING-KAHLBAUM) an der Zauneidechse vorgenommenen Versuche sollten vor allem seine Wirkung auf die Reptilienschilddrüse feststellen, worüber meines Wissens bisher keine Angaben vorliegen. Ferner sollten sie zur Klärung der Bedeutung der Schilddrüse für die Winterstarre beitragen.

A. Über die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Sommerschilddrüse.

Da diese Versuche nicht zur Bestimmung der kleinsten Wirkungs- menge, sondern nur zur Feststellung der allgemeinen Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Reptilienschilddrüse dienen sollten, wurden den Eidechsen von Anfang an mehrere Meerschweinchen-Ein- heiten (M.E.) subcutan injiziert. So erhielten die Tiere der ersten aus 6 geschlechtsreifen Eidechsen (4 ♂♂, 2 ♀♀) bestehenden Versuchs- reihe, die 5 Tage nach der Häutung, am 21. IV. und am 5. V. 1934 an- gesetzt wurde, an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 15 M.E. Hormon injiziert und wurden 24 Stunden nach der letzten Injektion getötet. Die Untersuchung ergab, daß bei ihnen im Vergleich zu den in den gleichen Terrarien gehaltenen Kontrollen in mehr oder minder großem Umfange eine Aktivierung der Schilddrüse erfolgt war.

Während die Kontrolltiere eine normale Schilddrüse besitzen, die mit derjenigen der Ende April bzw. Anfang Mai frisch gefangenen Tiere völlig übereinstimmt (vgl. Teil I, Abb. 16), hat sie bei den Versuchstieren, bei denen sie nur in geringerem Umfange verändert ist, folgendes Aussehen angenommen:

Das ganze Organ ist stark durchblutet, und die meisten Follikel, mit Ausnahme der am Rande liegenden, welche noch ein normales Epithel und zähflüssiges Kolloid haben, sind schwach aktiviert. Ihr einschichtiges Epithel (Abb. 14) besteht aus 6–9 μ hohen, pflaster-

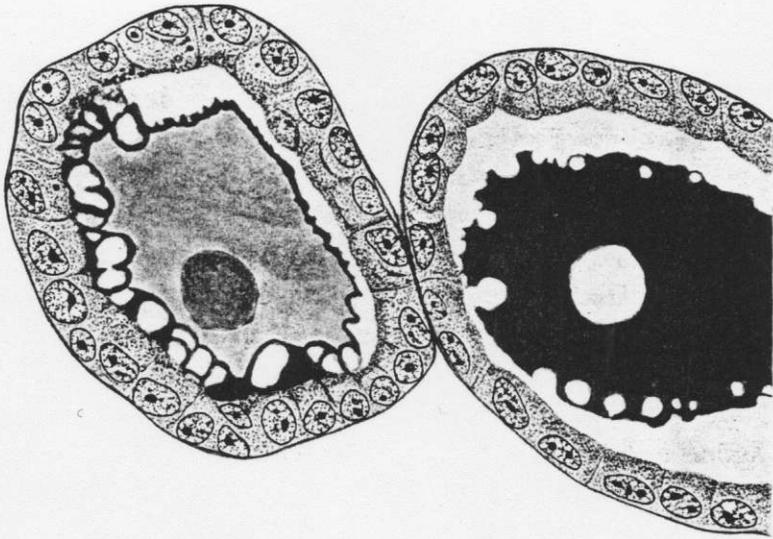


Abb. 14. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♀ von *L. agilis* (6,5/15,1 cm), dem vom 21. IV. bis 23. IV. 1934 täglich 15 M.E. thyreotropes Hormon injiziert wurden, und das am 24. IV., 24 Stunden nach der letzten Injektion, konserviert wurde. Susa, Azan. Vergr. 810fach.

artigen bis zylinderförmigen Zellen, deren Grenzen deutlich zu erkennen sind, und deren apikaler Teil gewöhnlich in geringem Umfange in das Follikellumen vorgewölbt ist. Die Zellen teilen sich nicht, befinden sich aber, wie es aus dem breiten apikalen Saum von violett gefärbten Prosekretkörnern zu ersehen ist, in starker sekretorischer Tätigkeit. Nur wenige enthalten kleine, im mittleren oder peripheren Abschnitt liegende und sich blau färbende Kolloidtropfen. Die meisten Follikel sind mit dünnflüssigem, mitunter auch mit zähflüssigem Kolloid gefüllt, dessen zahlreiche große und kleine Randvakuolen, die in Stauungsfollikeln von einer schmalen Zone dünnflüssigen Kolloids umgeben sind, auf eine lebhafte Kolloidabgabe an den Körper hinweisen. In einzelnen Follikeln ist sie sogar in solchem Umfange erfolgt, daß in ihnen nur noch spärliche, ein wabenartiges Gerüstwerk bildende Reste von Kolloid

vorhanden sind. Ferner kann noch im mittleren Teil des homogenen Kolloids eine besonders große Vakuole vorhanden sein, die zuweilen ein feines Gerinnsel enthält.

Bei einem anderen mit derselben Hormonmenge behandelten Tier ist die Aktivierung der Schilddrüse noch weiter fortgeschritten, wobei sämtliche Follikel gleichmäßig von ihr erfaßt worden sind (Abb. 15). Ihre gewöhnlich zylinderförmigen Epithelzellen sind 6–11 μ hoch; doch können sie an einzelnen Stellen, die wohl einem besonders starken Druck ausgesetzt sind, auch nur 4–5 μ hoch und pflasterartig sein. Die Kerne liegen gewöhnlich im basalen Abschnitt und sind von einem Netzwerk von Prosekretkörnern umgeben, das meistens ziemlich gleichmäßig über die ganze Zelle verbreitet ist. Nur im peripheren Abschnitt,

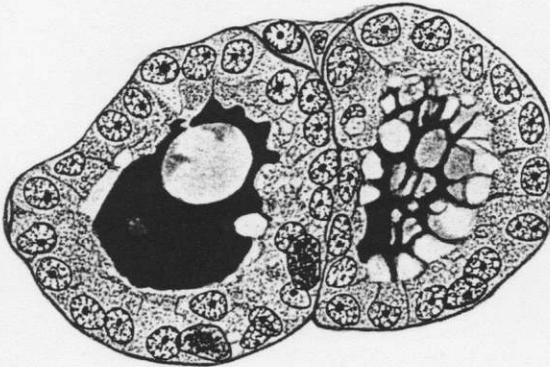


Abb. 15. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♀ von *L. agilis* (6,2/14,6 cm), dem vom 21. IV. bis 23. IV. 1934 täglich 15 M.E. thyreotropes Hormon injiziert wurden, und das am 24. IV., 24 Stunden nach der letzten Injektion, konserviert wurde. Susa, Azan. Vergr. 810fach.

aber auch an den Zellgrenzen, die in den meisten Fällen als dunkle Streifen hervortreten, kann mitunter eine dichte Anhäufung von Prosekretkörnern vorhanden sein. Das periphere Zellende ist an einzelnen Stellen kuppelartig in das Follikellumen vorgewölbt und mit dem Kolloid durch feine, aus Prosekretkörnern gebildete Stränge verbunden, so daß an diesen Stellen die Zellen nicht deutlich begrenzt sind. Sie enthalten keine Kolloidtropfen, sondern mitunter nur eine kleinere, in der Nähe des Kernes liegende Vakuole. Nur in einem Follikel ist eine mit Kolloid gefüllte LANGENDORFFSche Zelle vorhanden. Das dünnflüssige Kolloid ist entweder zum größten Teil an den Körper abgegeben und bildet nur noch ein dichtes, von chromophoben Vakuolen durchsetztes Gerüstwerk, oder es kann, aber nur in wenigen Follikeln, das ganze Lumen ausfüllen und enthält dann mehr oder minder zahlreiche, am Rande liegende kleine Vakuolen und eine besonders große, die sich in der Mitte oder auch im peripheren Abschnitt des Kolloids befindet.

In dieser Schilddrüse findet keine mitotische Vermehrung der Epithelzellen und auch keine Epitheldesquamation statt. Nur an einzelnen Stellen sind in das Epithel die in den Lakunen besonders zahlreichen Granulocyten eingewandert, wobei sie mitunter den Kern der von ihnen befallenen Zellen nach dem Follikellumen verschoben haben. Im übrigen besitzen diese Zellen dasselbe Aussehen wie die anderen normalen Epithelzellen.

Die am stärksten mit derselben Hormonmenge aktivierte Schilddrüse dieser Versuchsreihe weist ein ♀ von 7,2/18,4 cm Länge auf. Bei dieser Eidechse, bei der ebenfalls die ganze Schilddrüse aktiviert

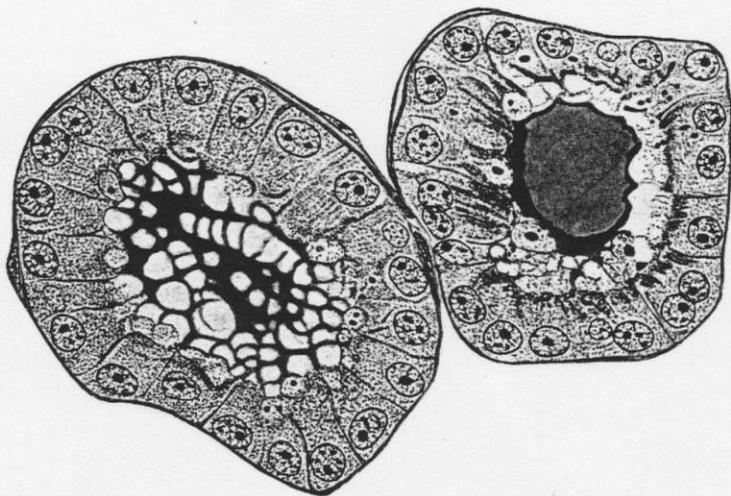


Abb. 16. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♀ von *L. agilis* (7,2/18,4 cm), dem vom 21. IV. bis 23. IV. 1934 täglich 15 M.E. thyreotropes Hormon injiziert wurden, und das am 24. IV., 24 Stunden nach der letzten Injektion, konserviert wurde. Susa, Azan. Vergr. 810fach.

ist, sind die zylinderförmigen Zellen des einschichtigen Follikelepithels durchschnittlich 8–14 μ , an wenigen Stellen jedoch nur 6–9 μ hoch (Abb. 16). Ihre Grenzen treten meistens als dunkle Streifen hervor. Die Zellen, deren Kerne im basalen Abschnitt liegen, sind mit Prosekretkörnern gefüllt, die besonders dicht am peripheren Ende zusammengelagert sind und sich hier mit Azan bläulich färben. Die apikalen Zellgrenzen wölben sich kuppelartig in das Lumen vor und sind nicht immer deutlich zu erkennen. Meistens erstreckt sich von ihnen bis zum Kolloid ein feines Netzwerk von Prosekretkörnern, das auch größere chromophobe Vakuolen einschließen kann. Ferner sind in den Zellen zahlreiche kleine, sich blau färbende Kolloidtropfen vorhanden, die in einem vakuolenartigen, nur wenige Prosekretkörner enthaltenden Gebilde in geringer Zahl in der Nähe des Kernes, meistens aber im

apikalen Teil liegen, von wo sie, wie es an einzelnen Stellen deutlich zu erkennen ist, in das Follikellumen ausgestoßen werden. Das gewöhnlich dünnflüssige Kolloid füllt entweder als große homogene Scholle, deren Rand durch die chromophoben Vakuolen unregelmäßig ausgebuchtet ist, den größten Teil des Follikellumens aus, oder es bildet ein starkes, von chromophoben Vakuolen durchsetztes Gerüstwerk. Im Follikelepithel dieser Schilddrüse sind sehr wenige Mitosen vorhanden; doch findet keine Epitheldesquamation und keine Einwanderung von Granulocyten statt.

Bei einem Männchen einer weiteren Versuchsreihe, die am 18. V. 1934 angesetzt wurde, und bei der den Tieren ebenfalls an 3 aufeinander-

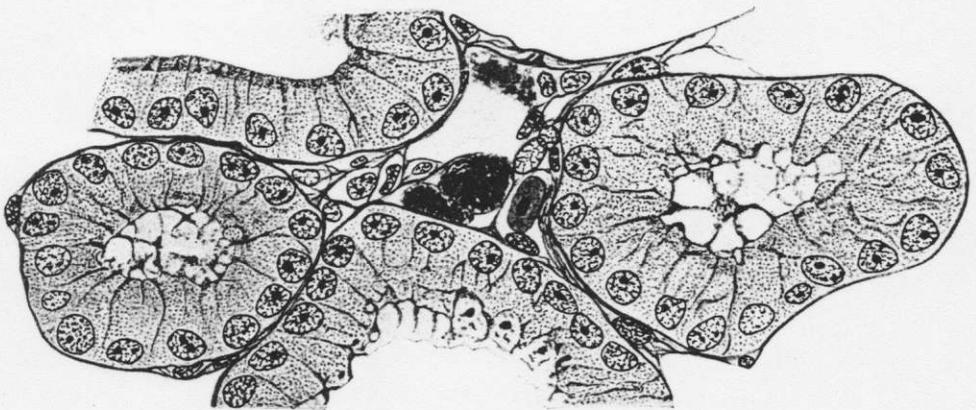


Abb. 17. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♂ von *L. agilis* (6,3 cm), dem vom 18. V. bis 20. V. 1934 täglich 15 M.E. thyreotropes Hormon injiziert wurden, und das am 21. V. 1934, 24 Stunden nach der letzten Injektion, konserviert wurde. Susa, Azan. Vergr. 810fach.

folgenden Tagen je 15 M.E. thyreotropes Hormon injiziert wurden, ist die Kolloidausschüttung in noch größerem Umfange erfolgt (Abb. 17). Die meisten in der Mitte liegenden Follikel sind leicht zusammengefallen und enthalten nur noch geringe, oft körnchenartig zerstäubte Spuren von Kolloid, die an den apikalen Enden der Epithelzellen nicht immer deutlich von den Prosekretkörnern zu unterscheiden sind. Nur am Rande der Schilddrüse, besonders in den seitlichen Zipfeln, sind größere Follikel vorhanden, die noch mit zähflüssigem, homogenem Kolloid gefüllt sind, in dessen Rande aber zahlreiche Vakuolen auch auf eine gesteigerte Kolloidabgabe an den Körper hinweisen. In allen Follikeln ist das einschichtige Epithel, in dem nur sehr wenige Mitosen vorhanden sind, durchschnittlich 9–16 μ hoch. Die Kerne liegen an der Basis der gewöhnlich deutlich abgegrenzten Zellen, in denen die Prosekretkörner ziemlich gleichmäßig in feinen Strängen angeordnet sind. Nur am apikalen Ende können sie, besonders in den mit Kolloid ge-

füllten Follikeln, noch einen mehr oder minder breiten, sich bläulich färbenden Saum bilden, in dem auch in vakuolenartigen Bildungen einzelne sich blau-färbende Kolloidtropfen liegen. Im großen und ganzen macht aber das Follikel epithel einen fast leeren Eindruck. In einzelnen Follikeln findet noch eine Epitheldesquamation statt, wobei auch Granulocyten in das Lumen gelangen. Sie führt aber nie zu einer Zerstörung oder gar gänzlichen Auflösung der davon betroffenen Follikel. Die in das Follikellumen eingedrungenen Granulocyten nehmen das Kolloid in kleinen Tropfen auf und verlassen, nachdem sie sich mit ihnen vollgepfropft haben, wieder die Follikel. Sie liegen dann gewöhnlich in größerer Anzahl in den wenig durchbluteten Lakunen, aus welchen sie wohl in die abführenden Gefäße gelangen und so das Kolloid in den Körper hinein befördern.

Die stärksten degenerativen Veränderungen sind in der Schilddrüse eines Männchens einer anderen Versuchsreihe vorhanden, die aus 6 ♂♂ bestand und am 23. V. 1934 zu dem Zwecke begonnen wurde, das Verhalten der Schilddrüse bei einer längere Zeit dauernden Zufuhr von thyreotropem Hormon festzustellen. Dieser Zauneidechse wurden vom 23.—25. V. und vom 27.—29. V. täglich 15 M.E. Hormon injiziert, worauf sie, 24 Stunden nach der letzten Injektion, konserviert wurde.

Die Schilddrüse dieses Tieres setzt sich aus größeren und kleineren Follikeln zusammen, von denen letztere nur ein gröberes Gerüstwerk von Kolloid enthalten und leicht zusammengefallen sind. Dagegen sind die größeren, besonders am Rande liegenden Follikel mit dickflüssigem Kolloid gefüllt, das nur bei dünnflüssigerer Beschaffenheit von mehr oder minder zahlreichen chromophoben Vakuolen durchsetzt wird. Solche Follikel besitzen ein einschichtiges, 12—16 μ hohes Epithel, in dem zahlreiche intrazelluläre Kolloidtropfen und vereinzelte Mitosen vorkommen; an leicht gefalteten Stellen kann es aber auch mehrschichtig sein. Besonders auffallend sind die zahlreichen Follikel, in denen eine Epitheldesquamation stattfindet, wobei alle Stadien vom Beginn der Desquamation bis zur vollständigen Ausfüllung des Follikellumens mit Epithelzellen, Lymphocyten und Granulocyten, zwischen denen gewöhnlich noch einige größere Kolloidtropfen liegen können, vorhanden sind (Abb. 18). Das Epithel solcher Follikel ist durchschnittlich 8 bis 16 μ hoch, enthält ebenfalls zahlreiche intrazelluläre Kolloidtropfen, wird von vielen Lymphocyten und Granulocyten durchsetzt und ist auf größeren Strecken mehrschichtig. Ferner läßt sich in ihnen besonders klar die Phagocytose des Kolloids beobachten, und es liegen

auch in den interfollikulären Lakunen zahlreiche mit Kolloid beladene Lymphocyten. Solche völlig mit Epithelzellen und Lymphocyten ausgefüllte Follikel gehen ebenfalls nicht zugrunde. Vielmehr degenerieren die isolierten Epithelzellen, und ihre Reste werden von den Lymphocyten fortgeschafft, so daß wieder ein normales Lumen entsteht, in dem das frisch ausgeschiedene Kolloid erneut gespeichert werden kann.

Mit diesem Stadium ist der Höhepunkt der durch die Zufuhr von thyreotropem Hormon bewirkten Kolloidausschüttung und Epithel-

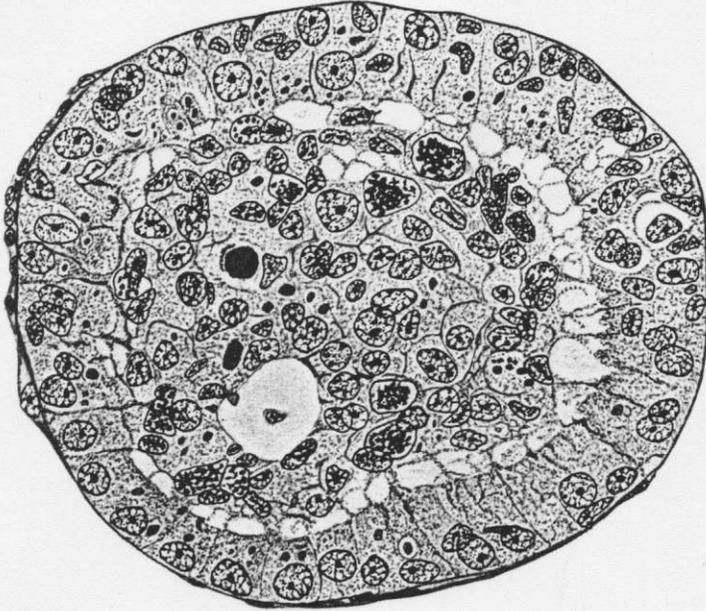


Abb. 18. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♂ von *L. agilis* (7,7/17,8 cm), dem vom 23. V. bis 25. V. und vom 27. V. bis 29. V. 1934 täglich 15 M.E. thyreotropes Hormon injiziert wurden, und das am 30. V. 1934, 24 Stunden nach der letzten Injektion, konserviert wurde.
Susa, Azan. Vergr. 810fach.

desquamation erreicht. Denn alle anderen Eidechsen, die eine etwas größere Hormonmenge erhalten haben, besitzen eine Schilddrüse, deren Follikel zum größten Teil mit frisch ausgeschiedenem, dünnflüssigem Kolloid gefüllt sind, in dem nur gelegentlich sehr wenige ausgestoßene Epithelzellen vorkommen. So setzt sich die Schilddrüse eines Männchens, das vom 23.—25. V. und vom 27. V. bis 1. VI. 1934 täglich 15 M.E. Hormon erhalten hatte, aus ziemlich gleichmäßigen, kleineren Follikeln zusammen, die zum größten Teil dünnflüssiges Kolloid mit großen Randvakuolen enthalten (Abb. 19). Nur in einzelnen Follikeln ist erst sehr wenig Kolloid in Form eines groben, von zahlreichen chromophoben Vakuolen durchsetzten Gerüstwerks vorhanden. Das Follikelepithel ist gewöhnlich einschichtig. Doch kann es an solchen Stellen, an denen

es stark gefaltet ist, oder die Zellen sich in Teilung befinden, auf kurzen, gewöhnlich nur 2—3 Zellen breiten Strecken mehrschichtig sein. Es treten in ihm zahlreiche Mitosen auf, und die zylinderförmigen, durchschnittlich 13—20 μ hohen Epithelzellen sind stets durch deutliche Grenzen getrennt. Wie es aus den zahlreichen, besonders am apikalen Rande dicht liegenden und sich bläulich färbenden Prosekretkörnern hervorgeht, sind sie außerordentlich stark sekretorisch tätig. Ferner enthalten sie in dem vom Kern und von der apikalen Zellwand be-

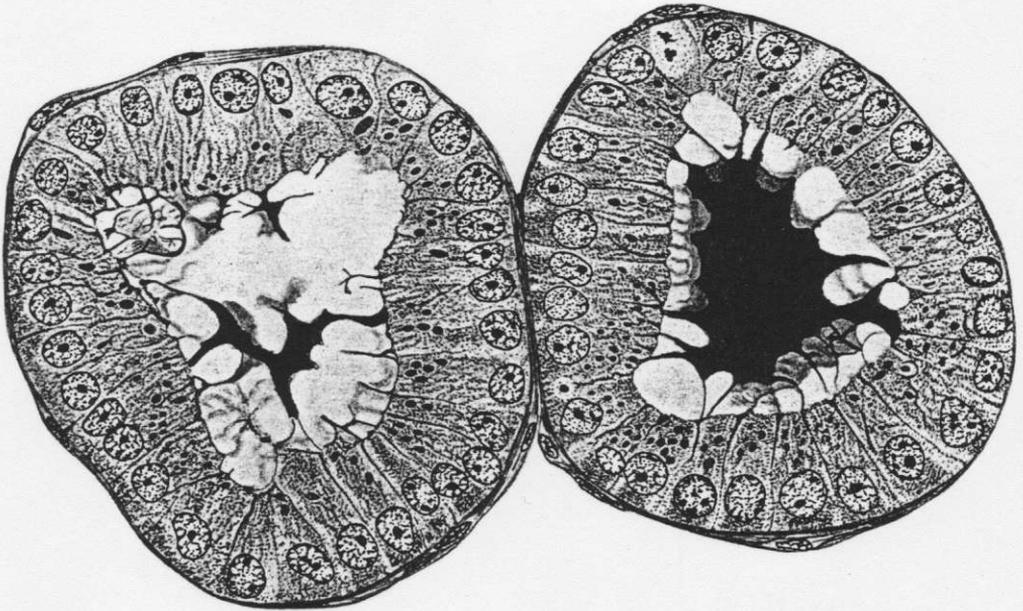


Abb. 19. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♂ von *L. agilis* (6,9/18,1 cm), dem vom 23.V. bis 25.V. und vom 27.V. bis 1.VI. 1934 täglich 15 M.E. thyreotropes Hormon injiziert wurden, und das am 2. VI. 1934, 24 Stunden nach der letzten Injektion, konserviert wurde. Susa, Azan. Vergr. 810fach.

grenzten Raum zahlreiche größere, sich blau färbende Kolloidtropfen, die stets im basalen Teil, in welchem die sich rötlich färbenden Prosekretkörner besonders dicht liegen können, fehlen. Obwohl die ganze Schilddrüse sehr stark durchblutet ist, hat sich die Zahl der Granulocyten im Vergleich zu den vorher beschriebenen Stadien bedeutend verringert.

Bei noch längere Zeit dauernder Zufuhr von thyreotropem Hormon setzt die Schilddrüse ihre Tätigkeit immer stärker herab, was zunächst nur in einer weiteren Kolloidspeicherung zum Ausdruck kommt. So sind bei einem Männchen, das vom 27.V. bis 7.VII. 1934, mit Ausnahme jedes 7. Tages, täglich 15 M.E. erhalten hatte, alle Follikel mit sich blau oder auch rot färbendem dickflüssigerem Kolloid gefüllt (Abb. 20),

in dem nur wenige kleine, meistens gar keine chromophobe Randvakuolen vorhanden sind. Eine Epitheldesquamation findet nicht statt. Dagegen erfolgt noch vereinzelt eine Einwanderung von kleinen Lymphocyten, die zwar in das Kolloid gelangen, hier aber zu degenerieren scheinen. Das gewöhnlich einschichtige Epithel, das noch an mehreren, in ihrem Umfange aber geringfügigen Stellen mehrere übereinanderliegende Zellreihen aufweisen kann, ist durchschnittlich $12-19\ \mu$ hoch. Es enthält ein gröberes, weitmaschiges und unregelmäßiges Netzwerk von Prosekretkörnern, die nur im basalen Teil besonders dicht liegen,

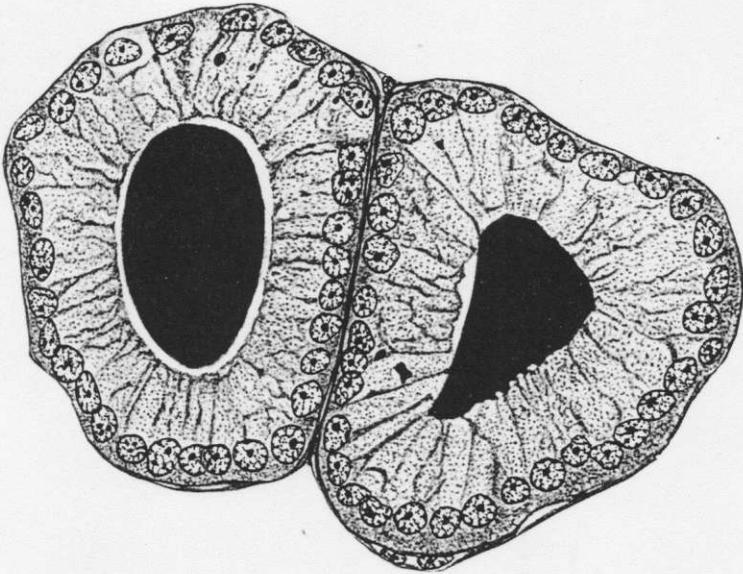


Abb. 20. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♂ von *L. agilis*, dem vom 27. V. bis 7. VII. 1934 täglich, mit Ausnahme jedes siebenten Tages, 15 M.E. thyreotropes Hormon injiziert wurden, und das am 28. VII. 1934, kurz vor seinem Tode, konserviert wurde.
Susa, Azan. Vergr. 810fach.

so daß das Epithel, da in ihm ganz wenige intrazelluläre Kolloidtropfen vorhanden sind, sehr leer aussieht. Zellteilungen konnten in dieser Schilddrüse, die zwar gut durchblutet ist, aber nur wenige Granulocyten enthält, nicht festgestellt werden. Zu erwähnen wäre noch, daß die Tiere die Zufuhr dieser großen Hormonmengen nicht vertragen. Sie hören allmählich auf zu fressen und magern stark ab, wobei die Augen tief einfallen. Schließlich werden sie sehr matt und sterben an allgemeiner Körperschwäche, die wohl durch eine Störung des gesamten inkretorischen Systems bedingt ist. Ferner tritt eine starke Vermehrung der Chromatophoren ein, so daß die Eidechsen dunkel oder fast schwarz werden. Diese Erscheinung ist aber nicht auf das thyreotrope Hormon, sondern, wie es freundlichst von der Firma

SCHERING-KAHLBAUM bestätigt wurde, auf das im Präparat in geringen Mengen vorhandene Melanophorenhormon zurückzuführen.

Eine andere männliche Eidechse, die vom 23. VI. bis 4. IX. 1934 täglich, mit Ausnahme jedes 7. Tages, 15 M.E. Hormon erhalten hatte und kurz vor ihrem Tode konserviert worden war, besitzt eine Schilddrüse, deren Epithel durchschnittlich nur noch 8—13 μ hoch ist (Abb. 21). Die deutlich abgegrenzten Zellen, die sich nicht teilen, sind zylinderförmig. Sie enthalten ein grobmaschiges, ziemlich gleichmäßig verteiltes Netzwerk von feinen Prosekretkörnern, die mitunter einen schmalen Saum am apikalen Zellende bilden. Trotzdem sehen die Zellen, in denen

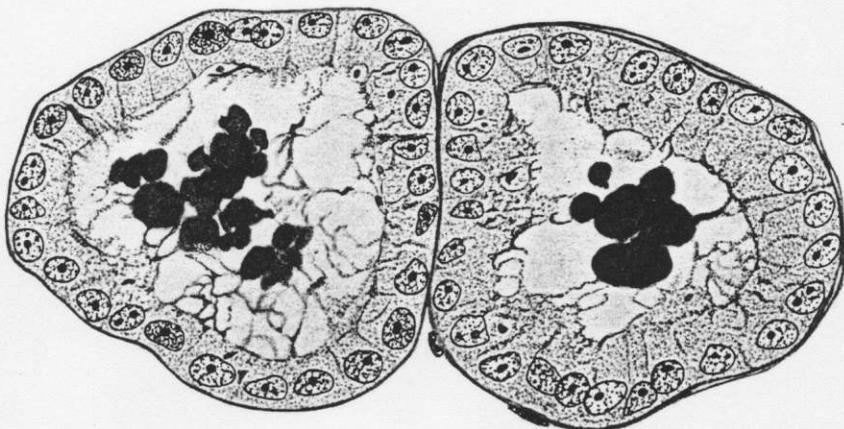


Abb. 21. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♂ von *L. agilis* (8,2/19,1 cm), dem vom 23. VI. bis 4. IX. 1934 täglich, mit Ausnahme jedes siebenten Tages, 15 M.E. thyreotropes Hormon injiziert wurden, und das am 4. IX. 1934, kurz vor seinem Tode, konserviert wurde. Susa, Azan. Vergr. 810fach.

nur wenige Kolloidtropfen vorhanden sind, sehr leer aus und haben ihre sekretorische Tätigkeit weitgehend herabgesetzt. Das Follikellumen enthält zahlreiche größere, sich schwach rötlichblau färbende Kolloidtropfen, die zum Teil zusammenfließen und in einem aus feinen Kolloidtropfen bestehenden Netzwerk liegen, das besonders am Epithelrande verbreitert sein kann. Die Gefäße und interfollikulären Lakunen sind zum Teil mit Erythrocyten gefüllt, zwischen denen sich wenige, meistens mit Kolloidtröpfchen vollgepfropfte Granulocyten befinden.

Die Schilddrüse von drei weiteren Männchen, denen vom 4. VII. bis 27. VIII. bzw. 7. IX. 1934 täglich, wieder mit Ausnahme jedes 7. Tages, 15 M.E. Hormon injiziert worden waren, ist derjenigen der zu dieser Zeit unbehandelten Tiere sehr ähnlich. Dasselbe ist auch bei einem anderen Männchen der Fall, das nur vom 23. VI. bis 26. VII.

tächlich die gleiche Hormonmenge erhalten hatte. Die Schilddrüse dieser Tiere setzt sich aus kleineren und größeren Follikeln zusammen, die gewöhnlich mit frisch ausgeschiedenem, zahlreiche kleine Randvakuolen aufweisendem Kolloid gefüllt sind (Abb. 22). Nur im peripheren Teil sind einige, dickflüssiges Kolloid enthaltende Follikel vorhanden. Das Follikelepithel ist durchschnittlich $4-7\ \mu$, an einzelnen Stellen, besonders an den stark abgerundeten Ecken, bis $10\ \mu$ hoch und besteht aus schwach zylinderförmigen, meistens jedoch kubischen Zellen, die

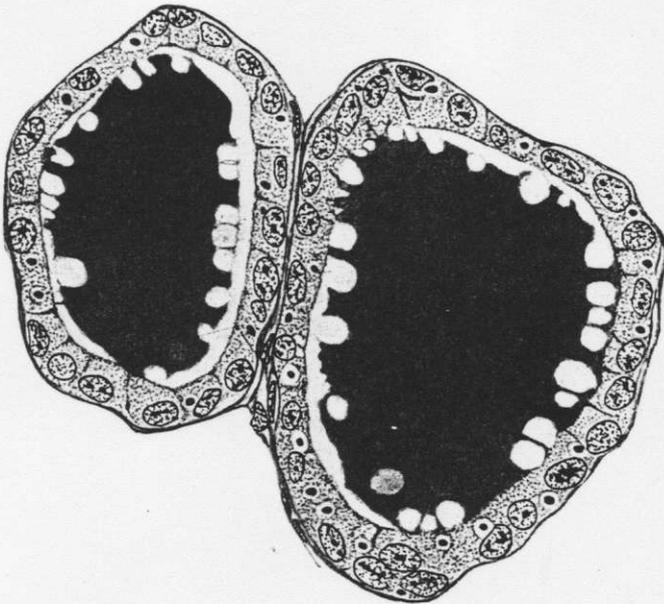


Abb. 22. Follikel aus dem mittleren Teil der Schilddrüse eines ♂ von *L. agilis* (7,7 cm), dem vom 23. VI. bis 26. VII. 1934 täglich, mit Ausnahme jedes siebenten Tages, 15 M.E. thyreotropes Hormon injiziert wurden, und das am 27. VII. 1934, kurz vor seinem Tode, konserviert wurde.
Susa, Azan. Vergr. 810fach.

sich nicht teilen. Sie befinden sich in normaler sekretorischer Tätigkeit und enthalten nur wenige, sich blau färbende Kolloidtropfen. In dieser gut durchbluteten Schilddrüse, in der nur einzelne Granulocyten liegen, findet auch eine Epitheldesquamation in dem geringen Umfange statt, wie sie in normalen Schilddrüsen zu beobachten ist. Diese Schilddrüse ist also, wenn man von dem Vorhandensein der intrazellulären Kolloidtropfen und dem Fehlen von Mitosen im Follikelepithel absieht, derjenigen der im Juli konservierten normalen Tiere ziemlich ähnlich (vgl. Teil I, Abb. 19). Die anfänglich durch die Hormonzufuhr hervorgerufene Hyperfunktion ist geschwunden, und die Schilddrüse ist wieder in normalem Umfange sekretorisch tätig.

B. Über die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse solcher Eidechsen, die sich im Zustande der Kältestarre befinden.

Zur Feststellung der Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse solcher Eidechsen, die sich im Zustande der Kältestarre befinden, wurden folgende zwei aus je sechs Tieren bestehende Versuchsreihen angesetzt:

In dem ersten Versuch, der vom 13.—24. II. 1934 dauerte, erhielten je zwei in Terrarien eingewinterte und in normaler, durch die Jahreszeit bedingter Kältestarre befindlichen Tiere täglich 4 M.E., 12 M.E. und 16 M.E. Hormon, das auf Umgebungstemperatur abgekühlt worden war. Die Tiere wurden 24 Stunden nach der letzten Injektion konserviert.

Bei dem anderen, im Mai 1934 ausgeführten Versuch wurden die Tiere am 12. V. in einer Glasschale in einen Kühlschrank gesetzt, dessen Temperatur zwischen 6° und 7° C schwankte. Nachdem die Tiere in eine leichte Kältestarre gefallen waren, wurden ihnen vom 18.—20. V. täglich je 15 M.E. Hormon (auf Zimmertemperatur erwärmt) injiziert, worauf sie am 21. V. konserviert wurden. Als Kontrollen dienten sowohl unbehandelte, im Kühlschrank untergebrachte Tiere, als auch solche, die, um den Einfluß des Lichtes auszuschalten, in einem im Freien aufgestellten und verdunkelten Terrarium gehalten und ebenfalls täglich mit 15 M.E. Hormon behandelt wurden.

Die beiden Versuche ergaben, daß die Schilddrüse der sowohl im Winter als auch im Sommer sich in einer Kältestarre befindenden Eidechsen durch die eingangs angegebenen Mengen thyreotropen Hormons nicht aktiviert wird.

Diese Ergebnisse werden noch durch eine weitere aus vier Zauneidechsen bestehende am 29. X. 1934 begonnene Versuchsreihe bestätigt, bei der die in einem im Glashaus aufgestellten Terrarium untergebrachten Tiere, die nur noch an besonders warmen Tagen über Mittag aus ihren Verstecken hervorkamen, täglich 10 M.E. thyreotropes Hormon erhielten. Die Tiere, die am 29. XI. bzw. 8. XII. konserviert wurden, besaßen eine Schilddrüse, die zwar leicht aktiviert war, aber mit derjenigen der Kontrolltiere weitgehend übereinstimmte, so daß die erhöhte Aktivität nicht auf die Wirkung des Hormons, sondern wohl nur auf die zeitweilig über Mittag erfolgende erhöhte Erwärmung zurückgeführt werden muß.

C. Zusammenfassung der Ergebnisse über die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Eidechsen-Schilddrüse.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß auch die Schilddrüse der Eidechsen im Sommer durch das thyreotrope Hormon aktiviert wird, wobei die durch dieselbe Menge des Wirkstoffes bewirkte Funktions-

steigerung starken individuellen Schwankungen unterworfen ist. Sie wird durch eine starke Erhöhung des Follikel­epithels und durch eine umfangreiche Kolloidausschüttung gekennzeichnet, die so weit gehen kann, daß in allen Follikeln nur noch geringe Spuren von Kolloid vorhanden sind. Gleichzeitig findet in den Follikel­epithelzellen eine Kolloid­speicherung in Form von kleinen Tropfen statt, die aber später in das Follikellumen ausgestoßen werden, und es erfolgt eine erhöhte, wenn auch nicht sehr umfangreiche mitotische Vermehrung der Follikel­epithelzellen. Diese führt stellenweise zur Bildung eines mehrschichtigen Epithels und zu einer Epitheldesquamation, die von einer Einwanderung von kleinen Lymphocyten und Granulocyten begleitet wird und so weit gehen kann, daß das Follikellumen von diesen Zellen ausgefüllt wird. Dabei nehmen die Granulocyten das im Follikellumen enthaltene Kolloid in kleinen Tropfen auf, wandern in die Blutbahn zurück und geben das von ihnen aufgenommene Kolloid an den Körper ab. Diese mit Zellen gefüllten Follikel gehen aber nicht zugrunde. Vielmehr degenerieren bei weiterer Hormonzufuhr die in ihrem Lumen liegenden Epithelzellen, und ihre Reste werden von den Lymphocyten fortgeschafft, so daß die Follikel wieder ein normales Aussehen annehmen. Sie und auch die übrigen werden wieder mit Kolloid gefüllt. Ihr Epithel wird einschichtig und niedriger und gibt die intrazellulären Kolloidtropfen an das Follikellumen ab, so daß die Schilddrüse schließlich ihr normales Aussehen erhält, und die Follikel wieder in normalem, der Jahreszeit entsprechendem Umfange sekretorisch tätig sind.

Ein anderes Verhalten zeigen dagegen solche Eidechsen, die sich entweder im Winter oder im Sommer im Zustande der Kältestarre befinden. Bei ihnen wird die Schilddrüse durch Zufuhr von thyreotropem Hormon nicht aktiviert.

Die Ergebnisse über die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Sommerschilddrüse der Eidechsen stimmen mit den Befunden an Amphibien (UHLENHUTH und SCHWARTZBACH 1927 und 1928, INGRAM 1928, GRANT 1930, KUHN 1933 u. a.) und an Säugetieren (Literatur siehe bei LOESER 1934) weitgehend überein. Sie bestätigen auch die Angaben von LOEB (1932) und JUNKMANN und SCHOELLER (1932), daß bei täglicher Injektion des Wirkstoffes über Wochen hinaus eine Anpassung der Tiere an das Hormon stattfindet, wobei die Hypertrophie der Schilddrüse abnimmt, was sich nach SIEBERT und SMITH (1930) auch auf die Stoffwechsellage auswirkt.

V. Über den Funktionsmechanismus der Schilddrüse.

Aus diesen Untersuchungen, sowie aus zahlreichen weiteren von anderen Autoren veröffentlichten Befunden (Literatur siehe LOESER 1934) läßt sich über den Funktionsmechanismus der Schilddrüse folgendes aussagen:

Die Tätigkeit der Schilddrüse ist weitgehend von dem Hypophysenvorderlappen, und zwar von dem in ihm erzeugten thyreotropen Hormon abhängig, was daraus hervorgeht, daß sie nach Hypophysektomie ihre Funktion herabsetzt, nach Implantation von Vorderlappen bzw. nach Injektion von thyreotropem Hormon dagegen aktiviert wird. Der in dem Vorderlappen erzeugte Wirkstoff gelangt in die Blutbahn, in der er nach LOESER (1934) nur in sehr geringen Mengen vorhanden ist, und wirkt von hier aus, wie es EITEL, KREBS und LOESER (1933) an Kulturen *in vitro* feststellen konnten, direkt, also ohne Vermittlung des Nervensystems, auf die Schilddrüse ein. Da die Abgabe des thyreotropen Wirkstoffes unter normalen Bedingungen ziemlich gleichmäßig zu erfolgen scheint, bewirkt er auch, wie es besonders aus den jahrescyclischen histologischen Untersuchungen hervorgeht, eine ebenso gleichmäßige Kolloidbildung, Kolloidspeicherung in den Follikeln und Abgabe desselben an den Körper. Eine plötzlich einsetzende, auf kurze Zeit beschränkte und umfangreiche rhythmische Kolloidentleerung, wie sie z. B. FLORENTIN und WEIS (1930) und HERMANN (1933) annehmen, erfolgt bei den Eidechsen nicht. Das von der Schilddrüse ausgeschiedene Hormon, das entweder einen einzigen hochmolekularen Stoff darstellt, der das Thyroxin als einen Baustein enthält, oder aber eine Vielheit von Stoffen, die voneinander chemisch verschieden, nach unserer Kenntnis biologisch ähnlich wirken dürften, greift nicht direkt an der Schilddrüse an. Vielmehr wirkt es, wie es besonders aus den Versuchen von KUSCHINSKY (1933) hervorgeht, indirekt, und zwar wohl über das Nervensystem, auf den Hypophysenvorderlappen ein. Entsprechend seinem Verbrauch im Körper regelt es die Erzeugung und Abgabe des thyreotropen Hormons, so daß die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens in bezug auf die Erzeugung des thyreotropen Hormons und die der Schilddrüse gegenseitig weitgehend voneinander abhängen. Grundbedingung für die Entfaltung der dem thyreotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens eigenen Wirkung ist aber eine günstige Reaktionslage der Schilddrüse (LOESER 1934). Jede Verschiebung derselben durch Einschränkung der Schilddrüsenfunktion, sei es durch Dijodtyrosin und Thyroxin (LOESER) oder durch Kälte, schwächt die Hormonwirkung ab. Ebenso ist die Wirkung des Thyroxins von einer

günstigen Reaktionslage des Hypophysenvorderlappens abhängig, da es keinen Einfluß auf die Schilddrüse solcher Eidechsen ausübt, die sich im Zustande der Kältestarre befinden, und da es auch bei Kaulquappen und *Triton*-Larven, die bei Temperaturen von 5—7° C gehalten werden, die Metamorphose nicht auszulösen vermag. Ferner scheint aber sowohl die Schilddrüse als auch die Hypophyse noch eine Art von Selbststeuerung zu besitzen, was aus dem Auftreten von hypothyreotischen Erscheinungen bei künstlicher Hyperthyreose und aus dem Nachlassen der Hypertrophie der Schilddrüse bei täglicher Injektion von thyreotropem Hormon über einen längeren Zeitraum hinaus hervorgeht.

Eine weitere Frage ist die, wie das Kolloid, das wohl als Träger des Schilddrüsenhormons angesehen werden muß, gebildet wird und auf welchem Wege es in das Follikellumen gelangt.

Das Follikel­epithel der Eidechsen­schilddrüse besteht nur aus einer Art von Epithelzellen, welche, soweit sie nicht durch besondere Sekretionsprozesse erschöpft sind und sich in Degeneration befinden, auch bei erwachsenen Tieren die Fähigkeit besitzen, sich mitotisch zu teilen. Ausnahmsweise können zwischen ihnen Granulocyten und gewöhnliche Lymphocyten liegen, die im Begriff sind, in das Follikellumen einzuwandern, denen aber keine Bedeutung für den normalen Sekretionsprozeß zukommt. Außer den Restzellen (HEIDENHAIN), die aber bereits bei jungen Tieren zur Neubildung von Follikeln verbraucht werden, kommen besondere Parenchymzellen (BABER 1876 und 1881), protoplasmatische (HÜRTHLE 1894) oder parafollikuläre Zellen (NONIDÉZ 1932 und 1933) in der Eidechsen­schilddrüse nicht vor. Diese Zellen, die besonders in der Schilddrüse von Säugetieren und Tauben vorhanden sind, sollen nach HÜRTHLE zur Vergrößerung und Neubildung von Follikeln dienen, während TAKAGI (1922) in ihnen besondere Drüsenzellen sieht, welche ihr Sekret direkt an das Follikellumen abgeben. NONIDÉZ (1932) hält sie dagegen für eine besondere Art von sekretorischen Epithelzellen oder für solche Zellen, welche die Fähigkeit besitzen, Stoffe aus dem Kolloid aufzunehmen und an die Blutbahn abzugeben.

Die sekretorisch tätige Follikel­epithelzelle ist von kubischer bis zylinderförmiger Gestalt, mit gerader oder ziemlich gleichmäßig in das Follikellumen vorgewölbter apikaler Zellgrenze. Sie wird von den benachbarten Zellen durch deutlich erkennbare, gewöhnlich aus feinen, dicht nebeneinander liegenden Körnchen bestehende Grenzen getrennt, in denen bei einwandfreier Konservierung keine interzellulären Kanäl-

chen festzustellen sind. Der große runde oder schwach ovale, ziemlich regelmäßige Kern liegt in der Nähe der Zellbasis und enthält in einem feinen chromatischen Netzwerk gewöhnlich einen oder mehrere Nucleolen. Im Plasma sind zahlreiche feine, mit Azan sich mehr oder minder rötlich färbende Körner vorhanden, die im basalen Abschnitt, besonders zu beiden Seiten des Kernes, in Strängen oder in einem grobmaschigen, unregelmäßigen Netzwerk angeordnet sind, während sie am apikalen Saum eine dichte und ziemlich breite Lage bilden, die sich mit dem Plasma bläulich färbt. Diese Granula, deren Ursprung nicht geklärt ist, treten in ruhenden Epithelzellen — vorzugsweise in der Winterschilddrüse — nur in geringer Zahl auf und bilden in ihnen auch keinen besonderen, sich bläulich färbenden apikalen Saum, so daß sie als Indikatoren für den funktionellen Zustand der Schilddrüse angesehen werden müssen. Während unter anderen UHLENHUTH (1928) und ALEXANDROV (1930) der Ansicht sind, daß sie zur Erzeugung des Kolloids nicht aktiv beitragen, sehe ich in ihnen die das Kolloid bildenden Prosekretkörner. Sie werden nicht in dieser Form, wie es auch UHLENHUTH (1928) an mit Neutralrot vital gefärbten Schilddrüsenepithelzellen von *Ambystoma* feststellen konnte, in das Follikellumen ausgestoßen, sondern werden in der Nähe des Zellrandes verflüssigt und diffundieren dann in das Follikellumen als eine kolloidartige Flüssigkeit, die hier zu dem dünnflüssigen, mit Azan sich blau färbenden, homogenen Kolloid eingedickt wird. Eine Beteiligung des GOLGI-Apparates an der Bereitung des Kolloids, wie es z. B. HIRSCHLEROWA (1927) annimmt, konnte nach UHLENHUTH (1934) bisher nicht einwandfrei nachgewiesen werden.

Neben der durch Diffusion des verflüssigten Prosekretes in das Follikellumen erfolgenden Kolloidabgabe, was als der normale Sekretionsprozeß des Follikelepithels angesehen werden muß, kann das Kolloid auch in Form von kleineren Tropfen in das Follikellumen ausgeschieden werden. Doch ist diese Art der Kolloidabgabe an bestimmte physiologische Zustände der Schilddrüse gebunden, welche im normalen Jahrescyclus gewöhnlich nur während einer kurzen Periode auftreten. So sind intrazelluläre Kolloidtropfen in der Schilddrüse von *L. agilis* gelegentlich im Februar und Mai, ziemlich regelmäßig im Juni vorhanden, während sie sich bei *L. vivipara* gegen Ende der Trächtigkeitsperiode, bei der aus der Südschweiz stammenden *L. muralis* und bei der dalmatischen *L. serpa* dagegen in den Wintermonaten vorfinden. Bei der dalmatischen *Lacerta fiumana* WERN. treten sie ziemlich regelmäßig, wenn auch nicht bei allen Tieren, im Mai auf, während sie bei

Gymnodactylus marmoratus (KUHLE) von der Weihnachtsinsel sowohl bei kurz vor dem Schlüpfen stehenden Embryonen, als auch bei nicht geschlechtsreifen und bei erwachsenen Tieren stets vorhanden zu sein scheinen. Ferner ist ihr Vorkommen in der normalen Schilddrüse von Amphibien (UHLENHUTH 1927), Schildkröten (GALEOTTI 1897), Vögeln (FLORENTIN und WEIS 1930) und Säugetieren (BIONDI 1892, HÜRTHLE 1894, ANDERSSON 1894, BENSLEY 1914 und 1916 u. a.) beschrieben worden. Außerdem treten sie regelmäßig und in großer Zahl in Schilddrüsen auf, die durch Einwirkung von erhöhten Temperaturen oder durch thyreotropes Hormon stark aktiviert worden sind. HÜRTHLE (1894) fand sie hauptsächlich noch in solchen Drüsen, die durch Wegnahme eines Teiles des Drüsengewebes oder durch Unterbindung des Ductus choledochus gereizt wurden, während sie ANDERSSON (1894) besonders zahlreich bei Katzen, Hunden und Kaninchen beobachtete, welche mit Pilocarpin behandelt wurden, was aber SCHMID (1896) bei Wiederholung der Versuche nicht bestätigen konnte.

Wie die Hitzeversuche und die Versuche mit thyreotropem Hormon zeigen, treten die intrazellulären Kolloidtropfen bei sehr starker Steigerung der Kolloiderzeugung auf. Ferner sind sie während solcher Perioden vorhanden, in denen, nach den Befunden an den aus der Südschweiz und aus Dalmatien stammenden Eidechsen zu urteilen, durch das Zusammenwirken von Innenwelt- und Umweltfaktoren Störungen im Sekretionsprozeß auftreten, derart, daß die noch sekretorisch tätigen Epithelzellen infolge einer stärkeren intrafollikulären Kolloidstauung das von ihnen erzeugte Kolloid nicht im gesamten Umfange an das Follikellumen abgeben können. Hieraus geht hervor, daß die intrazellulären Kolloidtropfen wohl dadurch entstehen, daß bei einer normalen, besonders aber bei einer überstürzten Kolloidbildung eine geordnete Abgabe des Kolloids an das Follikellumen nicht erfolgt. So kommt es zur intrazellulären Speicherung desselben in Form von kleinen, homogenen Tropfen, die sich, entsprechend dem intrafollikulären Kolloid, blau oder rötlich färben, und die hauptsächlich in dem zwischen Kern und apikaler Zellwand befindlichen Bezirk, ausnahmsweise aber auch in der Nähe der Zellbasis liegen. Sie sind gewöhnlich von einem hellen Hof umgeben, der zwar mitunter, wie es UHLENHUTH (1927) annimmt, durch Schrumpfung des Plasmas entstanden sein kann, meistens jedoch eine Vakuole darstellt, in der zuweilen Reste einer eiweißhaltigen Flüssigkeit zu erkennen sind. Diese Kolloidtropfen wandern gewöhnlich wohl erst bei einem Nachlassen der Störung des Sekretionsprozesses an die apikale Zellwand und werden hier in das Follikellumen

ausgestoßen, wo sie mit dem in ihm vorhandenen Kolloid verschmelzen. Werden solche Zellen längere Zeit in der Kolloidabgabe gestört, so können die in ihnen vorhandenen Kolloidtröpfchen zu einem großen, homogenen Tropfen verschmelzen, der durch Hinzutreten von weiteren neu gebildeten Tröpfchen so vergrößert wird, daß er die ganze Zelle ausfüllen kann. Da in diesem Falle das in der Zelle vorhandene Plasma aufgelöst wird, so ist in dem Kolloidtropfen nur noch der Kern vorhanden, an dem mitunter eine Vakuole unbekannter Natur liegen kann. Solche LANGENDORFFSchen Kolloidzellen stoßen schließlich unter Zerreißeln der apikalen Zellwand das in ihnen enthaltene Kolloid in das Follikellumen aus und gehen dabei zugrunde.

Gelegentlich können noch von blasenartig aufgetriebenen, zylinderförmigen Zellen größere Plasmateile, die zahlreiche Prosekretkörner enthalten, abgeschnürt werden (siehe Teil I, Abb. 25). Diese Tropfen werden aber, ohne daß sich in ihnen Kolloid bildet, aufgelöst und vermischen sich völlig mit dem Kolloid. Ferner gelangen auch mit den ausgestoßenen Epithelzellen plasmatische Bestandteile in das Kolloid, die hier ebenfalls aufgelöst werden und in der Eidechsen-Schilddrüse nicht zur Kolloidbildung beitragen, während sich in ihnen nach HARMS (1935) bei verschiedenen mit Thyroxin behandelten *Periophthalmus*-Arten Kolloid bilden kann. Da aber dieser Vorgang nur bei Versuchstieren beobachtet wurde, deren Schilddrüsentätigkeit weitgehend gestört war, kann er nicht als ein Prozeß angesehen werden, dem eine wesentliche Bedeutung für die Kolloidbildung und Ausscheidung desselben in das Follikellumen zukommt.

Das Kolloid ist im Follikellumen gewöhnlich als homogene Masse gespeichert, welche bei hohem, lebhaft sekretorisch tätigem Epithel — bei Eidechsen vorwiegend im Sommer — dünnflüssig ist, mit Azan sich blau färbt und zahlreiche große Randvakuolen enthält. Bei längerem Verbleiben im Follikellumen dickt es allmählich ein, wird zähflüssig und färbt sich mit Azan rot. Dieses zähflüssige Kolloid, das vorwiegend im Winter auftritt, wenn das Follikelepithel weitgehend seine sekretorische Tätigkeit herabgesetzt hat, besitzt nur wenige kleine Randvakuolen. Im Frühjahr, wenn die Schilddrüse wieder zur normalen sekretorischen Tätigkeit übergeht, wird es wohl durch das frisch ausgeschiedene, dünnflüssige Kolloid verdünnt und vermischt sich völlig mit ihm.

In Übereinstimmung mit den Befunden UHLENHUTHS (1927) an *Ambystoma* ist es demnach möglich, nach der Beschaffenheit des Kolloids, nach dem Auftreten von Kolloidvakuolen und unter Berücksich-

tigung der Epithelverhältnisse die Aktivität der Schilddrüse zu beurteilen, was auch durch die Versuche mit thyreotropem Hormon und mit Thyroxin bestätigt wird.

Gelegentlich ist das Kolloid in eine körnige, mit Azan sich rot oder blau färbende Masse zerfallen, in der kleinere homogene Kolloidtropfen (siehe Teil I, Abb. 9) und besonders am Rande Kolloidvakuolen liegen können. Das Epithel dieser Follikel enthält zwar zahlreiche, über die ganze Zelle gleichmäßig verteilte Prosekretkörner, hat aber, da sie sich am apikalen Rande nicht verflüssigen, die Kolloidbildung ganz eingestellt. Da bei frisch gefangenen Zauneidechsen nur in zwei Fällen, bei *L. vivipara* und *L. fiumana* nur in je einem Falle eine Schilddrüse vorhanden ist, die ganz oder teilweise aus Follikeln mit gekörntem Kolloid zusammengesetzt ist, außerdem der körnige Zerfall des Kolloids nicht an eine bestimmte Jahreszeit gebunden ist, so handelt es sich bei diesen Tieren, wie es besonders aus den Versuchen von HARMS (1935) hervorgeht, um einen reversiblen Depressionszustand der Schilddrüse. Ähnliche Vorgänge in der Schilddrüse konnten auch ADLER (1916) bei Hitzeversuchen an Kaulquappen von *Rana temporaria* und HART (1922) bei solchen an weißen Mäusen feststellen. Andererseits scheint das gekörnte Kolloid auch bei normalen Tieren vorzukommen, da es BOLAU (1899) regelmäßig in der Schilddrüse von *Molge rusconii* von Sardinien fand. Ferner beschreibt ANDERSSON (1894) sein Vorkommen in den Follikeln der Schilddrüse junger Katzen, Hunde, Kaninchen und Ratten und stellt dabei fest, daß die Zahl der gekörnten Kolloid enthaltenden Follikel mit zunehmendem Alter der Tiere stetig abnimmt und bei älteren Individuen sehr gering ist.

Schließlich soll noch auf die Frage eingegangen werden, auf welchem Wege und in welchem Zustande das in dem Follikellumen gespeicherte Kolloid in die Blutbahn gelangt.

Die Anschauung, daß das Kolloid nach Schmelzung und Zerreißen des Follikelepithels direkt in die Blutbahn ausgeschieden wird, wie es z. B. BIONDI (1892), LANGENDORFF (1889) und neuerdings HERMANN (1933) und zum Teil auch FLORENTIN und WEIS (1930) annehmen, stellt eine völlig unbefriedigende Lösung dar. Zwar kann auch in der Schilddrüse der von mir untersuchten Eidechsen gelegentlich ein Zerreißen des Epithelsaumes vorkommen. Doch scheint dieser Vorgang, soweit er nicht auf Verletzungen der Schilddrüse bei der Präparation beruht, durchaus zufallsbedingt zu sein und läßt wegen seines sehr vereinzelt Auftretens eine geregelte Kolloidabgabe in der aktiven Thyreoidea als unmöglich erscheinen. Auch das Vor-

kommen von solchen Substanzen in den Lymph- und Blutgefäßen der Schilddrüse, die sich ähnlich wie das dünnflüssige chromophile Kolloid färben, kann nicht als Stütze für diese Anschauung herangezogen werden. Denn es ist bisher nicht einwandfrei nachgewiesen, daß es sich bei diesen Substanzen, die ich für ein eiweißhaltiges, durch die Fixierung bedingtes Fällungsprodukt der Lymphe und des Blutes halte, um Kolloid handelt. Außerdem ist eine derartige Substanz in den interfollikulären Lakunen und in den Gefäßen der Eidechsen-schilddrüse vorwiegend im Herbst und im Winter vorhanden, also zu solchen Zeiten, zu denen die Schilddrüse im Begriff ist, ihre Tätigkeit herabzusetzen, oder zu denen sie sie bereits weitgehend herabgesetzt hat.

Ferner wird die Anschauung vertreten, daß das im Follikellumen enthaltene Kolloid durch intra- oder interzelluläre Kanälchen (Ausführungskanälchen, HIRSCHLEROWA 1927, Interzellulärspalten, UHLENHUTH 1928), die das Acinuslumen mit den Lymph- und Bluträumen verbinden und die wohl zuerst von HÜRTHLE (1894) beschrieben worden sind, an den Körper abgegeben wird. Während die von HIRSCHLEROWA (1927) als Stütze für diese Anschauung beigebrachten Abbildungen wenig überzeugend sind, vielmehr den Eindruck machen, als handele es sich bei diesen Kanälchen um Kunstprodukte, gibt UHLENHUTH (1928) eine eingehende Beschreibung von ihrem Vorkommen in der lebendfrischen Schilddrüse von *Ambystoma*. Er konnte beobachten, daß sich am Ende des Larvenlebens dieses Salamanders die Interzellulärspalten öffnen, der Follikelinhalt in homogener Form oder als kleine Tropfen in die Spalten eintritt und in ihnen bis zur Basalmembran vorgeschoben wird, durch welche er in den Blutsinus diffundiert. »Die auf diese Weise erfolgte Entleerung des Follikels und Entspannung der Follikelwand und ihrer Zellen bedeutet für die Zellen einen Reiz, auf welchen sie mit starker Sekretion zweier Stoffe, des chromophilen und chromophoben Kolloids, reagieren. Infolge der starken und sehr beschleunigten Sekreterzeugung schwellen die Zellen stark an, wodurch es zum Verschuß der Interzellulärräume und zu einem automatischen Aufhören weiteren Sekretaustrittes aus dem Follikelepithel kommt. Infolgedessen füllen sich die Follikel wieder mit Kolloid an. Die dadurch bewirkte erhöhte Spannung bringt den Sekretionsprozeß in den Zellen wieder zum Stillstand.«

Dieser Sekretionsprozeß setzt also eine rhythmische Entleerung des Kolloids voraus, wie sie zwar gegen Ende der Larvenperiode von *Ambystoma* erfolgt, dagegen bei der Metamorphose der einheimischen Urodelen

und auch im jahrescyclischen Verhalten der Eidechsen-Schilddrüse nicht zu beobachten ist. Ferner konnte ich sowohl an fixierten als auch an lebendfrisch untersuchten Eidechsen-Schilddrüsen, besonders auch in solchen Fällen, in denen durch Injektion von thyreotropem Hormon eine rasche und weitgehende Kolloidausschüttung bewirkt wurde, derartige Interzellulärspalten nicht einwandfrei feststellen. Deshalb ist wohl anzunehmen, daß der Durchtritt des intrafollikulären Kolloids durch Interzellulärspalten nicht den gewöhnlichen Weg der Kolloidabgabe darstellt.

Weiterhin kann das Kolloid noch durch Granulocyten in die Blutbahn geschafft werden, was aber nur in solchen Schilddrüsen beobachtet werden konnte, die sehr stark durch thyreotropes Hormon aktiviert wurden (vgl. Abb. 15 und 17). Die Granulocyten, die in stark schwankender Menge in den Gefäßen und intrafollikulären Lakunen der Schilddrüse vorkommen, in ihr aber nicht gebildet werden, wandern durch die Wandung der Follikel in das mit Kolloid gefüllte Lumen. Hier nehmen sie unter Verflüssigung der in ihnen enthaltenen Körnchen das Kolloid in Form kleiner Tropfen auf. Darauf kehren sie wieder durch die Follikelwandung oder, falls die Follikel völlig degeneriert sind, durch die zwischen den Zellresten befindlichen Lücken in die interfollikulären Lakunen zurück und gelangen von hier aus in die abführenden Gefäße.

Der gewöhnliche Weg aber, auf dem das Kolloid bei normaler sekretorischer Tätigkeit der Schilddrüse das Follikellumen verläßt, ist wohl der, daß es von den Epithelzellen wieder aufgenommen wird, durch sie hindurchwandert und dann durch die Follikelhülle in die Blutbahn ausgeschieden wird. Der Prozeß soll nach GRANT (1930 und 1931), OKKELS (1933), FIGGE und UHLENHUTH (1933) und UHLENHUTH (1934) so vor sich gehen, daß das intrafollikuläre Kolloid von dem apikalen Zellende in Form von färbbaren Tropfen absorbiert wird, diese Tröpfchen sich in der Zelle verflüssigen und dann durch die Zellbasis hindurchdiffundieren. Diese Anschauung, die sich besonders auf die Vorgänge in den mit Hypophysenvorderlappenextrakten bzw. mit thyreotropem Hormon aktivierten Schilddrüsen stützt, berücksichtigt nicht, daß in der normalen Schilddrüse nur zu gewissen Zeiten intrazelluläre Kolloidtropfen auftreten, und daß sie gerade während der gesamten aktiven Phase in der Eidechsen-Schilddrüse meistens fehlen, was auch UHLENHUTH (1927) bei *Ambystoma* feststellen konnte. Außerdem werden die Kolloidtröpfchen, wie bereits angeführt, in das Follikellumen ausgestoßen, während eine Wanderung derselben nach dem basalen Zell-

ende, welche, wenn sich die Tröpfchen allmählich verflüssigen sollen, mit einer Verkleinerung ihres Umfanges verbunden sein müßte, nicht zu beobachten ist. Es ist also demnach der Nachweis nicht zu erbringen, daß das Kolloid, besonders das zähflüssige, in derselben Form den Follikel verläßt, in der es in seinem Lumen gespeichert wird. Deshalb muß man annehmen, daß es zunächst in einen dünnflüssigen Zustand, in dem es sich mit den das chromophile Kolloid darstellenden Farbstoffen nicht färbt, übergeführt und dann durch die Follikelepithelzelle hindurch an die Blutbahn abgegeben wird. Ähnliche Vorgänge einer primären Speicherung und sekundären Mobilisierung von Stoffen sind ja hinreichend aus dem Tier- und Pflanzenreich bekannt. Es sei nur an den Glykogenstoffwechsel der Leber und an die Stärkesynthese bei Pflanzen und ihren Abbau durch Diastase erinnert, wobei an den Stärkekörnern die bekannten Korrosionserscheinungen auftreten.

Auch die Schilddrüse weist besondere Eigentümlichkeiten auf, die mit der Entleerungstätigkeit in engem Zusammenhang stehen. Es sind dieses die besonders am Rande des chromophilen Kolloids liegenden Vakuolen, deren Zahl und Größe der Tätigkeit der Schilddrüse entsprechend zunimmt. Sie finden sich besonders zahlreich in solchen Follikeln, in denen unter Einfluß des thyreotropen Hormons eine überstürzte Kolloidabgabe stattfindet. Ferner treten sie auch bei der während der Metamorphose der Amphibien erfolgenden Kolloidentleerung in großer Zahl auf (UHLENHUTH 1927, GRANT 1931, KLUMPP und EGGERT 1934).

Die Rand- oder Kolloidvakuolen sind zuerst von Verson (1871) und dann von ANDERSSON (1894) in der lebendfrischen Schilddrüse beobachtet worden, wobei ANDERSSON feststellen konnte, daß ihre Entstehung mit dem Auftreten von intrazellulären Vakuolen (»ANDERSSON-Vakuolen«) zusammenhängt. LANGENDORFF (1889), HÜRTHLE (1894), SCHMID (1896), KRAUS (1914), ALEXANDROV (1930) u. a. betrachten sie dagegen als durch die Konservierung bedingte Kunstprodukte, was sie damit begründen, daß die Zahl dieser Vakuolen von der Zusammensetzung der angewandten Konservierungsflüssigkeit abhängig ist. So erklärt ALEXANDROV (1930) die Zunahme der Zahl der Vakuolen dadurch, daß »das Kolloid in dichten Drüsen die Fähigkeit besitzt, bei der Fixation stärker zu schrumpfen als die Kolloidsubstanz in den Drüsen der Embryonen und erwachsenen Tiere«, was aber den Befunden in der Eidechsen-Schilddrüse widerspricht. Denn bei diesen Tieren ist bei Gebrauch derselben Fixierungsflüssigkeit (Susa nach HEIDENHAIN) die Zahl der Randvakuolen in der Winterschilddrüse, in der das Kolloid

dickflüssig ist und stark schrumpft, sehr gering, während sie in der aktiven, dünnflüssiges und kaum schrumpfendes Kolloid enthaltenden Sommerschilddrüse in großer Zahl auftreten. Außerdem sind sie, wie es auch UHLENHUTH (1928) feststellen konnte, in der lebendfrischen Schilddrüse vorhanden. Hieraus geht hervor, daß es sich bei ihnen um keine postmortalen Kunstprodukte handelt, sondern um solche Gebilde, die eine Substanz enthalten, welche sich von dem chromophilen Kolloid durch andere Brechungsverhältnisse unterscheidet und ein so niedriges Molekulargewicht besitzt, daß sie durch die meisten Konservierungsmittel nicht mehr fällbar ist.

Es wäre wohl denkbar, daß die ANDERSSON-Vakuolen, die nach UHLENHUTH (1927 und 1928) zuerst im basalen Teil der Follikelepithelzellen auftreten, dann apikalwärts wandern und schließlich in das Follikellumen eintreten, Stoffe enthalten, die den hochmolekularen Follikelinhalt in eine Substanz von niedrigem Molekulargewicht umwandeln. Dieses könnte vielleicht durch Fermente erfolgen, über deren Anwesenheit in der Schilddrüse Angaben von JUSCHTSCHENKO (1909) vorliegen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß das im Follikellumen gespeicherte chromophile Kolloid durch Stoffe (Fermente?), die in den ANDERSSON-Vakuolen enthalten sind, in eine Substanz von so niedrigem Molekulargewicht übergeführt wird, daß sie durch die gebräuchlichsten Konservierungsmittel nicht mehr fällbar ist, und daß diese das Schilddrüsenhormon enthaltende Substanz dann durch die Follikelwandung in die Blutbahn diffundiert.

Diese Arbeitshypothese ermöglicht uns wohl ein Verständnis des Mechanismus der Kolloidentleerung. Wieweit sie aber den Vorgängen wirklich entspricht, muß erst durch weitere Untersuchungen dargelegt werden.

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß auf Grund der Lage des GOLGI-Apparates von COWDRY (1922), LUDFORD und CRAMER (1929) u. a. angenommen wird, daß die Follikelepithelzelle das in ihr gebildete Sekret nicht nur in das Follikellumen, sondern auch direkt in die Blutbahn ausscheiden kann. Diese Anschauung konnte jedoch UHLENHUTH (1934) durch Untersuchungen an *Triturus torosus* nicht bestätigen. Sie ist wenig wahrscheinlich, wenn man in Betracht zieht, daß auch in dem Kolloid der Winterschilddrüse, deren Follikelepithel seine sekretorische Tätigkeit weitgehend eingestellt hat, gelegentlich intrazelluläre Kolloidtropfen und gewöhnlich kleine Kolloidvakuolen vorhanden sind, die auf eine geringe, der Tätigkeit der Schilddrüse entsprechende Absorption des im Follikellumen gespeicherten Kolloids schließen lassen.

VI. Schriftenverzeichnis.

(Weitere hier nicht aufgeführte Arbeiten siehe bei Eggert (1935) und Loeser (1934).

- Abel, A., Backus, R., Bourquin, H. u. Gerard, R.: Tryptophan and thyroid function. *Amer. J. Physiol.* **73** (1925). — Adams, E.: The effects of hypophysectomy and anterior lobe administration on the skin and thyroid of Triton cristatus. *J. exper. Biol.* **10** (1933). — Adams, E., Kuder, A. u. Richards, L.: The endocrine glands and molting in Triturus viridescens. *J. exper. Zool.* **63** (1932). — Adler, L.: Metamorphosestudien an Batrachierlarven. I. Exstirpation endokriner Drüsen. A. Exstirpation der Hypophyse. *Roux' Arch.* **39** (1914). — Untersuchungen über die Entstehung der Amphibienneotenie. Zugleich ein Beitrag zur Physiologie der Amphibienschilddrüse. *Pflügers Arch.* **164** (1916). — Alexandrov, W.: Cytologische Untersuchungen der Schilddrüse. *Arch. Russe d'Anatomie, d'Histologie et d'Embryologie* **9** (1930). — Allen, B.: Effects of extirpation of the anterior lobe of the hypophysis of Rana pipiens. *Biol. Bull.* **32** (1917). — The effects of transplantation of the several parts of the adult hypophysis into tadpoles in Rana pipiens. *Anat. Rec.* **20** (1920). — Andersson, O.: Zur Kenntnis der Morphologie der Schilddrüse. *Arch. f. Anat.* **1894**. — Aron, M.: Particularités histologiques de la réaction de la thyroïde aux extraits de lobe antérieur d'hypophyse. *C. r. Soc. Biol. Paris.* **103** (1930). — Indications apportées par la méthode des injections hypophysaires sur le fonctionnement de la thyroïde et ses testes morphologiques. *Ebenda* **103** (1930). — Baber, E.: Researches on the minute structure of the thyroid gland. *Phil. Trans. Roy. Soc. London* **172** (1882). — Bolau, H.: Glandula thyroidea und Glandula thymus der Amphibien. *Zool. Jb. Abt. Anat.* **12** (1899). — Cameron, A. u. Carmichael, J.: Contributions to the biochemistry of jodine. III. The comparative effects of thyroid and iodide feeding on growth in white rats and rabbits. *J. exper. Chemistry* **45** (1920/21). — Collip, J. u. Thompson, D.: Beiträge zur Kenntnis der Physiologie des Gehirnanhangs. *Virchows Arch.* **290** (1933). — Cowdry, E.: The reticular material as an indicator of physiologic reversal in secretory polarity in the thyroid cell of the guinea-pig. *Amer. J. Anat.* **30** (1922). — Cramer, W. u. Ludford, B.: On cellular activity and cellular structure as studied in the thyroid gland. *J. of Physiol.* **61** (1926). — Eggert, B.: Zur Morphologie und Physiologie der Eidechsen-Schilddrüse. I. Das jahreszeitliche Verhalten der Schilddrüse von Lacerta agilis L., L. vivipara Jacq. und L. muralis Laur. *Z. wiss. Zool.* **147** (1935). — Figge, F. u. Uhlenhuth, E.: The morphology and physiology of the Salamander thyroid gland. VIII. Further experiments on the thyreo-activator. *Physiological Zoölogy.* **6** (1933). — Florentin, P. u. Weis, M.: Phénomènes sécrétoires dans la glande thyroïde des Oiseaux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103** (1930). — Galeotti, G.: Beitrag zur Kenntnis der Sekretionserscheinungen in den Epithelzellen der Schilddrüse. *Arch. mikrosk. Anat.* **48** (1897). — Grant, M.: The release of follicular colloid from the thyroid of Necturus maculosus following heteroplastic anterior-pituitary implants. *Anat. Rec.* **46** (1930). — The mechanism of colloid release from the Urodele thyroid during diagnostic stages of metamorphosis (Amblystoma jeffersonianum, Amblystoma opacum). *Ebenda* **51** (1931). — Gray, S. u. Rabinovitch, J.: The effect of combined potassium iodide and thyroid substance upon the thyroid gland. *Amer. J. Path.* **5** (1929). — Harms, J.: Wandlungen des Artgefüges unter natürlichen und

künstlichen Umweltbedingungen. Tübingen 1934. — Die Realisation von Genen und die consecutive Adaption. 4. Mittlg. Experimentell hervorgerufener Mediumwechsel: Wasser zu Feuchtluft bzw. Trockenluft bei Gobiiformes (*Gobius*, *Boleophthalmus* und *Periophthalmus*). Z. wiss. Zool. **146** (1935). — **Hart, C.:** Beiträge zur biologischen Bedeutung der innersekretorischen Organe. II. Der Einfluß abnormer Außentemperaturen auf Schilddrüse und Hoden. Pflügers Arch. **196** (1922). — **Henschel, H. u. Steuber, M.:** Über die Bedeutung der Schilddrüse für den Stoffwechsel der Amphibien. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **160** (1931). — **Hirschlerowa, Z.:** Mikroskopisch-anatomische Untersuchungen an der Amphibienschilddrüse mit besonderer Berücksichtigung des Golgi-Apparates. Z. Zellforsch. **6** (1928). — **Houssay, B., Biasotti, A. u. Magdalena, A.:** Hypophyse et thyroïde. Histologie de la thyroïde des chiens hypophysoprives. C. r. Soc. Biol. Paris **108** (1931). — **Houssay, B.:** Hypophyse et thyroïde. Réaction de la thyroïde du rat en parabiose ou injecté avec l'extrait anté-hypophysaire. Ebenda **111** (1932). — **Ingram, W.:** Interrelation of pituitary and thyroid in metamorphosis of neotenic amphibians. Proc. Soc. exp. Biol. and Med. **25** (1928). — **Janssen, S. u. Loeser, A.:** Die Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf die Schilddrüse. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **163** (1932). — **Junkmann, K. u. Schoeller, W.:** Über das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. **11** (1932). — **Klumpp, W. u. Eggert, B.:** Die Schilddrüse und die branchiogenen Organe von *Ichthyophis glutinosus* L. Z. wiss. Zool. **146** (1934). — **Krogh, M., Lindberg A. u. Okkels, H.:** Studies on the thyroid gland. III. Experimental hyperactivity of the thyroid gland. Acta path. scand. (Københ.) **9** (1932). — **Krüger, P. u. Duspiva, F.:** Der Einfluß der Sonnenstrahlung auf die Lebensvorgänge der Poikilothermen. Biol. generalis (Wien) **9** (1933). — **Kuhn, O.:** Über morphogenetische Schilddrüsenhormonwirkungen in frühen Entwicklungsstadien. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen. Math.-physik. Kl. **1933**. — **Kuschinsky, G.:** Über die Bedingungen der Sekretion des thyreotropen Hormons der Hypophyse. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **170** (1933). — **Loeser, A.:** Die schilddrüsenwirksame Substanz des Hypophysenvorderlappens. I. und II. Mitt. Ebenda **176** (1934). — **Ludford, R. u. Cramer, W.:** The mechanism of secretion in the thyroid gland. Proc. Roy. Soc. London **54** (1929). — **Magdalena, A.:** Hypophyse et thyroïde. Action de l'ablation ou de l'implantation de la thyroïde sur l'hypophyse du crapaud. C. r. Soc. Biol. Paris **112** (1933). — **Mills, C.:** Effects of external temperature, Morphine, Quinine and Strychnine on thyroid activity. Amer. J. Physiol. **46** (1918). — **Mitchell, J.:** Hypophysectomy in the brown Leghorn fowl. Anat. Rec. **41** (1928). — **Nonidez, J.:** The origin of the "parafollicular" cell, a second epithelial component on the thyroid gland of the dog. Amer. J. Anat. **49** (1932). — Further observations on the parafollicular cells of the mammalian thyroid. Anat. Rec. **53** (1932). — The "parenchymatous" cells of Baber, the "protoplasmareichen Zellen" of Huerthle, and the "parafollicular" cells of the mammalian thyroid. Ebenda **56** (1933). — **Okkels, H.:** Cellular structure and cellular activity. With contributions to the dynamic cytology of the kidney and the thyroid gland. Skand. Arch. Physiol. **69** (1934). — The mechanism of secretion in the thyroid gland. Acta path. scand. (Københ.). Suppl. **16** (1933). — **Schmid, E.:** Der Sekretionsvorgang in der Schilddrüse. Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. **47** (1896). — **Schockaert, J.:** Enlargement and hyperplasia of the thyroids in the young duck from

the injection of anterior pituitary. Amer. J. Anat. 49 (1932). — **Smith, P.:** The effect of hypophysectomy in the early embryo upon the growth and development of the frog. Anat. Rec. 11 (1916). — **Smith, P. u. Smith, J.:** The function of the lobes of the hypophysis as indicated by replacement therapy with different portions of the ox gland. Endocrinology 7 (1923). — **Stoland, O. u. May Kinney:** Effects of external temperature upon the toxicity of thyroid. Amer. J. Physiol. 49 (1919). — **Takagi, K.:** A cytological study on the dog's thyroid gland. Folia Anat. Jap. 1 (1922). — **Uhlenhuth, E.:** Die Morphologie und Physiologie der Salamander-Schilddrüse. I. Histologisch-embryologische Untersuchungen des Sekretionsprozesses in den verschiedenen Lebensperioden der Schilddrüse des Marmorsalamanders, *Ambystoma opacum*. Roux' Arch. 109 (1927). — Die Morphologie und Physiologie der Salamander-Schilddrüse. IV. Die Sekretionsvakuolen und Sekretionskörner in der frischen Schilddrüse des amerikanischen gefleckten Salamanders (*Ambystoma maculatum*) und des Tigersalamanders (*Ambystoma tigrinum*). Z. Zellforsch. 7 (1928). — The Golgi Apparatus in the thyroid gland of Amphibians, in its relation to excretion polarity. Quart. J. microsc. Sci. 76 (1934). — **Uhlenhuth, E. u. Schwartzbach, S.:** The morphology and physiology of the salamander thyroid gland. II. The anterior lobe of the hypophysis as a control mechanism of the function of the thyroid gland. Brit. J. exper. Biol. 5 (1927). — Anterior lobe substance, the thyroid stimulator. I. Induces precocious metamorphosis. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26 (1928). — Anterior lobe substance, the thyroid stimulator. III. Effect of anterior lobe substance on thyroid gland. Ebenda 26 (1928). — **Werner, F.:** Kriechtiere. In: Brehms Tierleben: Die Lurche und Kriechtiere. 2. Leipzig 1913. — **Westenberger, G.:** The effect of experimental hyperthyroidism on hunger contractions in the bull-frog. Amer. J. Physiol. 104 (1933).
