

(Aus dem physiologischen Institut zu Breslau.)

## Beiträge zur Kenntniss des Secretionsvorgangs in der Schilddrüse.

Von

Dr. **K. Hürthle**,

Privatdocent und Assistent des Instituts.

---

Hierzu Tafel I—III.

---

Die bisher angestellten Untersuchungen über die Thätigkeit der Schilddrüse bestehen zum Theil in Versuchen, aus den Folgeerscheinungen der Exstirpation des Organs einen Schluss auf seine Bedeutung für den Organismus zu ziehen, zum andern Theil in histologischen Untersuchungen über die Structur der Drüse. Die ersteren — die Exstirpationsversuche — haben zu dem Ergebniss geführt, dass die Drüse ein für das Leben des Thieres, namentlich des heranwachsenden, unentbehrliches Organ<sup>1)</sup> ist und die letzteren haben es sehr wahrscheinlich gemacht, dass die Schilddrüse eine echte Drüse ist, deren Epithelien ein Sekret liefern<sup>2)</sup>.

Die nachfolgenden Mittheilungen suchen nun einen Beitrag zur Kenntniss der secretorischen Thätigkeit der Schilddrüse zu geben und zwar sind bei der Anstellung der Untersuchungen folgende Gesichtspunkte maassgebend gewesen:

I. Lassen sich an den Epithelzellen der Drüsenblasen Veränderungen nachweisen, welche für eine secretorische Thätigkeit dieser Zellen sprechen und ist der Inhalt der Blasen ein Sekret des Wandepithels?

---

1) s. Victor Horsley, Internat. Beiträge zur wissenschaftl. Medicin Bd. I S. 388 u. Fuhr, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21 p. 387.

2) O. Langendorff, Beiträge zur Kenntniss der Schilddrüse. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889. Supplement S. 219.

II. Welches sind die Wege, auf denen die Produkte der Thätigkeit der Drüse in den Körper gelangen?

III. Wie entstehen und wachsen die Drüsenblasen?

Der Beschreibung der Versuche soll das Wesentliche über die Herstellung der Präparate vorangestellt werden:

Alle hier mitgetheilten Beobachtungen wurden an der Schilddrüse des Hundes gemacht und zwar kamen meist jüngere Thiere zur Verwendung. Die Drüse wurde unmittelbar nach dem Tode, häufig auch dem noch lebenden Thiere entnommen und fixirt. Zur Fixirung wurde eine Anzahl von Flüssigkeiten versucht, von welchen sich die Flemming'sche und die Sublimat-Essigsäure nach Keiser<sup>1)</sup> am besten bewährten. Beide haben übrigens ihre besondern Vorzüge und Nachtheile: Bei der Sublimatbehandlung werden die Zellen sehr schön fixirt und bei der Färbung dieser Präparate mit dem Ehrlich-Biondi'schen Farbungemisch treten Kern, Protoplasma und Colloidsubstanz in leuchtenden Farben differenzirt hervor; dagegen zeigt der Follikelinhalt meist Schrumpfungsercheinungen, bestehend in der bekannten Vakuolenbildung an der Grenze von Epithel und Colloidsubstanz. Vor dieser Schrumpfung schützen nur Osmiumgemische (Langendorff); allein die darin fixirten Präparate färben sich lange nicht so schön wie die Sublimatpräparate und lassen namentlich die Colloidsubstanz nicht so deutlich hervortreten. Man ist daher vorläufig darauf angewiesen, beide Fixirungsflüssigkeiten zu verwenden und ihre Präparate mit einander zu vergleichen; doch wäre es für das weitere Studium der Schilddrüse sehr erwünscht, eine Fixirungsflüssigkeit zu besitzen, welche die Vorzüge der beiden genannten verbindet. Die Sublimat-Präparate wurden 6—8 Stunden bei 30° C. fixirt, dann 24 Stunden in fließendem Wasser gewaschen und in Alkohol von steigender Concentration (60—100%) gehärtet. Aus dem absoluten Alkohol kamen die Präparate in eine Mischung von Bergamottöl und Alkohol, dann in reines Bergamottöl und schliesslich in eine Lösung von Paraffin in Bergamottöl, die im Wärmeschrank bei 30° C. stand. In jeder dieser Flüssigkeiten verblieben sie 24 Stunden und wurden dann in Paraffin eingeschmolzen, nachdem sie 6 Stunden im Paraffin-Ofen gelegen hatten (2 Stunden genügten

---

1) Keiser, Biblioth. zool. VII. 1891. Sublimat 10 gr, dest. Wasser 300 gr, Eisessig 3 gr.

nicht zur Erzielung ganz feiner Schnitte). Nach dieser Behandlung war es in den meisten Fällen verhältnissmässig leicht, Schnitte von 2—3  $\mu$  Dicke zu bekommen (4 Schnitte auf einen Theilstrich am Mikrotom von Schanze). Nach Xylolbehandlung schnitten sich die Präparate nicht so leicht wie aus Bergamottöl. Die Paraffinschnitte wurden mittelst 30%igem Alkohol auf den Objektträger geklebt, d. h. sie haften an demselben fest, wenn man sie in diesem Alkohol ausbreitet und in den Brütöfen von 30° C. bringt, wo sie einige Stunden oder über Nacht verbleiben (Gaulle). Was die Färbung der Schnitte anlangt, so wurden die nach Flemming fixirten mit Safranin, die der Sublimatpräparate mit dem Biondischen Gemisch gefärbt und zwar in der Weise, wie es kürzlich mein College Krause<sup>1)</sup> beschrieben hat.

Frage I. Lassen sich an den Epithelzellen der Drüsenblasen Veränderungen nachweisen, welche für eine secretorische Thätigkeit dieser Zellen sprechen und ist der Inhalt der Blasen ein Sekret des Wandepithels?

Diese Frage ist schon von verschiedenen Beobachtern, besonders von Langendorff in bejahendem Sinne beantwortet worden. Langendorff unterscheidet zwei Arten von Zellen in der Follikelwand: Hauptzellen, welche die überwiegende Mehrzahl bilden, und Colloidzellen, deren Protoplasma dieselbe Tinctionsfähigkeit besitzt wie die Colloidsubstanz; letztere sind die Zellen, welche Sekret gebildet und aufgespeichert haben, während die Hauptzellen die secretfreien Drüsenzellen darstellen.

Nach diesen Angaben war der Gedanke sehr naheliegend, experimentell die eine oder andere Zellform zu erzeugen und es wurde zunächst versucht, ob sich an der Schilddrüse vielleicht ähnlich wie bei den Speicheldrüsen durch Nervenreizung ein Zustand herbeiführen liesse, welcher die Drüsenzellen im Stadium der Erschöpfung durch Secretentleerung zeigt. Nach den Angaben von Schiff und Lindemann<sup>2)</sup> erhält die Drüse Zweige von den

1) s. R. Krause, Beiträge zur Histologie der Wirbelthierleber. Arch. f. mikr. Anat. Bd. XXXXII S. 58.

2) W. Lindemann, Zur Frage über die Innervation der Schilddrüse. Centralbl. f. allg. Path. 1891. No. 8.

beiden Nervi laryngei, welche mit den grossen Gefässen an die Drüse herantreten. An diesen Nerven wurden nun Reizungsversuche in folgender Weise angestellt: In Morphiumnarkose wurden der N. laryng. superior oder inferior, in anderen Versuchen beide Nerven blossgelegt; darauf wurde die Drüse der anderen Seite exstirpirt und sofort fixirt, um als Vergleichsdrüse zu dienen. Nun wurde der blossgelegte Nerv durchschnitten und sein peripheres Ende auf Elektroden gelegt, welche mit der secundären Rolle eines Inductoriums verbunden waren. Wurden beide Nerven gereizt, so war jeder mit einem besonderen Inductorium verbunden. Die Reizung wurde intermittirend angewandt mit Hilfe eines Metronoms, dessen Pendel den primären Strom rhythmisch schloss und öffnete; sie wurde mit schwachen Strömen begonnen, alle fünf Minuten verstärkt und vier Stunden lang fortgesetzt. Darauf wurde die gereizte Drüse entfernt und in gleicher Weise behandelt wie die Vergleichsdrüse.

Als Ergebniss dieser Versuche ist zunächst hervorzuheben, dass eine durchgehende Veränderung der gereizten Drüse gegenüber der Vergleichsdrüse unter 15 mit verschiedenen Variationen vorgenommenen Versuchen in keinem einzigen Falle erzielt wurde. Es fanden sich zwar in einer Anzahl von Versuchen in der gereizten Drüse Zellveränderungen, welche in der Vergleichsdrüse nicht, oder wenigstens nicht in demselben Umfang angetroffen wurden, allein in anderen Fällen zeigten sich auch in der nicht gereizten Drüse Stellen von gleichem Aussehen; es ist daher nicht möglich, eine bestimmte Veränderung der Drüse als Folge der Nervenreizung zu betrachten, vielmehr ist sehr wahrscheinlich, dass die beiden Nervi laryngei keinen Einfluss auf den Sekretionsvorgang in der Schilddrüse besitzen. Aus diesem Grunde erscheint es zweckmässiger, die in manchen Fällen beobachteten Veränderungen in der gereizten Drüse nicht hier zu besprechen, sondern dieselben bei der Beschreibung der verschiedenen Zellformen hervorzuheben. Zu erwähnen ist noch, dass auch eine Aenderung im Aussehen der Drüse während der Nervenreizung nicht beobachtet wurde.

Nach diesen Misserfolgen wurde der Versuch gemacht, einen kleinen Theil der Drüse dadurch zu gesteigerter Thätigkeit zu veranlassen, dass der übrige grösste Theil des Schilddrüsengewebes

entfernt wurde<sup>1)</sup>. Zu dem Zwecke wurde beim Hunde die eine Schilddrüse ganz und von der andern zwei Drittel aseptisch entfernt, so dass im Ganzen nur  $\frac{1}{6}$  des Drüsengewebes im Körper zurückblieb. Der stehen gebliebene Rest war das obere, dem Kopf zugekehrte Ende der Drüse, da hier die Hauptmasse aller Blutgefässe ein- und austritt und somit die Blutversorgung des Restes nicht beeinträchtigt wird; auch der Lymphabfluss ist möglich, da vom Kopfende der Drüse ein Gefäss zu den Lymphdrüsen im Unterkieferdreieck abgeht. Von diesen Versuchen besitze ich nur zwei, die aber in ihren Ergebnissen sehr gut übereinstimmen; das eine dieser Thiere wurde 8, das andere 10 Tage nach der Operation getödtet; in beiden Fällen war die Wunde per primam geheilt.

In diesen Versuchen unterscheidet sich nun der stehen gebliebene Drüsenrest deutlich und wesentlich von den früher entfernten Partien und zwar in einer Weise, die als gesteigerte secretorische Thätigkeit der Drüsenzellen betrachtet werden kann. Demnach würden wir in der Entfernung des grössten Theils der Drüse ein Mittel besitzen, den Rest in gesteigerte Thätigkeit zu versetzen. Als ein solches Mittel lernte ich ferner durch einen glücklichen Zufall einen anderen Eingriff kennen, welcher die Drüse direct gar nicht trifft, nämlich die Unterbindung des Gallengangs; diese bringt in der Schilddrüse ähnliche Veränderungen hervor, wie sie im Drüsenrest nach Entfernung des grössten Theils auftraten.

Um aber Wiederholungen zu vermeiden, erscheint es auch in diesen Fällen zweckmässiger, die beobachteten Drüsenveränderungen bei der Beschreibung der verschiedenen Zellformen vorzubringen, zu welcher wir nun übergehen.

An den Epithelzellen der Drüsenblasen wurden folgende Formen beobachtet:

1. Der grösste Theil des Follikelepithels — Langendorffs Hauptzellen — zeigt folgendes Aussehen (s. Fig. 1 u. 2 Taf. I;

---

1) Aehnliche Versuche hat Beresowsky angestellt (Ueber die compensatorische Hypertrophie der Schilddrüse, Ziegler's Beiträge zur pathol. Anat. u. z. allg. Path. Bd. VII S. 122). Die von B. beschriebene Hypertrophie, insbesondere das Auftreten von Mitosen ist in meinen Präparaten sehr spärlich zu beobachten.

Fig. 6 Taf. II): die Form dieser Zellen ist im allgemeinen cylindrisch, seltener cubisch; ihre Höhe schwankt zwischen 8 und 16, ihre Breite zwischen 6 und  $8\mu$  und sie besitzen einen rundlichen Kern von  $5-6\mu$  Durchmesser. Die Grösse der Zellen ist unabhängig von der Grösse der Follikel. An dem von der Follikelhöhle abgewandten Ende hat die Zelle, wie sich schon an Schnittpräparaten erkennen lässt, eine sehr wechselnde Form, die anscheinend wesentlich durch die hier anliegenden Gebilde, namentlich die Blutkapillaren, bestimmt wird. Die Zellen umgreifen nämlich häufig einzeln oder zu mehreren die Blutkapillaren mit Fortsätzen und so entstehen tiefe Einkerbungen in den Zellen, in welchen die Capillaren liegen. Eine Anschauung dieses Verhaltens giebt Fig. 6 Taf. II. Das Protoplasma der Zellen erscheint an Sublimat-Biondi-Präparaten als röthliche, körnige Masse (s. Fig. 1 u. 2 Taf. I und Fig. 6 Taf. II, Vergr. 500:1), an Flemming-Präparaten ist es mehr feinkörnig und gelbröthlich. Die Kerne sind durchweg rundlich und an Biondi-Präparaten blau, d. h. sie haben einen scharfen blauen Contour und im Innern ein deutliches Kerngerüst, bestehend aus blauen Fädchen und Körnchen. An Flemming-Safranin-Präparaten ist das Kerngerüst blassroth, enthält aber gewöhnlich einige kleine leuchtend rothe Körnchen.

Die von Langendorff u. A. beschriebene Pigmentkörnchenzone habe ich an Osmiumpräparaten öfter gesehen, kann aber über die Bedeutung derselben nichts aussagen.

Von Bedeutung für die Beurtheilung der Thätigkeit der Drüsenzellen scheint mir die Frage, wie sich das Protoplasma nach aussen hin abgrenzt und wir wollen hierbei die verschiedenen Flächen der Zelle einzeln betrachten:

An der von der Follikelhöhe abgewandten Fläche, wo die Zelle an eine Lymphspalte oder Blutcapillare grenzt, sieht man in den allermeisten Fällen an Biondi-Präparaten nur eine feine rothe Linie. Da die Blut- und Lymphgefässe eigene Wandungen besitzen, muss diese Linie als Capillarwand aufgefasst werden und es ergiebt sich daraus, dass das Protoplasma diesen Gefässen unmittelbar aufsitzt und von ihrem Inhalt nur durch eine dünne Scheidewand getrennt ist, welche auf dem Durchschnitt auch bei starker Vergrösserung als Linie erscheint.

Nach dem Hohlraum des Follikels zu sieht man an Sublimat-Biondi-Präparaten dem Protoplasma meist eine feine rothe Linie

aufsitzen, die an der Grenze zwischen zwei Zellen fast regelmässig eine knötchenförmige Anschwellung zeigt. Diese Linie gehört aber höchst wahrscheinlich nicht der Zelle an, sondern ist eine dünne Schicht anhaftenden Colloids; dies geht aus folgendem Verhalten hervor: wenn sich die Colloidsubstanz bei der Fixation vom Epithelbelag zurückzieht, bleibt sie doch meist durch einzelne Fädchen mit demselben in Verbindung und diese Fädchen gehen ununterbrochen in die genannte Begrenzungslinie der Epithelien über (s. Fig. 6 u. 7 Taf. II); an anderen Stellen endigt das Protoplasma ohne besondere Grenzlinie gegen die Follikelhöhle (s. Fig. 2 Taf. I). Ferner spricht gegen das Vorhandensein einer Zellmembran das Bild der Osmiumpräparate, an welchen man die Colloidsubstanz dem Protoplasma unmittelbar anliegen sieht; allerdings entsteht dabei der Eindruck einer Grenzlinie, die aber nicht als Zellmembran angesehen werden kann, sondern der optische Ausdruck der Verschiedenheit zwischen dem körnigen Protoplasma und der homogenen Colloidsubstanz ist.

Die Nachbarzellen sind in den meisten Fällen an Sublimat-Biondi-Präparaten durch eine homogene Linie von einander getrennt (s. Fig. 2 Taf. I); seltener sieht man zwei solcher Linien, die eine helle zwischen sich lassen. Oefter sieht man gar keine Grenzlinie zwischen den Nachbarzellen, sondern das Protoplasma der einen in das der andern unmittelbar übergehen und man bekommt in diesem Falle nur durch die Zahl der Kerne die Ueberzeugung, dass man mehrere Zellen vor sich hat (s. Fig. 3 Taf. I). Dasselbe Verhalten findet man auch an Flemming-Präparaten, nur treten hier die Grenzlinien weniger scharf hervor.

Aus diesen Angaben folgt, dass die Zelle weder innen noch aussen ein besonderes Ektoplasma besitzt; nur gegen die Nachbarzelle hin tritt gewöhnlich eine dünne homogene Grenzschicht auf, deren Bedeutung aber erst später, unter Frage II, besprochen werden kann.

## 2. Abweichende Formen des Follikel-Epithels.

In allen dem gesunden Thier entnommenen Drüsen finden sich nun ausser den beschriebenen Hauptzellen noch eine Anzahl anderer Formen. Der Beschreibung dieser Formen soll aber eine Erscheinung an den Hauptzellen vorangestellt werden, die sich zwar in der Drüse normaler Thiere nur ganz ausnahmsweise findet,

die aber für die Frage, ob das Follikelepithel der Sitz der Colloidproduction ist, von grosser Bedeutung ist, nämlich das

a) Auftreten von Colloidtropfen in den Hauptzellen.

Dies ist eine der Veränderungen, welche im Drüsenrest nach Entfernung des grössten Theils der Drüse beobachtet wurden. In den Epithelzellen des Drüsenrestes zeigen sich nämlich an sehr vielen Stellen<sup>1)</sup> runde Massen, welche sich durch ihr homogenes Aussehen vom Protoplasma deutlich abheben und dieselbe Farbenreaction geben, wie die Colloidsubstanz der Follikel. Mit letzterer haben sie auch das gemein, dass sie in Sublimatlösung fixirt Schrumpfungerscheinungen zeigen; sie sind nämlich meist von einem hellen Hof umgeben, der durch Schrumpfung entstanden sein muss, da er an Osmiumpräparaten fehlt. Die homogene Beschaffenheit dieser Tropfen, ihr Verhalten gegen die Fixirungsmittel und ihre Farbenreaction lassen keinen Zweifel darüber, dass man hier dieselbe Substanz vor sich hat, welche den Inhalt der Follikel bildet. Fig. 7 Taf. II zeigt eine Stelle eines Sublimat-Biondi-Präparates aus dem Drüsenrest eines Hundes 10 Tage nach der Operation bei 250 facher Vergrösserung. Man sieht hier eine Anzahl etwas geschrumpfter Colloidtropfen in den Epithelzellen liegen.

Die Grösse der Tropfen ist sehr verschieden; sind sie sehr gross, so werden die Kerne zur Seite gedrängt und verlieren ihre runde Gestalt. Im übrigen zeigt weder der Kern noch das Protoplasma eine wesentliche Aenderung seiner Structur.

Es fragt sich nun, wie diese ungewöhnliche Anhäufung von Colloid im Zellprotoplasma zu erklären ist. Dass das Colloid im Innern der Zelle erzeugt worden ist, kann wohl nicht bezweifelt werden und seine Anhäufung beweist zunächst soviel, dass die Production grösser ist als die gleichzeitige Abfuhr; fraglich aber ist, ob das Missverhältniss von Production und Abfuhr durch Be-

1) Diese Erscheinung ist in der Drüse des normalen Thieres eine grosse Seltenheit, wurde aber hier von Biondi, Beitrag zu der Structur und Function der Schilddrüse. Berl. klin. Wochenschr. 1888 S. 954 und von Gutknecht, Die Histologie der Struma. Virchow's Arch. Bd. 99 S. 314, in der Struma beobachtet.



hinderung der Abfuhr oder Steigerung der Production hervorge-  
rufen ist.

Machen wir die später zu begründende Annahme, dass der Abfluss des Colloids auf dem Lymphwege erfolgt, so könnte eine Behinderung der Abfuhr dadurch entstanden sein, dass bei der queren Durchtrennung der Drüse der Rest von dem vom Brustende abgehenden Lymphgefässe (s. S. 36) abgeschnitten ist. Andererseits hat die Annahme erhöhter Production von Colloid von vornherein grosse Wahrscheinlichkeit, da der kleine Drüsenrest die Function der ganzen Drüse zu übernehmen hat.

Zu einer Entscheidung über diese beiden Möglichkeiten werden wir nun durch einige andere Versuche geführt, in welchen gleichfalls Colloidtropfen innerhalb der Epithelzellen beobachtet wurden. Diese Versuche hatten das Gemeinschaftliche, dass bei den operirten Thieren Icterus auftrat, dass also ein Uebertritt von Gallenbestandtheilen ins Blut stattgefunden hatte. Die merkwürdige Einwirkung dieser Erkrankung auf die Schilddrüse wurde zuerst bei folgendem Versuche beobachtet, der ursprünglich nicht mit der Absicht angestellt war, seine Wirkung auf die Schilddrüse zu studiren, sondern zu einem anderen Zwecke von meinem Collegen Krause: Einem Hunde wurde der ductus choledochus aseptisch unterbunden; nach einigen Tagen trat Icterus auf; die Wunde heilte per primam. Acht Tage nach diesem Eingriff wurde ferner der ductus thoracicus kurz vor seiner Einmündung in die Vene unterbunden und das Thier nach weiteren acht Tagen getödtet. Bei der Section waren der ductus thoracicus und die Gallenabflusswege sehr stark ausgedehnt.

Diesem Thiere wurde u. A. auch die Schilddrüse entnommen und fixirt; bei der Untersuchung fanden sich an vielen Stellen Colloidtropfen in den Epithelzellen, ähnlich, wenn auch nicht so reichlich, wie in den vorhergehenden Versuchen. Diesen Befund glaubte ich zunächst auf den durch die Unterbindung des ductus thoracicus aufgehobenen Abfluss der Lymphe zurückführen zu müssen und betrachtete die Hemmung des Gallenabflusses als unwesentlich. Zur Feststellung des Sachverhaltes wurde aber in einem weiteren Versuche der ductus thoracicus allein unterbunden und der Hund am 9. Tage nach der Operation getödtet; ductus thoracicus und Halslymphgefässe waren sehr stark angeschwollen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Schilddrüse dieses

Thieres fanden sich nun ganz vereinzelt Colloidtropfen in den Zellen und man musste sehr lange suchen, bis man auf solche stiess, während sie im vorhergehenden Versuche in vielen Gesichtsfeldern in grösserer Anzahl angetroffen wurden. Auch in den Lymphspalten der Drüse fand sich keine besonders reichliche Ansammlung von Colloid.

Nach diesem unerwarteten Befunde musste man doch an die Möglichkeit denken, dass das Auftreten von Colloidtropfen im Epithel der Schilddrüse im vorletzten Versuche nicht durch die Unterbindung des ductus thoracicus, sondern durch die des choledochus veranlasst war und es wurden daher zwei weitere Versuche mit Unterbindung des ductus choledochus angestellt.

Beim ersten dieser Thiere, welchem der ductus choledochus durch einfache Ligatur unterbunden worden war, trat am dritten Tage nach der Operation leichter Icterus auf, verschwand aber in den folgenden Tagen wieder; am achten Tage wurde das Thier getödtet und bei der Section zeigte sich, dass zwar Gallengänge und -Blase abnorm ausgedehnt waren, dass sich aber bei starkem Druck auf die Blase Galle in den Dünndarm entleerte; es hatte sich also neben der Ligatur wieder eine Verbindung gebildet.

In den von diesem Thiere gefertigten Schilddrüsenpräparaten findet man nun bei der mikroskopischen Untersuchung in vielen Gesichtsfeldern Colloidtropfen im Epithel, sehr viel reichlicher, als nach Unterbindung des ductus thoracicus. Es äusserte also schon eine unvollständige Gallenstauung einen Einfluss auf die Thätigkeit der Schilddrüse.

Da in diesem Versuche die Operation ihren Zweck nur unvollständig erreicht hatte, wurde in einem weiteren Versuche einem jungen, aber ausgewachsenen Hunde der Gallengang dreifach unterbunden; die Wunde heilte in diesem, wie im vorhergehenden Versuche per primam; am dritten Tage nach der Operation trat Icterus auf und hielt an, bis das Thier am achten Tage getödtet wurde.

Die Untersuchung der Schilddrüsenpräparate hatte folgendes Ergebniss: bei einem Blick ins Mikroskop mit schwacher Vergrösserung fällt zunächst die ungewöhnlich reichliche Füllung der Lymphräume auf; dieselben enthalten stark gefärbte Colloidsubstanz ohne Beimischung geformter Elemente. Bei Verschiebung des Präparats findet man in jedem Gesichtsfeld eine grosse Zahl gefüllter Lymphräume, so reichlich, wie dies sonst in keinem Prä-

parate beobachtet wurde. Ferner fällt auf, dass alle Follikel mit stark gefärbter Colloidsubstanz gefüllt sind; das Wandepithel derselben unterscheidet sich von den gewöhnlicher Drüsen durch seine geringe Höhe; die maximale Zellhöhe beträgt  $9\mu$  (gegen 16 bei gewöhnlichen Drüsen). An vielen Stellen sieht man ungewöhnlich dicke Intercellularlinien (vgl. S. 31 u. d. f.). Beim Suchen nach Colloidtropfen findet man dieselben an manchen Stellen der Präparate sehr reichlich im Epithel; an andern Stellen fehlen sie. Ihr Vorkommen ist in den Präparaten auf kleinere Theile beschränkt, in diesen aber sehr reichlich.

Diese Erscheinungen beweisen insgesamt, dass man eine intensiv thätige Drüse vor sich hat; wie sich aus dem Folgenden noch ergeben wird, spricht hierfür die geringe Höhe des Follikel­epithels verbunden mit der starken Färbung des Follikel­inhalts, das an manchen Stellen reichliche Auftreten von Colloid­tropfen im Epithel, sowie die ungewöhnliche Anfüllung der Lymph­räume.

Nach diesen Versuchen kann man nicht mehr daran zweifeln, dass die Schilddrüse durch Unterbindung des Gallengangs beeinflusst wird und zwei pharmakologische Versuche bilden noch weitere Belege für die Erscheinung, dass die Drüse durch Uebertritt von Gallenbestandtheilen ins Blut zu gesteigerter Thätigkeit veranlasst wird. Zwei Hunde wurden mit einer Dosis von 0,3 gr Toluilendiamin vergiftet. Am zweiten Tage trat sehr starker Icterus auf und die Thiere wurden an diesem Tage getödtet. In den Schilddrüsenpräparaten beider Thiere fanden sich, bei einem mehr, beim andern weniger reichlich, Colloidtropfen im Epithel; sonst boten die Drüsen keine besondern Erscheinungen.

Da diese Vergiftung ebenso wie die Unterbindung des Gallengangs das Auftreten von Icterus zur Folge hat, so muss aus diesen Versuchen der Schluss gezogen werden, dass Uebertritt von Gallenbestandtheilen ins Blut einen Reiz für die Schilddrüse bildet, welcher sie zu gesteigerter Thätigkeit veranlasst; diese giebt sich zum Theil im Auftreten von Colloidtropfen im Drüsenepithel zu erkennen.

So wenig sich nun auch über die Beziehung der Galle zur Schilddrüse sagen oder muthmaassen lässt, verdienen diese Versuche doch berücksichtigt zu werden, da sie möglicher Weise einen

Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen über die Stoffe bilden können, welche die Schilddrüse zur Thätigkeit veranlassen.

Kehren wir nunmehr zu der oben aufgestellten Frage zurück, ob das Auftreten von Colloidtropfen im Epithel des Drüsenrestes auf Steigerung der Production oder Hemmung der Abfuhr zurückzuführen ist, so hat der Versuch mit Unterbindung des ductus thoracicus dafür entschieden, dass eine Hemmung des Lymphabflusses nicht zur Ansammlung von Colloid innerhalb der Zellen führt. Das Auftreten von Colloidtropfen im Drüsenrest kann also keine Folge einer möglicher Weise stattgehabten Behinderung des Lymphabflusses sein und wir müssen dasselbe als Folge gesteigerter Secretionsthätigkeit der Drüse betrachten, welche dadurch veranlasst ist, dass der Drüsenrest die Function der ganzen Drüse übernimmt.

Ueber die Entstehung von Colloidtropfen im Epithel der Schilddrüse ist demnach auf Grund der vorhergehenden Versuche Folgendes zu sagen:

Wird die Drüse zu energischer Thätigkeit gereizt, sei es durch Wegnahme eines grossen Theils des Drüsengewebes, sei es durch chemische Reize, zu welchen die Galle bzw. gewisse Bestandtheile derselben zu gehören scheinen, so ist die Erzeugung von Colloid im Epithel der Drüse eine so lebhaft, dass die Production die gleichzeitige Abfuhr an vielen Stellen überwiegt<sup>1)</sup> und das Colloid sich in Tropfen innerhalb des Zellprotoplasma ansammelt.

Wir gehen nun zur Beschreibung der übrigen Zellformen über, welche sich am Aufbau der Follikelwand betheiligen; sie finden sich mehr oder weniger reichlich in den Drüsen gesunder Thiere, lassen sich aber zum Theil experimentell in grösserem Umfang erzeugen.

#### b) Colloidzellen.

Von den Hauptzellen hat zuerst Langendorff eine besondere Art von Zellen unterschieden, welche er Colloidzellen nennt; er beschreibt dieselben folgendermaassen<sup>2)</sup>:

1) Dass gleichzeitig auch gesteigerte Abfuhr Statt hat, geht aus einem später zu beschreibenden Befunde hervor (s. S. 31).

2) O. Langendorff, l. c. S. 233.

„Der Zellkörper dieser zweiten Zellenart zeichnet sich vor dem der Hauptzellen von vornherein durch seine mehr-homogene hyaline glänzende Beschaffenheit und durch seine starke Färbbarkeit aus. Schon das Osmiumgemisch tingirt ihn dunkel. Alle Farbstoffe, welche die Colloidsubstanz färben, färben auch ihn. — Ich stehe desshalb nicht an, diesen Zellinhalt als Colloid zu bezeichnen.

Er ist entweder gänzlich oder wenigstens vorwiegend homogen; in letzterem Falle ist neben der homogenen Masse noch ein Rest von Protoplasma vorhanden. Je nachdem dieser Rest grösser oder kleiner ist, nähert sich die Zelle mehr oder weniger dem Aussehen einer Hauptzelle, so dass es gar nicht zweifelhaft sein kann, dass hier eine Stufenleiter von Umwandlungsvorgängen besteht, dass die einen Zellen von den andern sich ableiten, aus ihnen durch allmähliche colloide Umwandlung ihres Inhaltes entstehen.“

„Ihre Gestalt ist oft dieselbe wie die der Hauptzellen, in anderen Fällen erscheinen sie seitlich eingebuchtet, wie eingeklemmt, zuweilen viel schmaler wie die anderen.“

Diese Beschreibung ist auch für meine Präparate zutreffend: in Fig. 1 Taf. I ist ein Follikel abgebildet, in welchem Haupt- und Colloidzellen mit einander abwechseln; Fig. 5 zeigt spätere Stadien von Colloidzellen; fraglich ist mir nur, ob das colloide Aussehen der Zellen durch eine direkte Umwandlung des Protoplasma in Colloidsubstanz entsteht, oder durch eine Einlagerung von Colloid in die Maschen des Protoplasma; für den letzteren Modus scheint mir ein Umstand zu sprechen, der in meinen Präparaten deutlich zu sehen ist, dass die Colloidzellen selten ein so vollkommen homogenes Aussehen erlangen, wie das Colloid des Follikelinhalts (s. Fig. 1 u. 5 Taf I). Dagegen kann ich die Angabe Langendorff's nicht bestätigen, dass nur Osmiumgemische die Form der Colloidzellen erhalten und man nach Sublimatbehandlung vergebens nach Colloidzellen sucht; in meinen Sublimat-Biondi-Präparaten traten die Colloidzellen ebenso deutlich hervor, wie an den Flemming-Präparaten; als Beispiele derselben verweise ich auf Fig. 1, Taf. I u. Fig. 6, Taf. II; in letzterer enthält die Follikelwand nur eine Colloidzelle (unten), die auch in der photographischen Abbildung sehr deutlich als dunklere Zelle hervortritt und keinerlei Schrumpfungerscheinungen zeigt.

Unter den mannigfaltigen Formen, welche die Zellen mit colloidem Protoplasma zeigen, sind nun zwei Arten wesentlich von einander verschieden und entstehen auf verschiedene Weise; wir unterscheiden daher im Folgenden

Colloidbildung im Protoplasma mit Erhaltung der Zelle und

Untergang der Zelle mit colloider Umwandlung des Protoplasma (Schmelzung des Epithels).

Was die erste Art von Colloidzellen betrifft, so rechne ich hierher eine Reihe von Zellformen, die, wie mir scheint, verschiedene Entwicklungsstadien des Colloidbildungsprozesses darstellen. Ein strenger Beweis lässt sich allerdings für diese Annahme nicht beibringen, doch ist nach der Beschreibung der einzelnen Formen eine Thatsache angeführt, welche zu Gunsten der Hypothese spricht, dass diese Zellen einem und demselben Vorgange angehören (s. S. 16).

Die erste dieser Formen steht den Hauptzellen noch sehr nahe und unterscheidet sich von denselben nur durch reichlicheres Auftreten derjenigen Substanzen, welche an Biondi-Präparaten den rothen Farbstoff annehmen, sie scheinen daher den Hauptzellen gegenüber ein dichteres Protoplasma zu haben; bezüglich der Form existirt zwischen beiden kein Unterschied. Ein Beispiel dieser Zellen giebt Fig. 1 Taf. I, wo Haupt- und Colloidzellen im Follikelbelag unregelmässig mit einander abwechseln und auch Zellen vorkommen, bei welchen man im Zweifel ist, ob man sie als Haupt- oder Colloidzellen bezeichnen soll.

Als weiteres Stadium der Colloidbildung scheinen mir diejenigen Zellen betrachtet werden zu müssen, welche ausser der Farbenreaction auch eine Verschiedenheit der Form gegenüber den Hauptzellen erkennen lassen. Hierher gehören zunächst die schmalen Formen der Colloidzellen, welche Langendorff beschrieben und abgebildet hat und die in der Mitte häufig dünner sind als an den beiden Enden. Diese schmalen Formen kommen aber nur da vor, wo Colloidzellen vereinzelt zwischen Hauptzellen stehen; sonst kommt diese Form nach meinen Erfahrungen nicht zur Beobachtung.

Dagegen zeigt das Epithel in Follikeln, wo die Colloidbildung sich auf die ganze Wand oder einen grösseren Theil derselben ausdehnt, häufig eine andere Abweichung von der Gestalt der Hauptzellen, nämlich eine Abnahme der Höhe. So z. B. beträgt

an einem Sublimat-Biondi-Präparat in einem Follikel, dessen Wand in der einen Hälfte Haupt-, in der andern Colloidzellen trägt, die Höhe der ersteren 12—14  $\mu$ , die der letzteren 7—9  $\mu$ ; desgleichen in einem ähnlichen Flemming-Safranin-Präparat die Höhe der Hauptzellen des Follikels 10—14, die der Colloidzellen 6—8  $\mu$ . In der Breite der Zellen finden sich keine nennenswerthen Unterschiede. Das Protoplasma dieser niederen Epithelien giebt Colloidreaction und ist sehr dicht, aber nicht homogen, sondern noch deutlich körnig. Die Kerne sind vollkommen erhalten, von normaler runder Form und Grösse und zeigen ein deutliches Kerngerüst. Diese Form der Epithelzellen ist in zwei Figuren abgebildet; in Fig. 5, Taf. I bei 500facher, in Fig. 8, Taf. II bei 250facher Vergrösserung; in letzterer zeigt ein grosser Theil der Follikelwand das niedere Colloidepithel. In Fig. 5, Taf. I ist der obere Follikel zum grossen Theil damit ausgekleidet; der untere linke etwa zur Hälfte. Das Endstadium des Colloidprocesses scheint mir eine Zellart zu bilden, welche noch mehr als die vorhergehende an Höhe abgenommen und dafür stellenweise an Breite zugenommen hat. Fig. 5, Taf. I (unterer rechter Follikel und unterer linker in einzelnen Zellen) und Fig. 9, Taf. II geben Beispiele dieser Zellen, erstere bei 500-, letztere bei 250facher Vergrösserung. An diesen Zellen hat der Kern seine runde Gestalt verloren und ist oval oder länglich geworden, wobei sein grosser Durchmesser in der Richtung der Follikelwand liegt. Der Zelleib ist in manchen Fällen so niedrig geworden, dass er noch niedriger ist, als der kleine Durchmesser des Kerns, so dass letzterer aus dem Zelleib mit leichter Wölbung hervorragt. Die folgenden Maasse mögen als Beispiel für die Grössenverhältnisse dieser Zellen dienen:

Breite	Höhe
10 $\mu$	4 $\mu$ der Zelle
5 „	3 „ des Kerns
10 „	2 „ der Zelle
4 „	2, <sup>5</sup> „ des Kerns.

Das Protoplasma dieser Zellen ist an Biondi-Präparaten dunkelroth, noch dunkler als an den vorher beschriebenen Colloidzellen. Von einer Struktur ist an demselben kaum noch etwas zu erkennen und sein Aussehen ist fast ebenso homogen wie der Follikelinhalt (s. Fig. 5, Taf. I unterer rechter Follikel).

Diese Zellform tritt, soviel ich gesehen habe, nicht vereinzelt zwischen den Hauptzellen auf, sondern bildet immer einen grösseren Theil der Follikelwand, häufiger aber einen ganzen Follikel oder eine grössere Gruppe von Follikeln. Die Grösse der Follikel ist ohne Einfluss auf ihr Vorkommen; sie findet sich eben so häufig in grossen wie in kleinen Follikeln (s. Fig. 9, Taf. II).

Diese und die vorhergehende Form der Colloidzellen wurden besonders reichlich in zwei Versuchen beobachtet, in welchen die beiden Nervi laryngei mit Inductionsströmen gereizt worden waren; von diesen Versuchen stammen auch die Präparate der Fig. 5, Taf. I; Fig. 9, Taf. II. Ob aber das reichliche Auftreten solcher Follikel wirklich eine Folge der Nervenreizung ist, kann nicht mit Sicherheit behauptet werden, da auch in den Controlldrüsen dieselben Follikel vorkamen, allerdings weniger reichlich.

Die im Vorhergehenden ausgesprochene Ansicht, dass die beschriebenen Formen von Colloidzellen verschiedene Stadien der Colloidbildung darstellen, bei welcher die niederen Zellformen aus den höheren hervorgehen, gründet sich zunächst auf die Aehnlichkeit des Zelleibs und die allmählichen Uebergänge, welche sich zwischen den verschiedenen Zellformen mitunter im selben Follikel (z. B. im linken Follikel der Fig. 5, Taf. I) finden, gewinnt aber noch eine Stütze durch das besondere Verhalten des Follikelinhalts, welches bei diesen Zellformen beobachtet wird. Bei denjenigen Colloidzellen nämlich, welche sich von den Hauptzellen auch durch geringere Höhe unterscheiden und ganze Follikel oder Theile derselben bilden, verhält sich der Follikelinhalt den Fixirungsfüssigkeiten, wie den Farbstoffen gegenüber anders, als die gewöhnlichen mit Hauptzellen ausgekleideten Follikel; den Farbstoffen gegenüber insofern, als sich der Colloidinhalt erheblich dunkler färbt, als der der gewöhnlichen Follikel und den Fixirungsfüssigkeiten gegenüber dadurch, dass der Follikelinhalt in der Sublimatlösung gar nicht oder nur sehr wenig schrumpft; bei den ganz niederen Formen der Colloidzellen, bei welchen die Kerne oval geworden sind, treten nie die mit Vacuolenbildung verbundenen Schrumpffiguren ein (s. den rechten Follikel der Fig. 5, Taf. I und Fig. 9, Taf. II), sondern die Colloidsubstanz zieht sich gleichmässig ein wenig vom Epithelbelag zurück. Dieses Verhalten ist aber nur dann zu sehen, wenn die ganze Follikelwand aus niederem Epithel besteht; ist ein Theil derselben mit Hauptzellen oder hohen Colloidzellen be-



setzt, so treten diesen gegenüber die gewöhnlichen Schrumpfbilder auf (vgl. den linken Follikel der Fig. 5, Taf. I).

Auch in Follikeln, wo die mittelhohen Formen der Colloidzellen vorherrschen, deren Kerne noch die normale Form und Grösse haben, ist die Schrumpfung des Inhalts wesentlich geringer als in gewöhnlichen Follikeln; zwar treten an manchen Stellen noch Vacuolen auf, allein diese sind viel kleiner als die der gewöhnlichen Follikel (s. Fig. 8 Taf. II). Aus diesem Verhalten der Colloidsubstanz geht hervor, dass mit dem Niedrigerwerden der Colloidzellen eine Veränderung des Follikelinhaltes verbunden ist, welche sich den Fixierungsmitteln und Farbstoffen gegenüber kundgibt. Da diese Aenderung bei allen niederen Formen der Colloidzellen vorkommt, so spricht dies dafür, dass diese alle einem und demselben Prozesse angehören. Da ferner die Veränderung des Follikelinhaltes in denjenigen Follikeln fehlt, in welchen die Colloidzellen die Höhe der Hauptzellen haben (Fig. 1 Taf. I) und bei den übrigen Formen um so deutlicher hervortritt, je niederer die Zellen sind, so ergibt sich als Reihenfolge der Entwicklung die, dass die niederen Formen der Colloidzellen jeweils einem späteren Stadium angehören als die höheren.

Die mitgetheilten Erscheinungen lassen sich zu folgender Hypothese über den Vorgang der Colloidbildung vereinigen: Als erstes Stadium zeigt sich im Protoplasma der Hauptzellen eine Ansammlung von colloider Substanz, in Folge deren das Protoplasma stärker färbbar wird und dichter erscheint. Die Ausstossung dieser Substanz in die Follikelhöhle erfolgt unter Abnahme des Zellvolums; diese äussert sich an den vereinzelt stehenden Colloidzellen durch Abnahme des Querdurchmessers: die Zelle wird schmaler; an denjenigen Stellen dagegen, wo Colloidzellen ganze Follikel oder wenigstens grössere Flächen derselben bilden, durch Abnahme der Zellhöhe: die Zellen werden niederer. Da bei diesem Vorgange der Querdurchmesser der Zellen in manchen Fällen grösser angetroffen wird als normal, so ist zur Erklärung dieser Erscheinung noch die Annahme nöthig, dass der Epithelbelag der Follikel durch reichliche Secretion gedehnt wird, womit sich zugleich auch die Formänderung der Kerne erklärt. Fraglich ist, ob bei jeder Colloidsecretion die Zellen das Endstadium mit Abflachung der Kerne erreichen, oder ob sie in manchen Fällen

auf dem Zwischenstadium stehen bleiben, in welchem der Kern noch keine Formänderung zeigt,

Mit den Zellveränderungen ist eine Aenderung des Follikelinhalts verbunden, die als Erhöhung der Concentration betrachtet werden kann, da sie in einer Zunahme derjenigen Substanz besteht, welche die Färbbarkeit des Follikelinhalts bedingt.

Bei dieser Sekretionshypothese drängt sich noch die Frage auf, ob die Zellen, welche das Endstadium der Colloidbildung erreichen, sich wieder in Hauptzellen zurückverwandeln können, oder ob sie in diesem Stadium dem Untergang verfallen sind.

Diese Frage lässt sich vorläufig zwar nicht mit Sicherheit entscheiden, doch lässt sich zur Beantwortung derselben anführen, dass keine Anhaltspunkte vorliegen, welche dafür sprechen, dass diese Zellen dem Zerfall bestimmt sind. Wie wir gleich nachher sehen werden, findet in der Schilddrüse fast stets ein reichlicher Untergang von Epithelzellen statt, wobei diese sich von der Wand ablösen und in den Follikelinhalt übergehen. Im Inhalt der Follikel, welche mit niederem Colloid-Epithel ausgekleidet sind, findet man aber höchst selten Zellreste und in der Wand derselben gleichfalls nur ausnahmsweise Defecte. Ferner werden wir nachher als das erste Zeichen des Absterbens der Zellen den Verlust der Kernstructur kennen lernen, während sich an den Kernen der niederen Colloidepithelien in weitaus den meisten Fällen noch eine Structur erkennen lässt<sup>1)</sup>. Diese Thatsachen sprechen mehr dafür, dass die niederen Colloidepithelien noch lebende Zellen sind; Thatsachen, welche eine Rückverwandlung dieser Zellen in Hauptzellen wahrscheinlich machen, kann ich allerdings nicht beibringen.

Zur Vermeidung von Missverständnissen scheint es mir nöthig; noch die folgenden Bemerkungen anzuschliessen: Ob die von verschiedenen Autoren beschriebenen niederen Formen von Epithelzellen mit den beschriebenen niederen Colloidepithelien morphologisch und physiologisch identisch sind, lässt sich im einzelnen Falle nicht angeben; unwahrscheinlich ist dies für diejenige niedere Form des Epithels, welche besonders bei alten Thieren vorkommen soll. Auch für die von Biondi geschil-

1) Langendorff beschreibt allerdings unter dem Titel „Rückbildungserscheinungen“ (l. c. S. 236) schuppenartig dünne Epithelien mit Colloidreaction, deren Kern geschrumpft und deformirt ist und hält dieselben für absterbende Zellen.

derte Form, welche namentlich in grossen Follikeln vorkommen und der Follikelruptur vorangehen soll, lässt sich eine Entscheidung nicht treffen und nur anführen, dass die colloide Form des niederen Epithels sich ebenso in grossen wie in kleinen Follikeln findet.

Schliesslich ist noch hervorzuheben, dass auch die Höhe der Hauptzellen erheblichen Schwankungen unterworfen ist und, wie oben angegeben, zwischen 8 und 16  $\mu$  wechselt.

### c) Schmelzung des Epithels<sup>1)</sup>.

Als Schmelzung des Epithels ist im Folgenden eine Veränderung der Hauptzellen bezeichnet, die mit einem Absterben der Zelle verbunden ist; sie findet sich in den meisten von normalen Thieren stammenden Präparaten und hat mit den Colloidzellen das gemein, dass das Protoplasma im Laufe der Veränderung gleichfalls Colloidreaction annimmt. Beide Prozesse sind aber von Anfang an wesentlich von einander verschieden; während nämlich bei der Entstehung der Colloidzellen die erste sichtbare Veränderung das Protoplasma betrifft und der Kern lange Zeit sein normales Aussehen behält, ist es bei der Schmelzung der Epithelien umgekehrt der Kern, an welchem die erste Veränderung vor sich geht und erst im weiteren Verlaufe das Protoplasma. Betrachten wir zunächst ein vorgerückteres Stadium dieses Vorganges, so haben die Zellen folgendes Aussehen:

Der Zelleib ist dunkler als der der Hauptzellen, in vielen Fällen structurlos, homogen, in andern grobkörnig oder schollig und hat die Farbe der Colloidsubstanz. Die Grenzen dieser Zellen sind meist deutlich, aber nicht durch gefärbte homogene Linien gekennzeichnet wie bei den Hauptzellen, sondern durch helle, welche davon herrühren, dass sich der Zusammenhang zwischen den Zellen gelockert hat. Am meisten in die Augen fallend ist

---

1) Der Ausdruck „Schmelzung des Epithels“ wird meines Wissens zuerst von Langendorff (l. c. S. 236) gebraucht, welcher unter dem Titel „Rückbildungserscheinungen“ die platten Epithelien mit Colloidreaction und die im folgenden beschriebenen schmelzenden Epithelien zusammenfasst. Aus meinen Präparaten habe ich aber die Ueberzeugung gewonnen, dass die platten Epithelien mit Colloidreaction genetisch zu den Colloidzellen zu rechnen sind und die schmelzenden einem andern Prozesse angehören.

der Kern dieser Zellen; er ist zwar kleiner als normal (hat weniger als  $5 \mu$  Durchmesser), hat aber seine normale Form und Structur verloren und erscheint gleichmässig gefärbt; in allen Kernfarben färbt er sich intensiv und erscheint an Sublimat-Biondi-Präparaten als gleichförmig blaue, an Flemming-Safranin-Präparaten als roth leuchtende Masse; an letzteren tritt er besonders auffallend hervor, da hier die normalen Kerne sehr wenig Farbstoff aufnehmen. Ein Beispiel dieser Veränderung gibt Fig. 3 Taf. I in farbiger Abbildung bei 500 facher Vergrößerung; in dieser betrifft der Prozess die in den Hohlraum der beiden Follikel vorspringenden Epithelzapfen, sowie die Grenze der beiden Follikel, zwischen welchen ein Durchbruch erfolgt ist. Fig. 11 Taf. II zeigt Schmelzungsherde in verschiedenen Follikeln bei 250 facher Vergrößerung. Was die Genese dieser Zellschmelzung anlangt, so geben darüber Bilder Auskunft, welche man in der Follikelwand neben den vorgeschrittenen Veränderungen der Hauptzellen oder auch in benachbarten, sonst noch normalen Follikeln antrifft; daselbst findet man nämlich Zellen, an welchen allein die Kerne nicht mehr normal sind, sondern folgende Veränderungen zeigen: 1. sie sind kleiner als normal (als  $5 \mu$ ), 2. intensiver gefärbt, 3. ihre Structur ist weniger deutlich und 4. ihre Form unregelmässig. Ein Bild dieses Anfangsstadiums gibt Fig. 10 Taf. II bei 500 facher Vergrößerung, welches von der Peripherie eines grösseren, viele Follikel umfassenden Schmelzungsherdes stammt; die meisten Zellen des central gelegenen Follikels sind noch normal, an einigen sind die bezeichneten Veränderungen des Kerns zu sehen. In dem rechts und unten liegenden Follikel hat der Schmelzungsprozess schon grössere Fortschritte gemacht.

Diese Aenderungen des Kerns sind die erste Erscheinung, welche sich bei der Schmelzung der Zellen zeigt; sind sie deutlich ausgesprochen, so ist häufig auch schon am Protoplasma eine dunklere Färbung bemerkbar, die sich im weiteren Verlauf mit dem Verlust der Structur verbindet.

Wie schon erwähnt, sind der Prozess der Colloidbildung und der der Schmelzung des Epithels von Anfang an von einander verschieden; doch ist zu bemerken, dass man in seltenen Fällen die Schmelzung auch in Zellen antrifft, welche ihrem Aussehen auch den mittelhohen Colloidepithelien angehören, so z. B. in

Fig. 11 Taf. II in dem Follikel, welcher in der rechten untern Ecke liegt.

Die Schmelzung beschränkt sich selten auf einzelne Zellen, ja meist nicht einmal auf einen einzelnen Follikel, sondern ergreift eine grössere Gruppe von solchen. In einem solchen Schmelzungsherde trifft man dann stets auf Stellen, welche über das weitere Schicksal der Zellen folgende Auskunft geben: Die Zellen haben ihren gegenseitigen Zusammenhang und den mit der Follikelwand gelockert und mischen sich mit der Colloidsubstanz der Follikelhöhle (s. Fig. 10 und 11 Taf. II). In dieser lassen sich die Zellen zum Theil noch als ganze erkennen, zum Theil ist der Zerfall schon weiter vorgeschritten und der Kern vom Zelleib getrennt, oder man sieht nur Trümmer von Kern und Zelleib in der Colloidsubstanz zerstreut. Schliesslich scheinen sich die Trümmer des Protoplasma in der Colloidsubstanz vollständig aufzulösen; für die der Kerne ist mir dieser Ausgang zweifelhaft geblieben; sicher ist nur, dass sie sich länger in der Colloidsubstanz als selbständige Körper erhalten als die Protoplasmaschollen <sup>1)</sup>).

Da bei diesem Vorgange der Schmelzung die Epitheldecke der Follikel verloren geht und die Schmelzung häufig mehrere Follikel oder eine grosse Anzahl derselben gleichzeitig betrifft, so sieht man als Folge derselben mannigfaltige Aenderungen und Zerstörungen der ursprünglichen Gewebsanordnung. Häufig sieht man den Follikelinhalt durch eine Lücke der Epitheldecke in die angrenzende Lymphspalte übertreten; diese enthält dann Colloidsubstanz und Trümmer von Epithelzellen (s. Fig. 7 u. 11 Taf. II). Ebenso häufig ist, dass zwei oder mehrere Follikel durch Schmelzung der Wände miteinander in Verbindung treten und ihren Inhalt mischen (Fig. 3 Taf. I und Fig. 11 Taf. II). Endlich sieht man nicht selten Herde, wo die Zerstörung so weit gegangen ist, dass man von der ursprünglichen Anordnung des Epithels zu Follikeln gar nichts mehr erkennt, sondern nur einen unregelmässig begrenzten Raum von Colloidsubstanz angefüllt sieht, in welcher die Trümmer des Follikelepithels zerstreut liegen.

Es fragt sich nun, wie wir diesen Vorgang der Epithel-

1) Ueber das eigenthümliche Verhalten des Follikelinhalts der Fig. 1 Taf. I vergl. S. 24.

schmelzung auffassen sollen: Ist er der Ausdruck des normalen Absterbens der Epithelien, d. h. tritt er nur ein, wenn diese eine gewisse Entwicklung durchgemacht haben und zum weiteren Leben unfähig werden, oder aber stellt er eine besondere Art des Sekretionsprozesses in der Schilddrüse dar, welche auch lebensfähige Epithelzellen ergreift? Langendorff (l. c. S. 238) ist der Ansicht, dass die Schmelzung durch ein Absterben der Zellen eingeleitet wird, hervorgerufen durch steigenden Sekretionsdruck in der Follikelhöhle; dem Absterben der Zelle soll dann eine passive Infiltration des Zelleibs mit Colloidsubstanz folgen. Die Hypothese, dass Zellen unter dem wachsenden Sekretionsdruck absterben, scheint mir nun desshalb nicht zutreffend, weil der Schmelzung des Epithels, wenigstens nach meinen Beobachtungen, keine Abnahme der Zellhöhe vorhergeht, ferner weil dieser Prozess ebenso häufig an ganz kleinen wie an grossen Follikeln vorkommt und endlich, weil im Follikel, wie wir später sehen werden, auch Wege für den Abfluss des Sekrets vorhanden sind. Ich bin daher mehr geneigt, die Schmelzung des Epithels als eine durch innere Vorgänge bedingte Veränderung des Epithels und als eine besondere Art der Sekretionsthätigkeit der Schilddrüse zu betrachten und führe als Gründe für diese Auffassung noch die folgenden Thatsachen an:

1. Die Schmelzung des Epithels findet sich in den Drüsen ganz junger Thiere, ja, wie Langendorff angibt, schon in der des Neugeborenen. Diese Thatsache macht es nicht gerade wahrscheinlich, dass wir es hier mit einer Rückbildungserscheinung oder einem gewöhnlichen Zelltod zu thun haben.

2. Nach Entfernung des grössten Theils der Drüse (s. S. 5) findet sich im Drüsenrest eine im Verhältniss zur Vergleichsdrüse sehr reichliche Anzahl von Herden mit Schmelzung des Epithels. Diese Thatsache scheint mir ihre einfachste Erklärung in der Annahme zu finden, dass es sich hier um einen Sekretionsvorgang handelt, welcher im Drüsenrest desshalb in erhöhtem Maasse vor sich geht, weil dieser die Funktion der ganzen Drüse zu übernehmen hat.

Nach dieser Auffassung begegnen wir in der Schilddrüse zwei verschiedenen Sekretionsprozessen, von welchen sich der eine morphologisch durch eine Veränderung, der andere durch ein Absterben der Zellen kund gibt. Diese Prozesse sind vermuthlich

auch für den Chemismus der Drüse von verschiedener Bedeutung; doch lässt sich vorläufig nichts Bestimmtes darüber angeben.

### 3. Follikelinhalt.

Nach der Beschreibung des Epithels der Follikel gehen wir zur Betrachtung ihres Inhalts über, der im Vorhergehenden schon mehrmals berührt worden ist.

In seiner gewöhnlichen Form bildet der Inhalt der Drüsenbläschen — die sogenannte Colloidsubstanz — auf Schnittpräparaten eine gleichmässig homogene Schicht, die keinerlei Struktur erkennen lässt; nur höchst selten trifft man auf einen feinkörnigen Inhalt. Er nimmt mit Vorliebe gewisse Farbstoffe auf und färbt sich in Sublimat-Biondi-Präparaten mehr oder weniger intensiv bläulich roth. Dem Epithel liegt er in diesen Präparaten meist nicht dicht an, sondern sitzt ihm mit spitzen Ausläufern auf, die zwischen sich und dem Epithel glashelle, farblose Bläschen, die sogenannten Vacuolen übrig lassen. Dass die Colloidsubstanz in der lebenden Drüse den Follikel vollkommen ausfüllt und die Vacuolen nur durch die Behandlung der Drüse mit Fixirungs- und Härtungsflüssigkeiten entstehen, haben schon Zeiss und Langendorff dargelegt und der Beweis dafür liegt darin, dass die Colloidsubstanz in geeigneten Fixierungsmitteln, nämlich bestimmten Osmiumgemischen, diese Schrumpfungsercheinungen nicht zeigt<sup>1)</sup>.

Ueber die chemische Natur der Colloidsubstanz kann ich keine besonderen Angaben machen und möchte an dieser Stelle nur hervorheben, dass ihre Zusammensetzung eine wechselnde ist und von der Thätigkeit der Drüsenzellen abhängt. Zu dieser Ansicht wird man durch Thatsachen geführt, die im Vorhergehenden beschrieben wurden und hier der Vollständigkeit halber kurz wiederholt werden sollen: An gleichmässig dünnen Schnitten trifft man oft eine Anzahl von Follikeln, welche sich vor den andern durch intensivere Färbung der Colloidsubstanz und an Sublimatpräparaten durch geringe Ausbildung von Schrumpfungsercheinungen auszeichnen. Dass die grössere Intensität der Färbung nicht durch grössere Schnittdicke an der betreffenden Stelle veranlasst wird, geht daraus hervor, dass die betreffenden Follikel in einer Reihe auf einanderfolgender Schnitte dasselbe Aussehen zeigen. Der Follikelinhalt muss daher in diesen Fällen diejenige

1) s. Langendorff, l. c. S. 221 u. 223.

Substanz in grösserer Dichte enthalten, welche den Farbstoff aus den Lösungen aufnimmt. In anderen Fällen erkennt man gleichfalls an der verschiedenen Intensität der Färbung, dass die Zusammensetzung der Colloidsubstanz innerhalb desselben Follikels eine verschiedene ist.

Eine genauere Einsicht in die Veränderung des Follikelinhalts durch die Zellthätigkeit ist vorläufig nicht möglich, da unsere chemischen Kenntnisse von der Colloidsubstanz noch ganz mangelhaft sind und wir keine Vorstellung von den spezifischen Bestandtheilen, viel weniger ein Reagens auf dieselben besitzen.

Weiterhin unterscheidet sich der Inhalt mancher Follikel von dem gewöhnlichen durch die Anwesenheit geformter Elemente. Von solchen trifft man

1. Schmelzende Epithelzellen und deren Trümmer;
2. Blutkörperchen, rothe und weisse etwa im Verhältniss, wie sie im Blute vorkommen <sup>1)</sup>.

Was das Vorkommen von geformten Bestandtheilen in der Follikelhöhle überhaupt anlangt, so habe ich dasselbe fast ausschliesslich an solchen Stellen gesehen, wo Schmelzung des Epithels stattfindet. Einer der höchst seltenen Fälle, wo man geformte Elemente in der Colloidsubstanz beobachtet, ohne im Epithel Schmelzungsvorgänge nachweisen zu können, ist in Fig. 1 Taf. I abgebildet; in derselben zeigt die Colloidmasse in der einen Hälfte des Follikels intensivere Färbung als in der anderen und im helleren Theile liegen Pigmentschollen zerstreut, welche vermuthlich von zerfallendem Protoplasma herrühren; allerdings haben dieselben nicht ganz das gewöhnliche Aussehen der Zelltrümmer und auffallend ist ferner, dass sich unter denselben keine Körper finden, welche zerfallenden Kernen angehören und in diesem Bilde durch blaue Farbe hervortreten würden. Die Herkunft dieser Körper ist daher in diesem Falle nicht mit Sicherheit festzustellen <sup>2)</sup>. Da ich aber das Auftreten geformter Elemente im Follikel ohne die Anzeichen der Epithelschmelzung nur in ganz wenigen Fällen beobachten konnte, so möchte ich trotz der Bedenken das Bild

1) Krystalle und Pigment, die gleichfalls im Follikelinhalt vorkommen sollen, konnte ich in meinen Präparaten nicht beobachten.

2) In der Abbildung erinnern dieselben an Blutkörperchen bezw. deren Trümmer; doch haben letztere in Biondi-Präparaten ein ganz anderes Aussehen.



durch die Annahme erklären, dass an einer vom Schnitt entfernten Stelle des Follikels ein Schmelzungsherd vorhanden war, dessen Protoplasmatrümmer bis in den vorliegenden Theil vordrangen, während die Kernreste an einer anderen Stelle des Follikels liegen blieben.

Die Epithelzellen, welche man im Follikelinhalt antrifft, haben niemals normale Structur, sondern befinden sich immer im Zustande der Schmelzung. Ebenso häufig sind es die früheren Stadien der Schmelzung als die späteren und man sieht daher theils Epithelmassen mit deutlich erhaltener Zellform, theils die Trümmer von Zelleibern und Kernen zerstreut in der Colloidsubstanz liegen.

Das Auftreten von Blutkörperchen in der Follikelhöhle ist in meinen Präparaten im Vergleich zur Häufigkeit der Epithelschmelzung nichts Seltenes und wurde ausschliesslich im Zusammenhang mit dieser beobachtet. Eine grössere oder ausschliessliche Ansammlung von weissen habe ich niemals gesehen; überall, wo diese mit Sicherheit zu erkennen waren, waren sie in verschwindender Zahl den rothen Blutkörperchen gegenüber. Man trifft diese selten zerstreut in der Colloidsubstanz oder mit Epitheltrümmern gemischt, häufiger nehmen sie zusammengedrängt einen Theil der Follikelhöhle oder die ganze für sich in Anspruch. Fast immer sind sie durch Form und Farbe unzweifelhaft als Blutkörperchen zu erkennen und selten begegnet man Gebilden, die wie Trümmer von Blutkörperchen aussehen. Wie erwähnt, konnte in allen Fällen, wo Blutkörperchen in der Follikelhöhle auftraten, Schmelzung der Epithelwand nachgewiesen werden. Dadurch erklärt sich das Auftreten derselben einfach als Hämorrhagie, die bei der Schmelzung der Follikelwand auftritt. Wie ein Blick auf Fig. 6 Taf. II zeigt, ist die Wand der Blutkapillaren der Schilddrüse äusserst dünn, und häufig in den Zelleib der Epithelien eingegraben, welche einen grossen Theil des Blutdrucks zu tragen haben. Es kann daher nicht auffallen, dass bei der Ablösung dieser Zellen Rupturen der Capillarwand eintreten. Das Blut muss sich dann in die Follikelhöhle ergiessen, bis die Oeffnung durch den steigenden Druck in der Höhle verschlossen wird.

Als Inhalt der Follikelhöhle findet man somit

1. Colloidsubstanz von wechselnder Zusammensetzung,
2. geformte Elemente, welche theils direkt (Epitheltrümmer),

theils indirekt (Blutkörperchen) durch den Vorgang der Epithelschmelzung veranlasst sind.

Nach der Beschreibung der verschiedenen Formen des Epithels und des Inhalts der Follikel wollen wir nochmals auf die erste der Eingangs gestellten Fragen zurückkommen, ob sich an den Epithelien der Schilddrüse Veränderungen nachweisen lassen, welche für eine sekretorische Thätigkeit dieser Zellen sprechen und ob der Follikelinhalt als das Sekret der Epithelien zu betrachten ist. Diese Frage ist nun in den vorhergehenden Schilderungen schon beantwortet worden und es genügt daher, hier in Kürze das Ergebniss derselben anzuführen:

1. Der Colloidinhalt der Follikel wird vom Protoplasma der Epithelzellen erzeugt. Dieser Satz stützt sich auf die folgenden Thatsachen:

a) Unter gewissen Bedingungen tritt im Protoplasma der Epithelzellen eine Substanz in Tropfenform auf, welche mit dem Colloidinhalt der Follikel identisch ist.

b) Am Follikelepithel lässt sich eine Reihe von Veränderungen nachweisen (die verschiedenen Formen der Colloidzellen), welche mit Aenderungen des Follikelinhalts verbunden sind und zwar haben die Zellen und der Inhalt bei der Aenderung das gemeinschaftlich, dass beide dichter werden und sich stärker färben.

c) Eine weitere Thatsache ist die Art und Weise, wie die Follikel entstehen; diese wird später in dem Abschnitt über Follikelbildung besprochen werden.

2. Die Sekretionsthätigkeit der Schilddrüse äussert sich in zweierlei Form, nämlich

a) als reine Colloidbildung mit Erhaltung des Epithels;

b) als Schmelzung des Epithels mit Uebergang der Zelltrümmer in den Follikelinhalt.

3. Die Drüse kann künstlich zu gesteigerter Thätigkeit gereizt werden; als Reize wirken:

a) die normalen Reize nach Entfernung des grössten Theils der Drüse; sie regen dann den zurückbleibenden Rest zu gesteigerter Thätigkeit an;

b) der Uebertritt von Galle in's Blut.

## Frage II.

Wir gehen nunmehr zur zweiten der oben vorgelegten Fragen über: Welches sind die Wege, auf denen die Producte der Thätigkeit der Drüse in den Körper gelangen?

Ein besonderer Ausführungsgang ist bisher trotz mehrfacher Bemühungen in der Drüse nicht nachgewiesen worden. Wir kennen somit nur die Blut- und Lymphgefässe als die Bahnen, welche Drüse und Körper verbinden und müssen von vornherein annehmen, dass durch diese das Sekret in den Körper gelangt.

Seit längerer Zeit ist nun bekannt, dass die Lymphspalten der Drüse an vielen Stellen eine Substanz enthalten, welche die grösste Aehnlichkeit mit dem Colloidinhalt der Follikel hat und die meisten Autoren, welche sich mit dem Gegenstand beschäftigt haben, so Baber, Biondi, Langendorff erklären sie desshalb für Colloidsubstanz. Für diese eigenthümliche Erscheinung, dass sich Colloidsubstanz in den Lymphräumen der Drüse findet, hat nun zuerst Biondi folgende Erklärung gegeben: „Das Wachstum der Acini hat eine Grenze: bei einer bestimmten Grösse sieht man auf der einen Seite und zwar auf derjenigen, welche einem benachbarten Lymphraum zugekehrt ist, folgende Veränderung des Epithels: Während die übrigen Epithelzellen unverändert bleiben, werden sie hier immer glatter und niedriger, bis sie schliesslich ganz verschwunden sind. Da der Acinus also an dieser Stelle gar nicht mehr von Epithel begrenzt ist, ergiesst sich sein Inhalt in den Lymphraum. So entleert sich ein Acinus, die Wände collabiren und an seiner Stelle und aus ihm entstehen viele kleine neue Acini.“

Dieser Erklärung hat sich Langendorff angeschlossen; er sagt darüber<sup>2)</sup>: „Offenbar ist das (die Schmelzung der Epithelwand) die Art und Weise, wie überhaupt die Colloidmasse aus den Follikeln in die Lymphräume übertritt (Biondi). Ob sie die einzige ist, vermag ich aber nicht zu sagen.“

Auch in meinen Präparaten lässt sich, wie schon erwähnt, an vielen Stellen eine durch Ruptur der Wand entstandene Communication des Follikels mit dem angrenzenden Lymphraum auffinden und ich kann insofern die Angaben der beiden Autoren be-

1) Biondi, l. c.

2) l. c. S. 237.

stätigen. Was aber das Verhalten des Follikel epithels anlangt, so kann ich den Angaben Biondi's und zum Theil auch denen Langendorff's insofern nicht beistimmen, als in meinen Präparaten eine Ruptur der Follikelwand stets auf den oben geschilderten Prozess der Schmelzung des Epithels zurückzuführen ist und bei den niederen Formen des Epithels nicht beobachtet wird (vgl. Fig. 9, Taf. II). Ferner ist hervorzuheben, dass die durch Schmelzung des Epithels veranlasste Follikelruptur nicht etwa vorzugsweise an den grossen Follikeln beobachtet wird, sondern mindestens ebenso häufig an den kleinen und kleinsten. Die Ansicht, dass die Ruptur bei einer gewissen Grösse des Follikels eintritt und durch steigenden Sekretionsdruck in der Follikelhöhle veranlasst wird, erscheint mir deshalb nicht haltbar, sondern, wie oben ausgeführt, wahrscheinlicher, dass die Schmelzung und Ruptur des Follikel epithels eine besondere Art des Sekretionsvorganges der Schilddrüse darstellt.

Nach solchen Rupturen findet man relativ häufig die Follikelwände collabirt und den Inhalt in den angrenzenden Lymphraum übergetreten; daselbst findet man dann alle die Bestandtheile, welche im Follikel bei der Schmelzung des Epithels angetroffen werden, nämlich Colloidsubstanz untermischt mit zelligen Elementen, den Trümmern der schmelzenden Epithelien und Blutkörperchen; letztere sind, wie erwähnt, auf kleine Hämorrhagien zurückzuführen (s. Fig. 7 u. 11, Taf. II).

Aus solchen Bildern gewinnt man den Eindruck, dass die Schmelzungsherde ihren Inhalt vollständig in die angrenzenden Lymphräume ergiessen und so Platz schaffen für Neubildung und Wachstum von Follikeln.

So sicher nun diese Art des Uebergangs des Follikelinhalts in die Lymphräume vorkommt, ebenso sicher scheint es mir, dass sie nicht die einzige, ja dass sie nicht die gewöhnliche ist. In den meisten Fällen nämlich, in welchen man gefüllte Lymphräume in der Drüse findet, hat man gar nicht den Eindruck und keinen Anhaltspunkt, dass diese durch Ruptur von Follikeln gefüllt worden sind; ihr Inhalt ist vollkommen homogen, colloidartig und frei von geformten Bestandtheilen; die Lymphräume sind von Follikeln umgeben, deren Epithel überall vollständig erhalten ist und nur aus normalen Hauptzellen oder aus Haupt- und Colloidzellen besteht, Schmelzungsvorgänge aber nicht erkennen lässt. In diesen Fällen

könnte man sich nun zwar durch die Annahme helfen, dass der Inhalt der Lymphräume aus entfernteren Stellen der Drüse herstamme, an welchen Schmelzung und Ruptur von Follikeln stattgefunden hat; allein diese Annahme stimmt nicht gut zu der Thatsache, dass in diesen Fällen im Inhalt der Lymphräume geformte Elemente sich nicht oder nur ganz ausnahmsweise finden, während solche in der Nähe von Schmelzungsherden stets anzutreffen sind; allerdings bleibt der Ausweg, anzunehmen, dass die Zelltrümmer in der Nähe der Schmelzung liegen geblieben und nur die flüssigen Massen fortgeschafft worden sind. Eine weitere Schwierigkeit der Erklärung liegt aber in dem Umstande, dass in manchen Drüsen, in welchen man reichlich gefüllte Lymphräume findet, Schmelzungsherde etwas Seltenes sind; denn in diesen Fällen sträubt man sich gegen die Vorstellung, dass die zahlreichen Lymphspalten von den wenigen Schmelzungsherden aus gefüllt worden sein sollen.

Durch diese Schwierigkeiten wird man zu der Frage gedrängt, ob ausser der Ruptur nicht noch andere Verbindungswege zwischen Follikelhöhle und Lymphraum vorhanden sind. Bei der Betrachtung der oben hervorgehobenen wechselnden Ausbildung der Inter-cellularlinien ist der Gedanke ziemlich nahe liegend, dass diese die fragliche Verbindung darstellen und als nächster Weg zur Prüfung dieses Gedankens der Versuch, Follikelhöhlen durch Injection der Lymphräume der Drüse zu füllen und die Wege zu untersuchen, auf welchen die Injectionsmasse vorgedrungen ist. Dieser Versuch ist schon von verschiedenen Untersuchern ohne Erfolg ausgeführt worden und wurde von mir mit mehr Glück wiederholt. Es gelang nämlich in vielen Fällen, bei der Injection der Lymphräume die Masse in eine Anzahl von Drüsenbläschen zu treiben und zwar nicht etwa durch Anwendung starken Druckes, sondern durch ganz leichten, rhythmisch wiederholten Druck.

Zu diesen Versuchen wurden theils lebende, narkotisirte, theils eben getödtete Hunde verwendet und als Injectionsmasse eine gesättigte Lösung von Berliner Blau, welcher auf 100 ccm 50 gr Leim zugesetzt war. Diese Masse wurde, auf 40° erwärmt, in ein Kautschukbeutelchen gebracht und in dessen Mündung eine möglichst weite Canüle einer Pravaz'schen Spritze eingebunden. Nachdem die Spitze in die blossgelegte Drüse des lebenden Thieres eingestochen war, wurde die Injectionsmasse durch leichten, rasch wiederholten Druck auf das Beutelchen in die Lymphräume getrieben, wobei die Drüse auch bei gelindem Druck erheblich schwoh. Dem Auftreten einer Gerinnung des Leims in der Canüle wurde durch Auflegen heisser Tücher

vorgebeugt. Hatte der rhythmische Druck etwa eine Minute lang eingewirkt, so wurde das Thier von einem Gehilfen durch Zerstörung der medulla oblongata getödtet und kleine Eisstückchen in die Umgebung der Drüse gelegt, der pulsatorische Druck aber bis zum Erkalten der Drüse fortgesetzt. Viel bequemer und anscheinend von gleichem Erfolge ist es, die Drüse dem eben getödteten Thiere zu entnehmen und die Injection in Wasser von 40° in ähnlicher Weise vorzunehmen. Nach dem Erkalten wurden kleine Stückchen der Drüsen in Alkohol gebracht und gehärtet.

An den mikroskopischen Präparaten dieser Drüsen sieht man nun bei schwacher Vergrößerung das dichte Netz von Lymphspalten, welches schon von verschiedenen Autoren geschildert worden ist<sup>1)</sup>. Ferner findet man in vielen Schnitten Stellen, wo die Injectionsmasse auch in einen Follikel eingedrungen ist und in der Colloidsubstanz liegt. Bei Anwendung stärkerer Vergrößerung (300fach) erkennt man dann an manchen Follikeln auch den Weg, welchen die Masse einschlug; man sieht nämlich zwischen einigen Epithelzellen der Follikelwand dünne blaue Fädchen liegen, welche mit der Injectionsmasse des angrenzenden Lymphraumes zusammenhängen und sich bis in die Follikelhöhle hinein verfolgen lassen. Eine Compression oder Verlagerung der Zellen hat an diesen Stellen, soweit dies zu erkennen ist, nicht stattgefunden und besonders hervorzuheben ist, dass es fast immer normale Hauptzellen und nicht schmelzende Epithelien waren, zwischen welchen die Leimmasse in die Follikelhöhle eingedrungen war. Häufig sind übrigens diese Stellen nicht und manchmal sieht man mehrere Präparate durch, ohne eine deutliche, durch Injectionsmasse hergestellte Verbindung zwischen Lymphraum und Follikelhöhle zu finden. Dies ist übrigens nicht auffallend, wenn man bedenkt, dass die Drüsenbläschen gefüllt sind. Ein von aussen allseitig auf sie einwirkender Druck muss daher die Intercellularspalten — ihr Bestehen vorausgesetzt — eher verschliessen als eröffnen; auffallender ist vielmehr, dass trotzdem die Injectionsmasse in manchen Fällen in die Follikelhöhle eindringt.

1) s. Boéchat, Recherches sur la structure normale du corps thyroïde. Paris 1873.

Baber a) Contributions to the minute Anatomy of the thyroid gland of the dog. Philosoph. Transactions etc. for the year 1876. vol. 166. Lond. 1877. p. 557.

b) Researches on the minute structure of the thyroid gland. Ebenda For the year 1881. Vol. 172. London 1882. p. 577.

Etwas häufiger als diese Profilbilder sind Stellen, wo die Injectionsmasse zwischen Epithelzellen eingedrungen ist, welche im Schnitte der Fläche nach getroffen sind; man sieht dann ein Netzwerk blauer Fäden zwischen den Epithelzellen liegen. In diesen Fällen lässt sich aber nicht mit Sicherheit behaupten, dass man eine Communication eines Lymphraums mit der Follikelhöhle vor sich hat.

Diese Injectionspräparate wurden auf dem zweiten internationalen Physiologen-Congress in Lüttich demonstrirt<sup>1)</sup>, von einer Abbildung in vorliegender Arbeit aber aus doppeltem Grund Abstand genommen: einmal nämlich kann man über den Werth derselben für die Frage nach einer Verbindung zwischen Follikel und Lymphraum verschiedener Ansicht und der Meinung sein, dass dieselben Kunstproducte sind, welche für das Bestehen dieser Verbindung im lebenden Körper nichts beweisen. Andererseits sind in Fig. 13, 14 u. 15, Taf. III Bilder einer natürlichen Injection dieser Wege mitgetheilt, welche, abgesehen davon, dass sie dem genannten Einwand nicht unterworfen sind, noch den Vorzug haben, dass die Wege in ihnen reichlicher und stärker ausgebildet sind, als in den Präparaten der künstlichen Injection.

Fig. 13 stammt aus einem Präparate vom Drüsenrest eines Hundes, welchem 10 Tage vorher  $\frac{5}{6}$  des ganzen Schilddrüsengewebes entfernt worden waren. Abgesehen von dem schon beschriebenen reichlichen Auftreten von Colloidtropfen und Schmelzungsherden zeichnet sich der Drüsenrest vor der Vergleichsdrüse dadurch aus, dass an manchen Stellen Intercellularlinien von ungewöhnlicher Dicke vorhanden sind. Der Ausdruck Linien lässt sich auf diese Bildungen eigentlich nicht mehr anwenden; denn sie bestehen aus homogenen Strängen, welche eine Breite bis zu  $2\mu$  erreichen und vom Hohlraum des Follikels bis an seine Aussenfläche zwischen den Zellen hindurch ziehen. Diese Stränge geben bei allen Behandlungsweisen die Farbenreaction des colloiden Follikelinhalts, sind vollkommen strukturlos und können daher nicht anders denn als Colloidsubstanz aufgefasst werden, welche zwischen die Epithelzellen eingelagert ist. Gegen das Zellprotoplasma grenzen sich die Colloidstränge in manchen Fällen glatt und scharf ab, in anderen sitzen ihnen kleine Krümel derselben homogenen Sub-

1) s. dessen Verhandlungen im Centralbl. f. Physiol. 1892. Heft 14.

stanz auf, welche ins Protoplasma hineinragen und dadurch ihren Contour unregelmässig machen (s. Fig. 14). In den Figuren 13—15 kommt die colloide Natur der Stränge nicht so deutlich zum Ausdruck, wie in den Sublimat-Biondi-Präparaten, von welchen diese Bilder abgenommen sind; in diesen lässt die intensiv dunkelrothe Färbung und das homogene Aussehen der Stränge keinen Zweifel darüber aufkommen, dass man Colloidsubstanz vor sich hat; es wurde aber auf eine farbige Darstellung dieser Bilder verzichtet, um jede Möglichkeit einer Uebertreibung auszuschliessen.

In Fig. 13 erscheint das Epithel des Follikels, in welchem die Colloidstränge liegen, mehrschichtig, aber wohl nur deshalb, weil die Follikelwand nicht senkrecht vom Schnitt getroffen wurde. Die Colloidstränge lassen sich hier deutlich in den interfollikulären Lymphraum hinein verfolgen, der aber wenig Colloidmasse enthält. Das Epithel des anstossenden Follikels bzw. der im Bild sichtbare Theil desselben enthält Intercellularlinien von gewöhnlicher Dicke, welche gleichfalls ganz homogen sind und die Färbung der Colloidsubstanz zeigen. Die schon hervorgehobene Verschiedenheit in der Ausbildung der Intercellularlinien ist besonders auffallend im Epithel der beiden in Fig. 14 dargestellten Follikel; während im einen, unten liegenden, Intercellularlinien vollständig fehlen, liegen im andern Colloidmassen von erheblicher Dicke und zwar ist das Epithel, in welchem sie liegen, in diesem Falle einschichtig, vom Schnitt also senkrecht getroffen<sup>1)</sup>.

Fragen wir nun nach der Bedeutung dieser Colloidstränge, so erscheint als die natürlichste Auslegung der Befunde die, dass es sich um Colloidsubstanz handelt, welche sich vom Hohraum des Follikels in den angrenzenden Lymphraum zwischen den Epithelzellen hindurch bewegt. Dass die zwischen den Zellen liegenden Massen Colloidsubstanz sind, ist nicht zu bezweifeln, da sie sich vom Follikelinhalt nicht unterscheiden und der Schluss, dass diese Substanz im Leben sich in der genannten Richtung bewegt, gründet sich einerseits auf die Beobachtung, dass dieselbe Substanz auch in den Lymphräumen angetroffen wird und andererseits auf

---

1) Die Abbildung könnte den Anschein erwecken, als ob das Epithel des oberen Follikels nicht gut erhalten wäre; dies ist aber in Wirklichkeit nicht der Fall; der Eindruck entsteht nur durch die Einstellung des Präparats auf die dicken Intercellularlinien.



die Thatsache, dass die Intercellularstränge nicht selten sowohl mit dem Colloidinhalt der Follikel, als mit dem der Lymphspalten zusammenhängen. Der Weg, welchen die Substanz einschlägt, kann als Intercellulargang bezeichnet werden; seine Wand wird direkt vom Protoplasma der Epithelzellen gebildet.

Fragt man nun weiter, warum die Intercellulargänge besonders deutlich im Drüsenrest, nach Entfernung des grössten Theils der Drüse entwickelt sind, so ist zunächst noch zu erwähnen, dass ähnliche erweiterte Intercellulargänge sich auch in den Präparaten des Versuches finden, in welchem nach Unterbindung des ductus choledochus die Lymphspalten der Drüse ungewöhnlich gefüllt waren (s. S. 10), und ferner, dass ähnliche Befunde mitunter auch in normalen Drüsen vorkommen. Fig. 15 Taf. III gibt das Bild eines solchen, welches von einem normalen Thiere stammt (Sublimat-Biondi-Präparat; Vergrößerung 500:1). In dem kleinen central gelegenen Follikel hat sich die Colloidsubstanz fast allseitig von der Wand abgelöst; nur an einer Stelle berührt sie dieselbe und hier geht ein kommaförmiger, allmählich sich verjüngender Fortsatz ab, welcher sich zwischen zwei Epithelzellen einsenkt, um bis in die angrenzende Lymphspalte vorzudringen; ein direkter Uebergang in dieselbe ist hier nicht nachweisbar. Solche Bilder sind aber eine Seltenheit in der normalen Drüse, wo man gewöhnlich nur Intercellularlinien von der Form findet, wie sie Fig. 2 Taf. I zeigt, oder gar nicht selten auch gar keine Grenzlinien zwischen den Zellen.

Für die Erklärung der wechselnden Ausbildung von Intercellularlinien bzw. -Gängen bietet nun, wie mir scheint, den nächsten Anhaltspunkt das reichliche Auftreten derselben im Drüsenrest und nach Unterbindung des Gallengangs. In diesen Fällen ist die secretorische Thätigkeit eine sehr intensive, wie aus dem reichlichen Auftreten von Schmelzungsherden, aus der reichlichen Füllung der Lymphräume und aus dem Auftreten von Colloidtropfen in den Epithelzellen hervorgeht. Es ist daher in hohem Grade wahrscheinlich, dass die reichliche Ausbildung von Intercellularlinien eine Folge der gesteigerten Colloidsecretion ist, welche einen ungewöhnlich reichlichen Abfluss von Colloidsubstanz aus der Follikelhöhle zur Folge hat und die dafür vorhandenen Wege mehr als gewöhnlich erweitert.

In Uebereinstimmung mit dieser Annahme sind dann die ge-

wöhnlichen Befunde dahin zu erklären, dass auch die Interzellularräume aus Colloidsubstanz bestehen, welche in den Spalträumen zwischen dem Protoplasma der Nachbarzellen liegt, dass wir also auch hier Interzellulargänge vor uns haben, welche nur wenig ausgedehnt sind, da sie nur eine dünne Schicht von Colloidsubstanz enthalten. Das Fehlen von Interzellularräumen endlich ist der Ausdruck dafür, dass keine Colloidsubstanz zwischen den Zellen liegt.

Nach dieser Auffassung der Interzellularräume erfolgt also der Abfluss des Sekrets aus der Follikelhöhle in den angrenzenden Lymphraum durch Spalträume, welche zwischen den Zellen vorhanden sind und man kann daher von Interzellulargängen sprechen, die aber nicht selbständige, dauernde Gebilde sind, sondern je nach Bedürfniss zwischen den Zellen auftreten und wieder verschwinden.

Anhangsweise soll hier noch eine an Schilddrüsenpräparaten auftretende Erscheinung kurz besprochen werden, welche in engem Zusammenhang steht mit der Einlagerung von Colloidsubstanz zwischen Zellen, nämlich das Auftreten eines sog. Reticulum; ein solches besteht aus einem mehr oder weniger zarten Maschenwerk mit Anschwellungen in den Knotenpunkten, welches von einer homogenen Substanz mit Colloidreaction gebildet wird. Die Maschen des Reticulum sind theils leer, theils von Epithelzellen ausgefüllt; Fig. 12 Taf. III zeigt ein solches Bild, welches die beiden Formen der Reticula enthält. Ein Reticulum mit leeren Maschen (unten rechts) entsteht meiner Meinung nach dann, wenn der Schnitt die Innenfläche der Epithelbekleidung eines Follikels streift, von welcher sich die Colloidsubstanz bei der Fixirung retrahirt hat. Denkt man sich einen Schnitt senkrecht zur Ebene der Fig. 1 Taf. I gelegt, welcher die Köpfe der Epithelzellen der unteren Follikelwand streift, so würde derselbe abwechselnd Vacuolen und Colloidstreifen von wechselnder Dicke treffen und es müsste ein Bild entstehen, welches dem leeren Reticulum der Fig. 12 ähnlich ist. Das andere Bild des Reticulum, in dessen Maschen Epithelzellen liegen (obere Hälfte der Fig. 12), muss durch den Flächenschnitt einer Follikelwand entstehen, deren Interzellularräume Colloidsubstanz enthalten.

Das Reticulum ist von mehreren Autoren beschrieben und verschieden gedeutet worden; Langendorff<sup>1)</sup> ist der Ansicht, dass das Reticulum „nichts anderes ist wie die Flächenansicht mit einander verbundener colloid metamorphosirter Epithelzellen. Einen Hauptnachdruck muss ich auf die colloide Reaction dieser Gebilde legen; einen weiteren auf ihre Kerne“. Es scheint mir nun sehr wohl möglich, dass in manchen Fällen ein Reticulum durch

1) l. c. S. 235.

Verschmelzung benachbarter Colloidzellen entstehen kann; allein in den von mir beobachteten Bildern zeigen die Reticula keine Spur von Kernen und müssen daher für Colloidsubstanz angesehen werden, welche ihre Form der Einlagerung zwischen Zellen verdankt.

Bei den bisherigen Betrachtungen wurde durchweg als feststehend angenommen, dass der Inhalt der Interfollicularräume aus derselben Substanz besteht, wie der der Follikel; besonders nachgewiesen wurde dies aber nur für diejenigen Fälle, in welchen der Follikelinhalt durch Ruptur der Wand in den angrenzenden Lymphraum gelangt (S. 24), während für die andern Fälle, in welchen man gefüllte Lymphräume antrifft, der Nachweis noch aussteht. In den meisten dieser Fälle sieht man nun in den Lymphspalten eine Masse liegen, welche keine geformten Bestandtheile enthält, völlig homogen ist, die Färbung des Follikelinhalts zeigt, kurz, sich von der Colloidsubstanz in nichts unterscheidet. Man ist daher berechtigt, diesen Inhalt der Lymphgefäße als identisch mit dem der Follikel zu betrachten und wir haben soeben die Erklärung für sein Auftreten im Lymphraum besprochen. An manchen Stellen aber, und diese sind nicht gerade selten, findet man im Interfollicularraum eine Substanz, welche sich ganz deutlich vom Inhalt der umliegenden Follikel unterscheidet. An Sublimat-Biondi-Präparaten besteht der Unterschied darin, dass die im Lymphraum liegende Masse nicht völlig homogen, sondern feinkörnig ist und sich weniger intensiv färbt, als die des Follikelinhalts. Dieses Verhalten des Lymphgefässinhalts trifft man mitunter innerhalb von Follikeln an, deren Aussehen auf eine intensive Colloidsecretion schliessen lässt; so z. B. liegt zwischen den Follikeln am oberen Rande des Bildes der Fig. 9 Taf. II eine krümlige Masse, welche weit weniger Farbstoff aufgenommen hat, als die Colloidsubstanz der Follikel und die geringere Färbung auch in der photographischen Abbildung deutlich erkennen lässt.

Mit derselben Sicherheit, mit welcher wir in andern Fällen auf die Identität zwischen Follikel- und Lymphgefässinhalt schliessen, müssen wir nun hier eine Verschiedenheit der beiden Substanzen annehmen. Worin der Unterschied im einzelnen Falle beruht, ist nicht mit Bestimmtheit anzugeben, doch ist wahrscheinlich, dass in diesen Fällen eine Verdünnung von Colloidsubstanz mit Gewebslymphe oder auch letztere allein vorliegt. Man findet nämlich die Lymphgefäße der Drüse, welche gröbere Wandungen

besitzen und den Follikeln nicht unmittelbar aufliegen, sondern in der Umgebung der grösseren Blutgefässe der Drüse vorkommen, denselben krümligen, weniger färbbaren Inhalt, wie in manchen Interfollikularräumen. Ein Beispiel dieser Lymphgefässe zeigt Fig. 8 Taf. II, wo im rechten unteren Winkel des Bildes ein längliches, mit krümliger Masse gefülltes Lymphgefäss liegt, dessen Inhalt sich weit weniger gefärbt hat, als der des angrenzenden Follikels.

Nachdem der Follikelinhalt bis in die Lymphspalten der Drüse verfolgt ist, müsste es eigentlich die nächste Aufgabe sein, das weitere Schicksal der in den Lymphräumen liegenden Massen zu untersuchen. Hierüber kann ich aber vorläufig nichts aussagen, sondern bemerke nur, dass denselben zwei Abflusswege offen stehen, die auch von andern Beobachtern schon beschrieben worden sind. Injicirt man die Lymphräume der Drüse mit gefärbten Flüssigkeiten, so sieht man diese auf zwei Wegen aus der Schilddrüse austreten, nämlich 1) am oberen Ende der Drüse durch eine Anzahl äusserst feiner Lymphgefässe, welche zu den im Unterkieferdreieck gelegenen Lymphdrüsen gehen (letztere werden auch theilweise mit Farbstoff gefüllt); 2) am unteren Ende der Drüse durch ein gleichfalls sehr feines, im nicht injicirten Zustande selten sichtbares Gefäss, welches der Trachea bis zur oberen Brustapertur unmittelbar aufliegt und bisweilen eine kleine Lymphdrüse enthält; weiter als bis zum Brusteingang konnte dasselbe nicht verfolgt werden, da in meinen Versuchen der Farbstoff nicht weiter vorgedrungen war.

Ob nun das Drüsensecret wirklich auf diesem oder auf andern noch unbekanntem Wege dem Körper zugeführt wird, muss erst durch weitere Untersuchungen festgestellt werden.

Eine hierauf bezügliche Frage soll aber hier noch kurz besprochen werden, nämlich die, ob auch die Blutgefässe an der Resorption des Drüsensekretes theilhaftig sind. Es ist nämlich neuerdings die Angabe gemacht worden, dass sich in den Venen von Strumen Colloidsubstanz nachweisen lasse<sup>1)</sup>. Nach dieser Angabe habe ich auch in meinen Präparaten die Venen auf das Vorhandensein von Colloidsubstanz geprüft und manchmal körper-

1) Horne, the journal of Anat. and Physiol. vol. 27 p. 161, 1893.

ebenfreie Massen gefunden, welche an Colloidsubstanz erinnern; doch fehlte ihnen das vollkommen homogene Aussehen und die intensive Färbung der letzteren; die Colloidnatur dieser Massen war daher sehr zweifelhaft und es wurde desshalb zunächst untersucht, ob ähnliche Bilder auch in den Venen anderer Organe vorkommen. Zu dem Zwecke wurde von einem eben getödteten Hunde ein Stück Mesenterialvene nach doppelter Unterbindung ausgeschnitten und wie die Drüsenpräparate behandelt. In den Sublimat-Biondi-Präparaten zeigte sich nun, dass an vielen Stellen eine Trennung von Plasma und Blutkörperchen eingetreten war und dass das Aussehen des ersteren sehr an Colloidsubstanz erinnerte; doch färbte es sich nicht so intensiv wie diese und war meist auch nicht so vollkommen homogen; dagegen stimmte es ganz überein mit den in den Schilddrüsenvenen liegenden Massen. Diese können daher nicht als Colloidsubstanz betrachtet werden und ein Uebertritt dieser Substanz in die Drüsenvenen lässt sich demgemäss in meinen Präparaten nicht nachweisen. Damit ist allerdings nicht ausgeschlossen, dass er dennoch vorkommt. Denn bei der überaus reichlichen Blutversorgung der Drüse würde die Colloidsubstanz, falls sie in die Blutgefässe gelangt, jedenfalls sofort eine sehr grosse Verdünnung erfahren und es müssten enorme Mengen dieser Substanz gleichzeitig in den Blutstrom gelangen, wenn sie in den Drüsenvenen mikroskopisch nachweisbar werden sollten.

Das wesentliche Ergebniss unserer zweiten Frage lässt sich in folgenden Sätzen zusammenfassen: der Inhalt der Follikel entleert sich in die interfollikulären Lymphräume und zwar ist die Art des Uebertritts für die beiden (unter Frage I beschriebenen) Formen der Secretion eine verschiedene; für die reine Colloidsecretion nämlich werden die Abflusswege durch Intercellulargänge gebildet, welche nach Bedürfniss entstehen, während bei der Schmelzung des Epithels der Weg nach dem Lymphraum durch Ruptur der Follikelwand eröffnet wird.

Ueber das weitere Schicksal der in den Lymphräumen liegenden Massen lässt sich vorläufig nichts Bestimmtes aussagen; ebenso nicht über die Frage, ob die Blutgefässe an der Resorption des Drüsensecrets theilhaftig sind.

### Frage III. Entstehung und Wachsthum der Follikel.

Ausser den Epithelzellen, welche die Wand der Follikel bilden, trifft man in der Drüse, namentlich nicht erwachsener Thiere noch andere, welche sich nicht am Aufbau von Follikeln betheiligen und keine Colloidsubstanz zwischen sich haben. Diese Epithelzellen liegen entweder unregelmässig zwischen den Follikeln, wo sie mehr oder weniger grosse Nester bilden: Interfollikuläres Epithel, oder sie bilden rundliche Knötchen, welche von der übrigen Drüse durch dichteres Bindegewebe getrennt sind und fast stets an der Peripherie der Drüse vorkommen; einmal wurde ein solches auch im Innern der Drüse beobachtet. Diese Knötchen betrachte ich mit Baber<sup>1)</sup> (undeveloped portions) als unentwickeltes Drüsengewebe. Untersucht man die Schilddrüse des Hundes, so sieht man fast immer an der Oberfläche derselben kleine, linsenförmige Körper von 1—3 mm Durchmesser, die mit der Drüse durch Bindegewebe verbunden sind. Bei der mikroskopischen Untersuchung dieser Knötchen fand sich nur einmal gewöhnliches Schilddrüsengewebe mit Follikeln, in zahlreichen andern Fällen unentwickeltes Drüsengewebe. Fig. 16 Taf. III stellt eine photographische Abbildung dieses Gewebes bei 250 facher Vergrößerung dar; es besteht aus Epithelzellen, welche durch deutlich hervortretende Bindegewebszüge zu länglichen Gruppen („cylinders“ Baber) zusammengehalten werden. Im Bindegewebe verlaufen zahlreiche Gefässe.

Die Kerne dieser Epithelien sind meist länglich und etwas grösser als die der Hauptzellen der fertigen Drüse. Das Protoplasma ist sehr dünn, d. h. die färbbare Substanz sehr spärlich und besteht nur aus wenigen Körnchen in der Umgebung des Kerns.

Wahrscheinlich sind diese Knötchen als Reservematerial für die Neubildung von follikulärem Drüsengewebe zu betrachten, welches im Bedarfsfalle verwendet wird.

Das interfollikuläre Epithel, welches sich bei ungewachsenen Thieren an vielen Stellen der Drüse findet, hat in so fern noch Aehnlichkeit mit dem unentwickelten Drüsengewebe,

---

1) s. Baber, Abh. II. Philos. Transact. etc. Vol. 172 p. 600 und A. Wölfler, Ueber die Entwicklung und den Bau der Schilddrüse. Berlin 1880.

als es gleich diesem durch Bindegewebszüge in kleinere Nester von Epithelien getheilt wird; diese sind aber nicht mehr ausgesprochen länglich, auch treten die Bindegewebszüge nicht mehr so deutlich hervor wie in den der Drüse aufsitzenden Knötchen. Ausserdem sind am Protoplasma der Zellen wesentliche Veränderungen vor sich gegangen; dieses ist im Allgemeinen im interfollikulären Epithel reichlicher und dichter als im unentwickelten (vergl. die beiden Photogramme der Fig. 16 [unentwickeltes] und 17 Taf. III [interfollikuläres] Epithel). Im Besonderen kommen im interfollikulären Epithel zwei verschiedene Arten von Zellen vor, welche sich sowohl bezüglich der Struktur wie der Grösse des Zelleibs unterscheiden und man kann nach dem letzteren Merkmal protoplasma-arme und -reiche, oder grosse und kleine Zellen unterscheiden.

Das Protoplasma der kleinen Zellen gleicht dem des normalen Follikelepithels und zeigt eine deutlich ausgesprochene Granulirung; es überragt den rundlichen oder länglichen Kern nur wenig, indem beispielsweise die Breite von drei nebeneinander liegenden Zellen, deren Kern einen Durchmesser von 5—6  $\mu$  hat, nur 21  $\mu$  und ihre Höhe nur 6  $\mu$  beträgt. In anderen Fällen ist der Zelleib grösser und nähert sich dem der protoplasmareichen Zellen. Dieser letztere ist viel dichter als das Protoplasma des normalen Follikelepithels und besteht aus einer gleichmässig feinkörnigen Masse. Der Unterschied in der Protoplasmastruktur ist deutlich zu sehen in Fig. 4 Taf. I, welche die kleinen und eine Anzahl der grossen Zellen des interfollikulären Gewebes nebeneinander enthält. Die Form der grossen Zellen ist nicht constant, sondern in jedem Falle wechselnd, man trifft rundliche, ovale, langgestreckte und unregelmässige Formen; von ihrer Grösse geben die folgenden Zahlen eine Vorstellung; es beträgt die

Länge	Breite	Länge	Breite
der ganzen Zelle		des Kerns	
14 $\mu$	12 $\mu$	8 $\mu$	5 $\mu$
16 „	11 „	12 „	4 „
16 „	14 „	8 „	8 „

Wie diese Zahlen zeigen, fällt auch der Kern der protoplasmareichen Zellen vor dem der andern Epithelien durch seine Grösse auf und ausserdem dadurch, dass er seltener rund ge-

troffen wird, wie bei diesen. In der Struktur der Kerne finden sich keine besonderen Unterschiede.

Bei jungen Thieren hat man nun ziemlich häufig Gelegenheit, im interfollikulären Gewebe Veränderungen zu beobachten, welche keinen Zweifel darüber aufkommen lassen, dass man die Bilder der Entstehung neuer Follikel vor sich hat; solche sind in Fig. 4 Taf. I bei 500facher, in Fig. 17 Taf. III bei 250facher Vergrößerung wiedergegeben. Aus ihnen bekommt man folgende Vorstellung von der Entstehung eines Follikels: Die Entstehung geht entweder von protoplasmareichen Zellen aus oder diese Zellen finden sich wenigstens in der Umgebung; als erste Veränderung sieht man da, wo zwei, drei oder mehr Zellen zusammenstossen, homogene Grenzlinien auftreten, welche die Farbe der Colloidsubstanz zeigen, am übrigen Theil der Zellen aber fehlen. Um diese Grenzlinien sammelt sich dann weiterhin homogene Substanz von derselben Farbe an, welche aber die ursprünglichen Grenzlinien noch eine Zeit lang als dunklere Linien durchscheinen lässt (s. Fig. 4 Taf. I); anfangs trifft man die homogene Substanz nur innerhalb, bei weiterem Wachstum aber mehr und mehr ausserhalb der Grenzlinien, d. h. der Zellen, bis letztere einen kleinen, mit homogener Substanz angefüllten Hohlraum einschliessen, welcher Colloidreaction gibt. Der Follikel ist nun zunächst fertig; seine Wand besteht aber vorläufig nur aus wenigen Zellen.

Beim weiteren Wachstum scheinen nun die genannten protoplasmareichen Zellen eine hervorragende Rolle zu spielen oder vielleicht dasselbe ausschliesslich zu übernehmen; man sieht nämlich nicht selten zwischen die die Follikelwand bildenden Epithelien andere sich einkeilen, welche zum Follikel insofern noch nicht gehören, als ihr Protoplasma noch nicht an die Follikelhöhle heranreicht; dies sind fast immer grosse Zellen, mit dichtem feinkörnigem Protoplasma und sie scheinen in der Weise gegen die Follikelhöhle vorzudringen, dass sie das Protoplasma der andern Zellen zur Seite schieben; möglicherweise kommt ihnen dabei der Druck der secernirten Colloidsubstanz von der Follikelhöhle her zu Hilfe. Diese Art des Wachstums scheint nicht bloss für die ganz kleinen Follikel zu gelten, sondern auch für die grösseren, welche innerhalb des ausgebildeten Drüsengewebes liegen; an solchen sieht man nämlich auch bisweilen, dass sich neue Epi-



thelien zwischen die der Follikelwand einschieben, welche sich durch Grösse, Dichte und feine Körnelung des Protoplasma auszeichnen. Fig. 2 Taf. I gibt eine getreue Abbildung eines solchen Befundes: in den beiden Ecken der unteren Wand des mittleren Follikels liegen zwei grosse protoplasmareiche Zellen, welche sich deutlich von den übrigen unterscheiden; sie sind noch nicht bis zur Follikelhöhle vorgedrungen, haben aber allem Anschein nach die Nachbarzellen zur Seite geschoben. Ein weiteres Stadium der Einkeilung sieht man in dem kleinen unten links liegenden Follikel desselben Bildes; unter den Epithelzellen, welche seine Wand zusammensetzen, zeichnen sich die die obere Wand bildenden durch ihre Grösse und ihre dichte feinkörnige Struktur vor den übrigen aus; sie kennzeichnen sich dadurch als die beschriebenen protoplasmareichen Zellen, die im Endstadium der Einschiebung angelangt sind, wo sie die Follikelhöhle berühren.

Sonst konnte ich keine Beobachtungen machen, welche auf ein Wachstum der Follikel schliessen liessen<sup>1)</sup> und es scheint daher, dass das normale Wachstum der Follikel nur auf die geschilderte Weise vor sich geht: An der Aussenseite der Follikelwand treten protoplasmareiche Zellen auf, welche sich zwischen die der Follikelwand einschieben und dadurch das Wachstum besorgen. Die Entstehung dieser Zellen im ausgebildeten Drüsenewebe ist noch unklar und es lassen sich in dieser Beziehung nur die folgenden Punkte anführen: 1. Mitosen finden sich in der Schilddrüse sehr selten, was schon früheren Beobachtern aufgefallen ist. 2. An der Aussenfläche vieler Follikel scheint ein Vorrath von unentwickelten Zellen vorhanden zu sein, welche möglicherweise zur Vergrösserung des Follikels bestimmt sind. An manchen Stellen trifft man nämlich das einschichtige Follikel-epithel unterbrochen durch einen Epithelzapfen, welcher nach innen oder aussen vorspringt; in anderen Fällen trifft man in der Richtung des Follikelradius zwei Kerne im Epithel, deren

---

1) Namentlich konnte ich für die von Beresowski (l. c. S. 127) beschriebene Art der Follikelbildung keine Belege in meinen Präparaten finden; nach ihm sollen sich entweder alte Follikel mit neugebildeten Zellen anfüllen und aus letzteren neue Follikel entstehen, indem sich kleine Tropfen von Colloid an verschiedenen Stellen der Zellmasse bilden oder es soll ein Follikel durch Einwachsen eines Epithelzapfens in zwei getheilt werden.

jeder wohl einer besonderen Zelle angehört; allerdings können solche Bilder auch durch schiefe Richtung des Schnittes zur Follikelwand veranlasst sein; doch hat man in manchen Fällen nicht diesen Eindruck und die doppelte Kernreihe enthält vielleicht das Material für die Bildung von Zellen, welche zum Wachstum der Follikelwand beitragen.

Die beschriebenen protoplasmareichen Zellen sind ohne Zweifel identisch mit den von Baber so genannten Parenchymzellen<sup>1)</sup>, die durch ihre beträchtliche Grösse, durch fein granulirtes Aussehen und den grossen einzelnen Kern gekennzeichnet sind. Als weitere Eigenschaft dieser Zellen gibt Baber ihre Neigung zu Schrumpfung an, in Folge deren häufig Spalträume zwischen ihnen und dem anliegenden Gewebe entstehen; diese Eigenschaft kann ich vollständig bestätigen und verweise als Beispiel auf Fig. 4 Taf. I, wo man leere Spalträume zwischen den grossen Zellen findet. Diese Zellen, die zunächst ausserhalb des Follikels liegen, sollen nach Baber die Epithelien der Follikelwand erst plattdrücken und dann dieselben zur Seite schieben, um in die Follikelhöhle einzudringen und Bestandtheile des Colloidinhalts zu werden; für letztere Annahme habe ich aber in meinen Präparaten keine Belege gefunden und muss daher annehmen, dass die protoplasmareichen Zellen nicht zum Uebergang in den Follikelinhalt, sondern zur Vergrösserung der Follikelwand bestimmt sind.

### Erklärung der Figuren auf Tafel I—III.

Sämmtliche Abbildungen stammen von Präparaten aus der Schilddrüse junger Hunde, die in Sublimat-Essigsäure (s. S. 2) fixirt und nach Biondi gefärbt wurden.

1) To this tissue I propose to give the name of „parenchyma“ on the supposition that it is possibly analogous to the parenchyma of the testis as described by Kölliker, Henle and Michalkovitch. s. Baber l. c. Abh. I p. 562.

Tafel I.

Die Originalbilder wurden von H. cand. med. Zenker hergestellt unter Zugrundlegung mikrophotographischer Abbildungen und geben die Präparate in ihren natürlichen Farben wieder. Sämmtliche Bilder sind im Maassstab 500/1 ausgeführt. (Zeiss Apochromat 2,0, Projectionsocular II, Länge der photographischen Camera 50 cm).

- Fig. 1. Die Wand des Follikels besteht aus hellen und dunklen Zellen (Haupt- und Colloidzellen), der Follikelinhalt ist in den beiden Hälften des Follikels verschieden zusammengesetzt und enthält körperliche Elemente; über die Bedeutung derselben s. S. 24.
- Fig. 2. Follikel mit Hauptzellen; in der untern Wand des grösseren Follikels protoplasmareiche Zellen, welche zwischen die Hauptzellen eingekleilt sind; über ihre Bedeutung s. S. 41.
- Fig. 3. Follikel mit Schmelzungsherden (s. S. 19). Die Schmelzung hat die beiden in die Follikelhöhlen vorspringenden Epithelzapfen ergriffen und die rechte Wand des unteren Follikels zum Durchbruch gebracht.
- Fig. 4. Interfollikuläres Epithel mit Neubildung von Follikeln (s. S. 39).
- Fig. 5. Follikel mit mittelhohem und niederem Colloidepithel und verschiedenen stark gefärbtem Inhalt.

Tafel II und III

enthalten durch Lichtdruck hergestellte Reproductionen mikrophotographischer Aufnahmen. Diese wurden mittelst des grossen Zeiss'schen Apparates der hiesigen dermatologischen Klinik hergestellt, für dessen Ueberlassung ich Herrn Professor Dr. Neisser verbindlichen Dank ausspreche.

Als Lichtquelle diente eine Albocarbonlampe (ausgenommen für Fig. 7); dazu wurde ein Lichtfilter, bestehend in einer dünnen Pikrinsäurelösung in 1 cm dicker Schicht verwendet. Expositionsdauer: 1 Stunde bei Anwendung des Apochromat 2,0;  $\frac{1}{2}$  Stunde bei der des Apochromat 4,0 und sehr empfindlicher Platten.

Fig. 7 ist mit Zirkonlicht aufgenommen (und Pikrinsäurefilter), wobei die Expositionszeit nur 10 Sek. betrug (Apochr. 4,0). Im Bilde kommt aber der Nachtheil des Zirkonlichtes bei Verwendung enger Blende zum Ausdruck der in einer ungleichmässigen Beleuchtung des Gesichtsfeldes besteht (die linke Hälfte ist stärker belichtet als die rechte). Die Bilder sind theils in 500 facher, theils in 250 facher Vergrösserung hergestellt; erstere mittelst des Apochromat 2,0, des Projectionsoculars II und einer Länge der Camera von 50 cm; letztere mittelst des Apochromat 4,0, sonst unter gleichen Bedingungen.

- Fig. 6. (500/1) Follikel mit Hauptzellen besetzt; nur in der untern Wand befindet sich eine Colloidzelle. Starke Füllung der Capillaren mit Blut; diese sind tief in den Epithelbelag eingebettet, wodurch manche

Zellen Vertiefungen bezw. Fortsätze erhalten. Die starke Füllung der Capillaren wurde durch Abbindung der Arteria thyreoidea am lebenden Thiere erzielt; vermuthlich tritt unter dem Einfluss des Sauerstoffmangels eine active Erweiterung der Capillaren ein.

- Fig. 7. (250/1) Präparat aus dem Drüsenrest nach Entfernung des grössten Theils der Drüse (s. S. 5). Auftreten von Colloidtropfen im Epithel (s. S. 8). Ansammlung von Colloid, untermischt mit zelligen Elementen, in der interfollikulären Lymphspalte.
- Fig. 8. (250/1) Follikel mit mittelhohem Colloidepithel, dessen Inhalt stark gefärbt ist und wenig Schrumpfungerscheinungen (Vacuolen) zeigt. Unterhalb des Follikels liegt ein Lymphgefäss mit krümligem, wenig gefärbtem Inhalt.
- Fig. 9. (250/1) Follikel mit niederem Colloidepithel; sein Inhalt ist stark gefärbt und hat sich gleichmässig vom Epithelbelag retrahirt (s. S. 16); am oberen Rande ist eine Lymphspalte mit krümliger, wenig gefärbter Masse gefüllt.
- Fig. 10. (500/1) Follikel mit den Anfängen der Zellschmelzung. Im Epithel des mittleren Follikels liegen mehrere Kerne, welche die Struktur verloren haben und Farbstoff begieriger aufnehmen als die normalen. In den unteren Follikeln: Uebergang des schmelzenden Epithels in die Colloidsubstanz.
- Fig. 11. (250/1) Vorgerückteres Stadium der Epithelschmelzung (s. S. 19).
- Fig. 12. (250/1) Reticulum der Colloidsubstanz (s. S. 43).
- Fig. 13—15. (500/1) Bilder zur Demonstration der Colloidsubstanz führenden Interzellulargänge (s. S. 31). Fig. 13 und 14 stammen aus dem Drüsenrest nach Wegnahme des grössten Theils der Drüsen; Fig. 15 von einem unversehrten Hunde.
- Fig. 16. (250/1) Nicht entwickeltes Drüsengewebe.
- Fig. 17. (250/1) Interfollikuläres Epithel mit den Anfängen der Colloidbildung.
-