

Grenze gingen diese so beschaffenen Partien über in das benachbarte, wohlerhaltene Speiseröhrenepithel. Irgend eine entzündliche Veränderung im Bereiche und in der Umgebung des der Erweichung anheimgefallenen Bezirkes war nirgends wahrzunehmen.

Diese beiden Beobachtungen, vor allem die zweite, bei der die von ihr ausgehende saure Erweichung in ihrem Beginne nachgewiesen werden konnte, zeigen also, daß einmal die Magenschleimhautinseln im obersten Oesophagusabschnitte selbst die Veranlassung zu kadaveröser, saurer Erweichung geben können, und ferner, daß diese Erscheinung auch unabhängig von ähnlichen Vorgängen im Magen eintreten kann. Leider ist in beiden Fällen die chemische Untersuchung des in mäßigen Mengen vorhandenen Mageninhaltes versäumt worden, so daß die Frage, ob ein stark saurer Speisebrei im Magen auch begünstigend auf das Eintreten der kadaverösen Erweichung in den Magenschleimhautinseln einwirkt, unbeantwortet bleiben muß. Die auffällige Tatsache, daß nur in den vom Magen so weit entfernten Inseln diese Veränderung sich etabliert hat, während im Magen selbst jede Erweichung fehlt, ist schwer erklärlich. Ob irgendwelche nervösen Einflüsse hier in Frage kommen, läßt sich natürlicherweise nicht entscheiden, wenn auch die vorliegenden Beobachtungen darauf hinzuweisen scheinen.

---

## XIX.

### Die Histogenese der Struma nodosa.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bern.)

Von

Dr. med. Louis Michaud,

Assistenten am Pathologischen Institut.

(Hierzu Tafeln XVII bis XXII.)

---

Über die Genese der Struma nodosa existieren, wie bekannt, nur die Angaben von Virchow, Wölfler und Hitzig. Es dürfte also zweckmäßig sein, diese Frage von neuem in Angriff zu nehmen und einer Lösung entgegenzuführen.

Virchows Ansicht über die Natur der Schilddrüse, die er in seinen Vorlesungen über die Geschwülste, Bd. III, gegeben hat, ist folgende:

„Die Follikel werden gewöhnlich als runde Blasen beschrieben und abgebildet, indes finde ich, daß die scheinbaren Blasen vielfach untereinander zusammenhängen und verästelte, blasige Auswüchse oder Fortsätze besitzen, welche jedoch selten in einer Ebene liegen und daher, je nach der Richtung des Schnittes, bald als isolierte, bald als verbundene runde, ovale oder längliche Gebilde von sehr verschiedener Größe erscheinen. Die einzelnen Körner oder Lämpchen sind daher mehr als System verästelter und blasig ausgestülpter Follikel, nicht als bloße Aggregate getrennter Blasen anzusehen.“

Dann hebt er hervor, daß es sich bei der Strumabildung nicht bloß um eine Vergrößerung der Bläschen durch Vermehrung der enthaltenen Gallerte handelt, sondern daß auch wirklich neue Bläschen sich bilden, und zwar findet letzteres nach seiner Auffassung statt als „Fortsetzung der natürlichen Wachstumsverhältnisse“. Dieser Prozeß kann sich auf die ganze Schilddrüse erstrecken — was ziemlich selten ist — oder häufiger bloß auf einzelne Lappen, die sich als Kropfknoten ausbilden.

Wölfler<sup>1)</sup> untersuchte nur exstirpierte Strumen aus allen Altern und folgte Billroth<sup>2)</sup>, der in einer cystischen Struma bei einer 67jährigen Frau Hohlkugeln und Cylinder mit soliden Kolben und sprossenartigen Fortsätzen, in denen das Lumen teils als Fortsetzung des Hauptschlauches, teils selbständig auftrat, beobachtet und daraus geschlossen hatte, es handle sich hier um embryonale Bildungen.

Wölfler hat bekanntlich das große Verdienst, für die normale Entwicklung der Schilddrüse zuerst die seitliche Anlage der Schilddrüse nachgewiesen zu haben. Nach seiner Ansicht entwickelt sich die Schilddrüse in centrifugaler Richtung, weshalb die peripherischen Partien genetisch die jüngsten sind. So soll sich auch zur Zeit der Geburt in der Peripherie der

<sup>1)</sup> Wölfler, Über die Entwicklung und den Bau des Kropfes. 1883.

<sup>2)</sup> Billroth, Über foetales Drüsengewebe in Schilddrüsengeschwülsten. Müllers Archiv f. Anat. u. Phys., 1856.

Schilddrüse ein oft bedeutendes, unentwickeltes Bildungsmaterial vorfinden, „in Form von langgestreckten, soliden Zellschläuchen und Zellhaufen abgelagerte Drüsenmassen“. Diese Zellhaufen färben sich lebhaft, sollen lymphoiden Zellen ähnlich sein, sind weniger vascularisiert als das übrige Drüsengewebe. Aus ihrer Ähnlichkeit mit der embryonalen Schilddrüsentextur schließt Wölfler, daß es sich um „embryonale Bildungszellhaufen“ handelt, die sich nicht wie das übrige Gewebe entwickelt haben. Sie können sich bis ins späte Lebensalter erhalten.<sup>1)</sup>

Ferner erwähnt Wölfler unregelmäßige Haufen, einzellige Reihen und ganz lose Gruppen runder Drüsenzellen zwischen den Blasen, also interacinös, die nicht mit den Drüsenblasen in Zusammenhang stehen und die er ebenfalls als embryonal auffaßt.

Und nun versteht Wölfler unter Adenom jene epithelialen Neubildungen, „die aus embryonalen, atypisch vascularisierten Drüsenformationen sich entwickeln, welche entweder als solche persistieren oder in normal aussehende Gebilde sich umwandeln“.

Eine Unterabteilung dieser Adenome, das foetale Adenom, ist charakterisiert dadurch, daß es „schon zur Zeit der Entwicklung der Schilddrüse angelegt“ ist und daß es „ausschließlich — im Gegensatz zu andern Adenomen — aus nicht-organisiertem, embryonalen Zellmaterial besteht, welches während des weiteren Wachstums dieser Geschwülste alle diejenigen Veränderungen durchmacht, welche wir in der Entwicklung der embryonalen Schilddrüse wahrzunehmen pflegen.“ „Das foetale Adenom entwickelt sich in der Regel zur Zeit der Pubertät aus kongenitalen Anlagen.“

Nur für das foetale Adenom kann Wölfler „mit einiger Sicherheit“ einen kongenitalen Ursprung behaupten, daß es also „schon während des Aufbaues der embryonalen Schilddrüse angelegt wird“.

1) Die in der Fig. 13 beigebrachten Abbildungen zweier Zellhaufen sind jedoch nach Hitzig Knötchen, und zwar in späteren Stadien als diejenigen, die er als die ersten ansieht. Ich muß nach meinen Untersuchungen Hitzig darin beistimmen.

Für die andern Adenomformen läßt Wölfler diese Frage noch unbeantwortet und weist nur auf die Schwierigkeit hin, zu entscheiden, „ob embryonale Bildungen auch embryonalen Ursprungs seien“.

Auf die weiteren Einteilungen Wölflers wollen wir hier nicht eingehen, da sie außerhalb unseres Untersuchungsfeldes liegen, und nur erwähnen, daß er auch das interacinöse Adenom aus den oben erwähnten embryonalen Bildungselementen zwischen den Schilddrüsenbläschen hervorgehen läßt.

Gutknecht<sup>1)</sup>, dessen Arbeit kurz nach der Wölflerschen erschienen ist, beschäftigte sich nur mit der Schilderung der ausgebildeten Strumaknoten, wie sie in operierten Strumen sich ihm darboten. Er legte großes Gewicht darauf, nur solches frisches Material zu benutzen, um irgendwelche Leichenerscheinungen mit Sicherheit auszuschließen. Solche operierte Strumen, die vorzugsweise von älteren Individuen stammen, schienen ihm aber nicht geeignet, die ersten Stadien der Strumabildung klarzulegen. Er hat sich deshalb auf diejenigen Fragen, die uns vorzugsweise beschäftigen, nicht eingelassen. Damit war allerdings auch ein Einwand gegen die Wölflerschen Schilderungen ohne weiteres gegeben, denn Wölfler hat ganz in gleicher Weise und an operierten Strumen seine Untersuchungen angestellt.

Dagegen hat sich Hitzig<sup>2)</sup> wieder mit den ersten Stadien der Strumabildung beschäftigt. Seine Fragestellung lautete: Wie entsteht der Kropf aus dem normalen Schilddrüsengewebe, und wie wächst er weiter, und ist die Art der Entstehung und des Wachstums bei den verschiedenen primären Strumaformen eine verschiedene?

Er untersuchte daher exstirpierte und an Leichen gewonnene Strumen und Thyreoideen von Individuen zwischen etwa 14 und 30 Jahren an kontinuierlichen Schnittserien. Dabei fand er kleine Herde von unregelmäßigen, gewundenen, untereinander zusammenhängenden Schläuchen und Bläschen, die durch die Höhe ihrer Epithelzellen, die dichte Lagerung und

1) Gutknecht, Die Histologie der Struma. Dieses Archiv, Bd. 99, 1885.

2) Hitzig, Beiträge zur Histologie und Histogenese der Struma. Arch. f. klin. Chir., Bd. XLVII, 1894.

die dunkle Färbung ihrer Kerne von der Umgebung sich abheben, obgleich sie in den frühesten Stadien von letzterer nicht durch eine Kapsel abgetrennt sind und auf sie auch keine Kompression ausüben.

Deshalb kommt er zu dem Schluß: „Das differente Gebilde liegt einfach an Stelle eines Teiles des normalen Gewebes, welches von ihm räumlich ersetzt wird.“ Über diese Metaplasie wird im Laufe unserer Arbeit noch eingehender die Rede sein.

Hitzig hat seinen Standpunkt gegenüber der Wölfler'schen Theorie klar formuliert mit den Worten: „Soviel geht jedoch aus dem Nachweis dieser Anfänge hervor, daß die Struma nodosa parenchymatosa nicht als kleiner Knoten präformiert vorhanden ist, sondern daß sie erst aus dem normalen Gewebe entsteht. In den untersuchten normalen Drüsen fanden sich dieselben niemals vor.“

Die beschriebenen differenten Gewebe ersetzen nun weiter, indem sie sich vergrößern, „schrittweise metaplastisch das Normale eines sekundären oder auch eines primären Läppchens“. „Dann findet ein Wachstum der Knoten aus sich heraus mit Verdrängung der Umgebung statt.“

Ich ging bei meinen Untersuchungen von der gleichen Fragestellung aus wie Hitzig, nämlich die allerersten Anfänge der Struma, s. str. der Struma nodosa festzustellen. Ich habe mich an das gleiche Material gehalten wie Hitzig, nämlich an Thyreoideen, die bei Sektionen gewonnen wurden. So sammelte ich eine Anzahl Schilddrüsen junger Individuen zwischen 9 und 35 Jahren, deren Gewicht zwischen  $9\frac{1}{2}$  und 78 g variierte und in denen für das bloße Auge kleine stecknadelkopfgroße bis erbsengroße Knötchen sichtbar waren, sowohl wie solche ohne jegliche makroskopische Veränderung. Schilddrüsen mit zahlreichen und großen Knoten wurden nicht gesammelt, da vermutlich hier die Anfänge nicht zu finden sein würden. Von den obigen sind 20 einer genauen Untersuchung unterworfen worden.

Es wurden aus diesen Schilddrüsen, an denen begreiflicherweise die üblichen Sektionslängsschnitte schon gemacht worden waren, horizontale Blöcke herausgeschnitten, bald aus den

unteren, bald aus den oberen Partien; aus den oberen, wenn die unteren sehr reich an Knötchen waren, aus den unteren nur dann, wenn sie arm an Knötchen zick zeigten. Denn wie Hitzig anführt und auch schon Virchow betont, sind besondere Prädispositionsstellen für die Knotenbildung vorhanden, und zwar beginnt dieselbe in unteren Partien, um nach oben vorzuschreiten. Die Anfänge findet man also in den unteren Partien zuerst. Sind jedoch daselbst schon Knoten ausgebildet, so ist die Möglichkeit vorhanden, in den oberen noch frühere Stadien des Prozesses anzutreffen, weil derselbe hier später beginnt.

Die Schilddrüsen wurden einen Tag in Formol, dann in Spiritus fixiert, zurechtgeschnitten, die Blöcke in toto in Hämalaun gefärbt und in Serien zerschnitten, wobei nach der im Berner Institut bewährten Methode die einzelnen Schnitte auf dem Mikrotommesser mit Eosin-Origanum-Öl nachgefärbt wurden. Einzelne der Schnitte wurden, wenn nötig, aus der Schnittserie herausgenommen, um nach Zerstörung der ersten Färbung durch 1prozentigen HCl-Spiritus der van Giesonschen Färbung und der Weigertschen Färbung der elastischen Fasern unterworfen zu werden.

Bei der Durchsicht der Serien wurden die Befunde der Reihe nach notiert. Diese sind so zahlreich und wiederholen sich so oft, daß es geboten ist, hier nur eine Auslese der typischen Bilder zu geben, so wie es auch Hitzig getan hat.

Der Reichtum der verschiedenen Schilddrüsen an Anfangsstadien der Knötchen ist ein sehr verschiedener. Bei kindlichen Schilddrüsen vor dem 17. Jahre waren diese meist spärlich. Dies ist eigentlich befremdlich angesichts der nicht wenigen Kropfoperationen, die bei Kindern vorgenommen werden. Schon Kocher<sup>1)</sup> sagt 1873: „Ich habe die tuberöse Form öfter bei Kindern und jungen Leuten als bei älteren Erwachsenen angetroffen. Diffuse hyperplastische Schilddrüsenanschwellungen findet man freilich auch bei Kindern, besonders häufig aber bei Erwachsenen weiblichen Geschlechts.“ Dieser Ausspruch

<sup>1)</sup> Kocher, Th., Zur Pathologie und Therapie des Kropfes. Deutsche Zeitschr. f. Chir., 1874.

stützte sich auf die Untersuchungen von Dr. Marthe an 2712 Schulkindern.

Wenn wir das Material betrachten, das dem Pathologischen Institut in Bern an operierten Schilddrüsen bis zum 20. Lebensjahre eingesandt wird, so befinden sich

im Jahre 1904 6 Strumen aus dem 3., 8., 16., 22., 23. und 24. Lebensjahre;

im Jahre 1905 19 Strumen: einem 10jährigen Individuum (wuchernde Struma), einem 12jährigen (Str. cystica), zwei 15jährigen, einem 16jährigen, vier 17jährigen, einem 18jährigen, zwei 19jährigen, zwei 20jährigen, einem 22-, 23-, 24jährigen und zwei 25jährigen angehörend;

im Jahre 1906 (Januar, Februar und März): bei zwei 14jährigen, je einem 15-, 16-, 17-, 18- und 23jährigen.

Daraus ergibt sich, daß, wenn auch das Pubertätsalter die größere Zahl an nodösen Strumen aufweist, solche dem Kindesalter doch nicht ganz fehlen. Deshalb ist es auffallend und nicht leicht zu erklären, weshalb wir bei kindlichen Schilddrüsen so wenig Anfangsstadien finden konnten. Eventuell war das Material zu klein, und es wäre wünschenswert, wenn einmal systematisch eine ganze Anzahl kindlicher Schilddrüsen auf Serien untersucht würden.

Da ich auch Schilddrüsen zur Untersuchung genommen habe, an denen makroskopisch nichts Abnormes zu sehen war, in der Hoffnung, hier die allerersten Anfänge anzutreffen, liefen einige mit unter, an denen auch mikroskopisch überall nur das normale Bild der Thyreoidea zu finden war.

Die reichste Ausbeute fand ich also, wie schon gesagt, in den Schilddrüsen aus der Pubertätszeit.

Vorerst will ich die Bilder beschreiben, die mit denjenigen Hitzigs übereinstimmen, gestützt auf welche ich also die Hitzigsche Ansicht von der Entwicklung der Struma nodosa bestätigen kann. Denn ich will von vorn herein bemerken, daß ich zu den gleichen Resultaten gekommen bin wie Hitzig.

Fig. 1, Taf. XVII. Stammt von einem 23jährigen Manne.

In dieser Schilddrüse sind die Läppchen etwa  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  mm lang und 140—240  $\mu$  breit, die interlobulären Stromabalken besitzen eine mäßige Breite, etwa 70  $\mu$ ; die Bläschen sind von runder und ovaler Form, mit

Durchmessern von 15—30—45—100  $\mu$ , zum Teil mit Colloid gefüllt, das rosa und bläulich gefärbt ist, dann sind die Epithelien niedrig und sehr breit, 3—4  $\mu$  hoch, zum Teil sind sie leer, und dann sind die Epithelien höher, kubisch, 4—8  $\mu$  hoch.

Schon bei Lupenvergrößerung ist mitten in solchem Schilddrüsengewebe ein einzelner Schlauch erkennbar, dank einer intensiveren Kernfärbung und einem größeren Lumen.

Es ist ein anfangs gebogener Schlauch, auf dem ersten Schnitt von 170  $\mu$ , auf dem zweiten Schnitt von 240  $\mu$  Länge und teils 23, teils 55  $\mu$  Breite. Während auf dem ersten Schnitt nur die linke Wand scharf und die rechte noch tangential getroffen ist, ist der zweite, der Abbildung zugrunde gelegte Schnitt so getroffen, daß beide Wände des Schlauches gleich scharf sind, nur am untern Ende, wo das Lumen anschwillt, sind noch einige tangential getroffene Partien. Auf dem dritten Schnitt ist auch am oberen Ende eine ähnliche Anschwellung des Lumens.

Die Wand des Schlauches weist dichtstehende Kerne auf, deren gegenseitiger Abstand etwa ein Viertel des Kerndurchmessers beträgt. Sie sind auch viel chromatinreicher als diejenigen des umgebenden Schilddrüsengewebes. Sie sind in der hohen Zelle basal gelegen, besitzen eine runde Form und einen Durchmesser von 6  $\mu$ . Die innere Zellgrenze gegen das Lumen ist scharf, fast geradlinig. Die Kerne hingegen bilden eine leichte Wellenlinie, die jedoch nicht durch unter dem Epithel gelegene Gefäße bedingt ist. Hier und da befinden sich vermehrte Kerne, die eine zipfelförmige Verbreiterung der Schlauchwand nach außen bilden (a).

Auf dem vierten Schnitt ist nur noch ein Rest aus der Mitte des Schlauches sichtbar, und wieder einen Schnitt weiter ist der Schlauch ganz verschwunden.

Wir haben hier also eine differenzierte Bildung, die sich während vier Schnitten, das ist mindestens 60  $\mu$  vertikale Länge, verfolgen läßt, die im ganzen eine gestreckte Form besitzt, mit bläschenartigen Anschwellungen an beiden Enden. Daß diese Bildung ein ganz junges Stadium darstellt, geht daraus hervor, daß kein Colloid im Lumen vorhanden ist (außer in geringer Menge im letzten Schnitt), daß die Kerne sehr chromatinreich und dicht angeordnet sind und daß nirgends die geringste Verdrängung der Umgebung vorhanden ist. Daß nicht eine normale Bildung vorliegt, geht hingegen wiederum daraus hervor, daß weit und breit in denselben Schnitten und in vielen anderen keine ähnlichen Bildungen vorhanden sind, ferner aus der Differenz der Durchmesser, sowohl der Bildung in toto, als auch der einzelnen Epithelzellen gegenüber denjenigen der normalen umgebenden Bläschen.

Fig. 2, Taf. XVII. Stammt von derselben Thyreoidea.

Es findet sich in der Mitte eines Läppchens, durch einen etwas breiteren Bindegewebstreifen von der Peripherie desselben abgetrennt, ein länglicher, leicht  $\cap$ -förmig gebogener Schlauch mit seitlichen



Abzweigungen, gerade ein kleines Hitzigsches Sekundärläppchen<sup>1)</sup> einnehmend, ohne auf die Umgebung die geringste Druckwirkung auszuüben. Während die Bläschen des peripherischen Teiles dieses Läppchens ein höchstens kubisches, meist stark abgeplattetes Epithel besitzen, rund sind, blaues Colloid enthalten und einen Durchmesser von 30–60  $\mu$  aufweisen, hat dieses Gebilde eine Länge von 230  $\mu$  und eine Breite von 15–30  $\mu$ . Die Kerne sind teils rundlich, teils länglich, eckig; manche fast zackig, besitzen einen Durchmesser von fast 8  $\mu$ . Die ersteren sind hell, mit deutlich zu erkennender Chromatinstruktur, die letzteren dunkel, ohne deutlich zu erkennende Struktur. Letztere sind wie zwischen die ersteren eingeschaltet und stehen senkrecht zum Lumen des Schlauches.

Da, wo der Schlauch nicht tangential getroffen ist, ist das Lumen scharf begrenzt, die Zellgrenzen deutlich. Im Lumen finden sich an mehreren Stellen Schollen eines hellrosa gefärbten, sehr fein gekörnten Inhalts.

Das Lumen variiert an Größe, stellenweise ist es kaum zu sehen.

Die Epithelwand des Schlauches treibt seitliche, sehr schmale Fortsätze, die an ihrem Ende bläschenförmig erweitert sind (a). Vollständig abgeschnürte finden sich nicht neben diesem Schlauch. Dies ist wohl auch ein Argument zugunsten der Auffassung des Schlauches als ein sehr jugendliches Gebilde.

Auf dem nächstfolgenden Schnitt ist der Schlauch nicht mehr so gewunden, ist kürzer, treibt auch seitliche Ausstülpungen vor. Außerdem befinden sich neben dem Schlauch kleine, runde, aus gleichen Kernen wie der Schlauch bestehende Bläschen, die zwar vom Schlauch hier getrennt erscheinen, aber beim Vergleich mit dem vorigen Schnitt da liegen, wo auf letzterem Bläschen sich befanden, die das Ende einer soliden Sprosse des Hauptschlauches bildeten.

Auf einem dritten Schnitte ist kaum noch etwas zu erkennen.

Dieser Schlauch war also deutlich auf zwei Schnitten, was einer Breite von etwa 30  $\mu$  entspricht. Auch auf der Schnittfläche betrug die Breite bloß 30  $\mu$ .

Fig. 3, Taf. XVII. Stammt von derselben Thyreoidea.

Mitten in einem Läppchen finden sich zwei Bläschen von 75 und 124  $\mu$  Länge und 46  $\mu$  Breite, die gegen ihre Umgebung sofort auffallen, weil ihre Kerne bedeutend größer sind, zum Teil rund, bläschenförmig mit deutlich erkennbarer Kernstruktur und ziemlich hohem Chromatingehalt, mit Durchmessern von 7,5  $\mu$ , zum Teil länglich, eckig, 7,5  $\mu$  hoch, 3  $\mu$  breit. Letztere stehen radiär. Sie sind auch viel chromatinreicher als die ersteren,

<sup>1)</sup> Mit diesem Namen schließe ich mich Hitzig an; darunter versteht er „Unterabteilungen von Läppchen, welche aus einer Gruppe von Blasen zusammengesetzt sind, die durch etwas vermehrtes Bindegewebe als Ganzes zusammengehalten und vom benachbarten Gewebe mehr oder weniger scharf getrennt sind“.

ihre Struktur ist nicht genauer erkennbar. Alle Kerne stehen sehr dicht angeordnet, weshalb die dunklere Tinktion schon bei Lupenvergrößerung auffällt.

Der innere Zellrand ist nicht überall scharf, da die Bläschen zum Teil auch tangential getroffen sind. Im Innern ist Colloid, im einen Bläschen sehr hell, homogen, im andern etwas dunkler, mit Retraktionserscheinungen.

Die Bläschen sind von spärlichem Bindegewebe umgeben, zwischen ihnen reduziert sich dasselbe auf eine sehr feine, mit van Gieson kaum rötlich gefärbte Faser, welche bei einer bestimmten Fokaleinstellung der Immersionslinse vollständig verschwindet und ersetzt wird durch eine solide Zellbrücke, die die Wände beider Bläschen verbindet. Diese Zellbrücke, die auch in der vorliegenden Figur 3 (a) abgebildet ist, besteht aus runden, hellen Kernen. Auf dem nächstfolgenden Schnitt der Serie sind die beiden Bläschen durch eine breite Kommunikation mit Lumen zu einem hackenförmigen Schlauch umgeformt, während wieder einen Schnitt weiter zwei getrennte, allseitig von Bindegewebe umgebene Bläschen vorhanden sind. Im Verlauf von zwei weiteren Schnitten ist nur noch ein Bläschen da, das dann auch verschwindet.

Nirgends ist auch nur die geringste Verdrängung des Nachbargewebes zu erkennen.

Es handelt sich hier wohl um eines der allerfrühesten Stadien. Beim Verfolgen der Serie ergibt es sich als ein zusammenhängendes, allerdings einfaches Schlauchsystem, dessen Kernen, wegen ihrer intensiveren Färbung wohl ein jugendlicher Zustand mit größerer Vitalität und wegen ihrer dichterem Anordnung eine vermehrte Kernteilung zugeschrieben werden darf. Ob das Colloid als neugebildetes gedeutet werden muß oder als altes, das von einem früheren Bläschen, welches durch das jüngere metaplastisch ersetzt wurde, stammt, kann wohl nicht entschieden werden. Auffallend ist allerdings, daß in einer morphologisch so jungen Bildung schon ein derartiges Colloid sich befindet, wie bei älteren Bildungen, während wiederum in Bildungen späterer Stadien, als das eben beschriebene, weniger oder gar kein Colloid sich befindet, wie aus nachfolgenden Beschreibungen hervorgeht. Deshalb möchte ich eher dahin neigen, dieses Colloid als ein älteres, nicht von den neuen Zellen mit jugendlichen Kernen, sondern von den früheren, jetzt nicht mehr vorhandenen Zellen produziert zu deuten.

An das vorige Bild schließen sich nun solche an, die sich von ihm nicht qualitativ, sondern bloß quantitativ unterscheiden; auf denen sich während einer größeren Schnittserie Bläschen von 30—90 : 15—25  $\mu$  Durchmesser verfolgen lassen, die schlauchförmig werden und auf einzelnen Schnitten vermittelt stöcker Zellbrücken untereinander zusammenhängen.

Nirgends befindet sich im Lumen Colloid.

Solche Bildungen findet man hier und da dicht neben größeren Knötchen im Gewebe, das Verdrängung erlitten hat.

Fig. 4, Taf. XVII. Stammt von derselben Thyreoidea.

Bei Lupenvergrößerung sieht man am Rande eines Lappchens eine ganz kleine, durch ihre intensivere Färbung auffallende Stelle, welche bei mikroskopischer Betrachtung sich in Bläschen auflöst von länglicher und schmaler Gestalt, mit einem deutlichen Lumen, das aber kein Colloid enthält, meist  $25\ \mu$  breit,  $25\text{--}30\text{--}45\ \mu$  lang, an mehreren Stellen untereinander kommunizierend. Die Kerne sind dunkler, dichtstehender, als diejenigen der Umgebung, von etwa  $7\ \mu$  Durchmesser. Zwischen den Bläschen ist eine mäßige Menge Stroma vorhanden.

Auf den nächstfolgenden Schnitten der Serie befinden sich statt der Bläschen nur Schläuche von  $60\text{--}100\ \mu$  Länge und  $25\ \mu$  Breite von teils langgestreckter, teils verzweigter, teils gebogener Gestalt. (Fig. 4A, Taf. XVII.) Ihr Lumen ist ebenfalls schmal, aber deutlich und ohne Inhalt.

Die Epithelien können sehr hoch sein, bis  $12,5\ \mu$ , mit basal gelegenen Kern, der rund ist und einen Durchmesser von  $7\ \mu$  besitzt. Der Innenrand solcher Epithelzellen ist sehr scharf, geradlinig, der Protoplasmaleib rosa gefärbt. Auch hier sieht man deutlich beide Kernarten, die großen, runden, hellen, und die schmalen, dunklen, senkrecht zur Schlauchachse stehenden Kerne, letztere, von der Fläche betrachtet, drei- bis viereckig (Fig. 4B, Taf. XVII).

Ein solcher Schlauch zeigt verschiedene seitliche Ausstülpungen in verschiedenen Stadien (vgl. Fig. 4B, Taf. XVII).

Bei a erkennt man eine halbkreisförmige Verbreiterung der Wand, bestehend aus 5—6 runden, hellen Kernen von ziemlicher Größe. Diese Kerne stehen so dicht, daß keine Andeutung eines Lumens innerhalb der Anschwellung vorhanden ist, sondern diese erscheint vollkommen solide.

Eine andere Ausstülpung (b), die aus mehr Kernen als die vorige besteht, läßt ein Lumen deutlich erkennen. Bei einer bestimmten Fokuseinstellung der Immersionslinse sieht man, wie das Lumen des Hauptschlauches seitlich in die Ausstülpung eindringt, wie also ein deutlicher Zusammenhang zwischen Hauptschlauch und seitlicher Ausstülpung besteht.

An einer dritten Ausstülpung (c) von der gleichen Größe wie die letztere ist ein Zusammenhang des Lumens mit demjenigen des Hauptschlauches nicht mehr nachweisbar, ebenfalls weder auf dem vorhergehenden, noch auf dem nachfolgenden Schnitte, und an der den Zusammenhang herstellenden Zellbrücke ist bei jeder Fokaleinstellung eine Zelle zu sehen.

Diese drei verschiedenen Bilder zeigen also, daß der Schlauch im Entwicklungsstadium sich befindet und die Tendenz hat, seitlich Sprossen zu bilden, die senkrecht zu seiner Achse stehen und die sich abschnüren in eine Linie, die parallel zu seiner Achse verläuft.

Auf den übrigen Schnitten findet man noch mehr ähnliche seitliche Sprossungen.

Auf den drei letzten Schnitten der Serie variieren die Schläuche in ihrer Form und in ihren gegenseitigen Kommunikationen, so daß man hier ein zusammenhängendes Schlauchsystem verfolgen kann.

Diese differente Bildung läßt sich auf etwa 10 Schritten verfolgen, besitzt somit eine senkrechte Länge von 150  $\mu$ .

Nirgends ist von Verdrängung des umliegenden Schilddrüsen Gewebes etwas zu erkennen (Fig. 4A, Taf. XVII).

Fig. 5, Taf. XVII. Stammt von derselben Thyreoidea.

In der Mitte eines Läppchens befindet sich zwischen kleinen runden, colloidhaltigen Bläschen von 30—45  $\mu$  Durchmesser mit Kernen von etwa 3  $\mu$  Höhe und einigen kleineren, colloidfreien Bläschen eine jugendliche Knötchenbildung, auf dem ersten Schnitt bestehend aus einem 120  $\mu$  langen, 15—30  $\mu$  breiten Schlauch, mit intensiv gefärbten Zellkernen, dessen Lumen spaltförmig und vom innern Epithelrand scharf begrenzt ist, mit zylindrischen Epithelzellen und basal gestellten Kernen. Dieser Schlauch sendet mehrere seitliche, solide Ausläufer aus.

Auf dem zweiten Schnitt (Fig. 5, Taf. XVII) ist an Stelle dieses Schlauches nur ein tangential getroffener Wandteil (a), außerdem aber zwei neue längliche Bläschen, die quer zum vorigen Schlauch verlaufen. Ihr Lumen ist breit und im rechtsgelegenen befindet sich helles, sehr fein gekörntes Colloid. Beide Bläschen sind durch die tangential getroffene, oben erwähnte Wand vereinigt. An dieser erkennt man besonders deutlich, weil die Zellen von der Fläche gesehen werden, zwei Kernarten.

Die allermeisten Kerne sind eckig, 3-, 4-, 5- und mehreckig. Auch mit Immersion ist eine Struktur nicht zu erkennen; sie sind intensiv gefärbt, erscheinen homogen, haben einen scharfen, oft aber feinzackigen Rand, stehen sehr dicht an einander, und es scheint, als ob sie ihre eckige Gestalt den jeweiligen gegenseitigen Druckverhältnissen verdanken. Zwischen diesen Kernen befinden sich andere spärlichere, je zu zwei oder drei, wie Inseln in den ersteren, angeordnet. Diese besitzen eine runde oder ovale Form, sind größer als erstere, viel weniger chromatinreich und lassen eine Struktur erkennen, eine Membran, zahlreiche, zum Teil sehr grobe Körner, dazwischen weniger deutlich feine Fäden und in manchen ein oder zwei größere blaue Gebilde wie Kernkörperchen.

Das numerische Verhältnis dieser beiden Kernarten ist also umgekehrt wie bei den bisher beschriebenen Neubildungen.

Auf dem dritten Schnitt verschwindet diese Bildung.

Aus der Beschreibung, sowie wegen des Mangels an Verdrängung der Umgebung und einer scharfen Abgrenzung von der letzteren wird man diese Bildung als ein sehr junges Stadium in der Knötchenbildung zu betrachten haben.

Fig. 6, Taf. XVIII. Stammt von einem 20jährigen Manne.

Bei Lupenvergrößerung sieht man am Rande eines Läppchens einen intensiv dunklen Fleck von etwa  $\frac{1}{3}$  mm Länge. Bei mikroskopischer Betrachtung der fünf letzten Schnitte der Serie erscheint dieser Haufen

durchquert von einem ganz geradlinigen, 192  $\mu$  langen, 15  $\mu$  breiten Schlauch, der auf der Fig. 6, Taf. XVIII abgebildet ist. Das Lumen desselben bildet eine feinste Spalte; Colloid ist nirgends vorhanden. Die Kerne liegen so dicht nebeneinander, daß ihr Durchmesser nicht genau gemessen werden kann, er beträgt mit Wahrscheinlichkeit 4,5–6  $\mu$ .

Die Zellen sind hoch, die Kerne basal gelegen. Während der innere Zellrand eine scharfe, gerade Linie bildet, stehen die Kerne in einer Wellenlinie angeordnet. Da unter denselben keine Kapillaren erkannt werden können, so ist diese wellenlinienförmige Anordnung der Kerne nicht etwa auf Kompression von seiten der Kapillaren zurückzuführen, sondern wohl eher auf die Neubildung von Kernen, wofür auch die außerordentlich dichte Anordnung derselben spricht.

Hier sind auch mehrfache Verdickungen der Wand, die aus mehreren Kernschichten bestehen. Diese Kerne bilden in der Wand kleine rundliche Anhäufungen, die teils solide erscheinen, teils mit Immersion ein kleines Lumen erkennen lassen, das aber mit dem geradlinigen Hauptlumen des Schlauches nicht in Verbindung steht. Nur an seinem rechtsseitigen Ende gabelt sich dieser Schlauch in zwei kurze Seitenäste.

Auf weiteren Schnitten verbinden schmale Zellbrücken, deren Kerne aber weniger dicht stehen, diesen geraden Schlauch mit benachbarten Schläuchen.

Dieser langgestreckte Schlauch ist deutlich auf drei Schnitten, hat also eine vertikale Länge von 45  $\mu$ . Auf dem vierten Schnitt ist er noch vorhanden, aber weniger lang, und die seitlichen Ausläufer sind größer geworden und besitzen deutlichere Lumina. Nirgends ist Colloid vorhanden.

Auf einem weiteren Schnitt wird die Bildung noch kleiner und verschwindet auf dem weiterfolgenden vollständig.

In den ersten Schnitten der Serie durch dieses Knötchen befinden sich noch andere, dem eben beschriebenen und abgebildeten ähnliche Schläuche, die teils geradlinig, teils leicht gebogen verlaufen, deren Wand aus einer Zellreihe bestehen, hinwiederum auch höckerförmige Anschwellungen aufweisen kann. Auf anderen Schnitten besitzen die Schläuche in regelmäßigen Abständen Einschnürungen; daneben finden sich zahlreiche kleine runde oder längliche Bläschen, die oft durch eine schmale Epithelzellbrücke an ihrer Breitseite verbunden sind. Es sind also Bläschen, die gerade im Momente der Abschnürung sich befinden. Dieses Stadium der Entwicklung werden wir durch Abbildung anderer Knötchen illustrieren. Deshalb gehen wir hier nicht näher darauf ein.

Kommunikationen können zwischen den einzelnen Schläuchen verfolgt werden. Diese Schläuche besitzen auch vielfach seitliche Ausbuchtungen, die mit dem Hauptlumen kommunizieren.

Das Knötchen war während 15 Schnitten sichtbar, besitzt also eine vertikale Länge von 225  $\mu$ , was ungefähr mit dem horizontalen Durchmesser übereinstimmt.

Nirgends waren Verdrängungserscheinungen in der Umgebung nachzuweisen.

Das Knötchen steht noch auf einer jungen Stufe der Entwicklung, wie aus der Beschreibung hervorgehen dürfte.

Fig. 7, Taf. XVII. Stammt von einem 22jährigen Weibe.

Im äußerst stark verdrängten Schilddrüsengewebe neben einem größeren Knoten, wo die Läppchen sehr schmal sind, findet sich eine schon bei schwacher Vergrößerung auffallende Bildung von ovaler Form, scharf von der Umgebung abgegrenzt, jedoch ohne besondere Kapselbildung. Sie besteht aus einem großen Schlauch von 240  $\mu$  Länge auf 45  $\mu$  Breite und aus mehreren daneben befindlichen kleineren Bläschen von 30–45  $\mu$  Durchmesser. Die Epithelzellen dieser Schläuche sind kubisch, die Kerne sind rund, hell tingiert, während einige wenige auch schmal, eckig und intensiver tingiert zwischen ersteren eingeschachtelt sich befinden.

Der Hauptschlauch besitzt nur an einigen Stellen eine geradlinige Wand; meist ist sie halbkreisförmig gegen das Lumen vorgebuchtet. Das Epithel ist daselbst einschichtig mit darunter gelegenen Blutgefäßen.

Wenn also hier keine auffällige Vermehrung des Epithels vorliegt, so finden sich doch einige andere Stellen, wo die Epithelkerne dichter angeordnet sind und eine mehrfache Zellage bilden, stellenweise mit kleinen seitlichen Knospen.

Die andern Bläschen stehen durch solide Zellbrücken in Verbindung, und auf dem abgebildeten Schnitt sind sie sogar zu länglichen Schläuchen vereinigt.

Im Lumen des großen Schlauches sowie der Bläschen findet sich ein homogenes, hellrosa gefärbtes Colloid. Das zwischen den Schläuchen und Bläschen befindliche Stroma ist mäßig entwickelt, enthält ziemlich viel Blutkapillaren.

Diese Neubildung muß noch zu den jungen Stadien gerechnet werden. Der Unterschied gegenüber den früher beschriebenen beruht auf der Form des Hauptschlauches mit den zahlreichen, vielgestaltigen Vorbuchtungen seines Epithels.

Fig. 8, Taf. XVII. Stammt von einem 21jährigen Manne.

Das vorliegende Knötchen von 380  $\mu$  Durchmesser und von runder Form nimmt den Teil eines Läppchens ein, ohne Verdrängung der Umgebung zu erzeugen, von der sie durch wenig Bindegewebe abgegrenzt ist.

Vom zweiten Schnitt der Serie an verläuft der Peripherie entlang ein Randschlauch von Halbkreisform, in den senkrecht ein gerader Schlauch einmündet, so daß der Schlauch auf dem dritten Schnitt (Fig. 8, Taf. XVII) Schiffsankerform annimmt. Vom vierten Schnitt an bildet sich der Randschlauch zurück, während der Querschlauch auf fünf Schnitten verfolgt werden kann, seitliche Ausläufer treibt, von denen der größte ebenfalls als Schlauch von gleichem Kaliber bis an die Peripherie des Knötchens

zieht und daselbst ebenfalls in einen neu aufgetretenen kleineren Randschlauch mündet, der wohl die Fortsetzung des ersterwähnten Randschlauches darstellt.

Dieses Schlauchsystem hat überall ein Lumen von  $48\ \mu$  Breite. Die Epithelzellen sind  $11\ \mu$  hoch; die Kerne, in beiden bisher beschriebenen Arten vertreten, sind basal gelegen, etwa  $7\ \mu$  im Durchmesser, intensiv gefärbt, sehr dicht stehend, teils in gerader Linie, teils in Wellenlinie, und stellenweise treiben sie seitliche solide Knospen. Das Protoplasma ist körnig, dunkel gefärbt. Im übrigen Knötchen sind Bläschen von etwa  $45\ \mu$  Durchmesser, deren Zellen und Kerne den gleichen Habitus wie diejenigen des beschriebenen Schlauches aufweisen. Das Stroma ist ziemlich entwickelt.

Dieses Knötchen ist während acht Schnitten, also auf einer vertikalen Höhe von  $120\ \mu$ , zu verfolgen und stellt noch ein junges Stadium dar, wo das Schlauchsystem mit der Bläschenbildung begonnen hat.

Fig. 9, Taf. XVIII. Stammt von einem 22 jährigen Weibe.

Neben größeren Knötchen findet sich im hochgradig komprimierten Gewebe eine schon bei ganz schwacher Vergrößerung auffallende Stelle von  $430:190\ \mu$  Durchmesser und von ovaler, mit Bindegewebe scharf begrenzter Form. Das Innere besteht aus einem Schlauchsystem, das auf den verschiedenen Schnitten vielfache Kommunikationen aufweist. Aus der Serie sind drei aufeinanderfolgende Schnitte für die Abbildung herausgegriffen worden.

Auf dem vorhergehenden Schnitt waren an der unteren Peripherie zwei Schläuche, die einen nach unten konvexen Halbkreis bilden, gelegen, während das übrige Knötchen von kleinsten Bläschen ausgefüllt wird.

Auf dem ersten hier abgebildeten Schnitt (A) steht mit diesem halbkreisförmigen Randschlauch, der, nach links gelegen, in vier Durchschnitten getroffen ist, ein durch die Mitte des Knötchens ziehender S-förmiger Schlauch in mehrfacher Verbindung. Dieser ist auf dem zweiten Schnitt (B) der Abbildung besonders deutlich, während der nach unten und links gelegene Randschlauch im Verschwinden und an der rechten Seite ein neuer Randschlauch zum Teil in einem Tangentialschnitt getroffen ist. Auf dem dritten Schnitt (C) der Abbildung ist letzterer vollständig getroffen und bildet mit dem S-förmigen Schlauch zusammen fast einen ganzen Kreis.

Auf einem weiteren Schnitt bildet dieser Schlauch ein Hufeisen, das nach oben offen ist, wo auf dem vorhergehenden Schnitt noch Schlauch vorhanden war.

Auf den drei folgenden Schnitten wird das Knötchen mit dem Schlauch kleiner und verschwindet ganz. Der Schlauch hat eine Breite von meist  $45\ \mu$ . Das Lumen ist vom inneren Rand des Epithels scharf begrenzt. Die Epithelzellen sind sehr hoch, fast zylindrisch, bis  $15\ \mu$  hoch, mit basal gelegenen Kern von  $6-7,5\ \mu$  Durchmesser. Die Kerne stehen sehr dicht, oft kaum getrennt zu erkennen, sondern sich berührend. Sie besitzen

die beiden schon früher beschriebenen Formen, die runden, hellen und die dunklen, schmalen; letztere spärlicher als erstere.

Überall findet sich im Lumen des Schlauches hellrosa gefärbtes, homogenes Colloid.

Im übrigen Knötchen sind runde Bläschen, die dicht stehen und oft noch untereinander zusammenhängen. Sie besitzen meist helle, runde Kerne. Einige wenige Bläschen weisen dunkle Kerne auf, wie der Hauptschlauch. Bei diesen ist ein Zusammenhang mit letzterem mittels einer Epithelzellbrücke (bei starker Vergrößerung) noch nachweisbar.

Es handelt sich hier also um ein kompliziertes Kanalsystem, das überall als solches zusammenhängt und das noch nicht in Bläschen zerfallen ist, trotzdem die Funktion, die Colloidsekretion, schon eingesetzt hat. Die Verdrängungserscheinungen sind schon sichtbar. Die Form ist deutlich abgegrenzt, die Kapsel ist in Bildung begriffen.

Wenn also der innere Aufbau auf ein junges Anfangsstadium hinweist, so stimmt die äußere Form eher mit einem nicht mehr ganz jungen Stadium überein.

Fig. 10, Taf. XVIII. Stammt von einem 23 jährigen Manne.

Die Läppchen dieser Schilddrüse haben Durchmesser von  $\frac{1}{4} - \frac{1}{2} - 1$  mm. Im Innern derselben finden sich runde und längliche Bläschen, mit teils kubischen Epithelzellen mit runden Kernen von 6  $\mu$  Durchmesser, und teils mit ganz niedrigen Epithelzellen, deren Kerne 3  $\mu$  hoch und bis 9  $\mu$  breit sein können. In den Bläschen liegt ein homogenes Colloid, das teils hell-, teils dunkelrosa, teils dunkelblau gefärbt ist. Letzteres findet sich meist in den Zentren, während ersteres gewöhnlich bis an das Epithel heranreicht.

In einem solchen Läppchen findet sich ein rundes Knötchen von 290  $\mu$  Durchmesser, also von der gleichen Breite wie die Läppchen, das demnach auch kaum Verdrängungserscheinungen erzeugt. Gegen die Umgebung ist es von einer mäßigen Menge Bindegewebe begrenzt. Dieses Knötchen besteht aus Schläuchen, die vielfach untereinander zusammenhängen und so ein Kanalsystem bilden. Auch hier liegen an der Peripherie gebogene Schläuche, die fast einen Halbkreis bilden und im Zentrum zum Teil Schläuche oder zum Teil, wie in der Abbildung, größere Bläschen. Auf den 5 letzten Schnitten der Serie verschwindet auch der Randschlauch, und sind nur noch runde und längliche Bläschen vorhanden.

Die erwähnten kreisförmigen gewundenen Schläuche unterscheiden sich aber von den früher beschriebenen dadurch, daß, während die äußere konvexe Wand aus einer einfachen Lage von kubischen Epithelzellen besteht, deren Kerne rundlich, mäßig tingiert und durch  $\frac{1}{3} - \frac{1}{2}$  Kerndurchmesser getrennt sind, die innere konkave Wand aufgebaut wird von einer mehrschichtigen Lage dichtgedrängter Kerne. Sogar mit Immersion kann man oft keine Trennung zwischen den einzelnen Kernen erkennen, sondern sie berühren sich vielfach. Da, wo sie sich nicht berühren, haben sie



meist eine längliche Form, sind im ganzen viel dunkler als die Kerne der gegenüberliegenden Wand. Dadurch, daß auf mehreren aufeinanderfolgenden Schnitten am gleichen Schlauch diese innere konkave Wand stets von so zahlreichen, dicht gestellten Kernen aufgebaut ist, ohne daß dieselben, bei scharfer Einstellung der äußersten Kernlage, gegen das Lumen hin an Tinktion abnehmen, sondern überall in der ganzen Wandbreite immer gleich deutlich und gleich stark gefärbt sind, während die periphere konvexe Wand immer nur von einer einfachen Zelllage gebildet wird, ist wohl ausgeschlossen, daß es sich hier um Tangential- oder Schrägschnitte handelt. Die innere Wand besteht also sicher aus mehreren Lagen von Kernen; meist erkennt man in einer Fokaleinstellung zuweilen 3—4 Zellen, die die Breite der Wand ausmachen.

Die übrigen Bläschen des Knötchens sind aus Epithelzellen mit großen, runden, hellen Kernen aufgebaut, unterscheiden sich also deutlich von den eben beschriebenen Schläuchen, mit denen sie auch nirgends zusammenhängen. Man kann also nicht nachweisen, daß die Schläuche die Bildungsstätten der Bläschen des Knötchens gewesen sind. Die Bläschen stehen oft durch solide Epithelzellbrücken untereinander in Verbindung, oder das Lumen länglicher, schlauchförmiger Bildungen ist durch Einschnürungen verengt, so daß wahrscheinlich diese Bläschen nicht direkt aus den beschriebenen Schläuchen entstanden sind, sondern aus anderen, durch Abschnürung in einer Ebene, die senkrecht zur Schlauchachse steht.

Im Lumen der erst erwähnten Schläuche, das eine Breite von 15—22—40  $\mu$  besitzen kann, findet sich oft ein Inhalt, der nirgends ganz homogen, sondern immer schollig, schmutzig-hellrosa oder -hellblau, mit van Gieson-Färbung hellgelb gefärbt ist.

In den Bläschen findet sich kein solcher Inhalt, sondern vielmehr ein homogener. Wie dieser Inhalt aufzufassen ist, ist unklar, da die Schläuche wegen der intensiven Färbung der Kerne, der dichten Anordnung derselben wohl als jugendliche Bildungen zu deuten sind. Auch hier kommt natürlich die Möglichkeit in Betracht, daß es ein aus früheren Zeiten restierendes Colloid darstellt, während die Epithelzellen der betreffenden Bläschen durch die jungen Schläuche ersetzt sind.

Fig. 11, Taf. XVIII. Stammt von einem 22 jährigen Weibe.

In Schilddrüsenläppchen von 1—2 mm Länge auf  $\frac{1}{2}$ —1 mm Breite findet sich eine bei Lupenvergrößerung kaum sichtbare, erst bei mikroskopischer Vergrößerung gegenüber dem umgebenden normalen Schilddrüsen Gewebe deutlich differente Bildung. Sie besitzt bloß 105  $\mu$  im Durchmesser, hat eine runde Form, ist überall durch Bindegewebe von der Umgebung scharf abgegrenzt. Die Umgebung zeigt geringe Kompression, trotz der Kleinheit des runden Knötchens.

Auf dem zweiten Schnitt der Serie, der der Abbildung zugrunde gelegt ist, besteht das Knötchen aus einem kreisförmigen Schlauch, von dem der eine Halbkreis (a) in einer gewissen Fokaleinstellung ein überall vom Innenrande der Epithelzellen scharf begrenztes, breites Lumen

besitzt, das bei andern Fokaleinstellungen wegen Tangentialschnitten durch die Wand nicht mehr in seiner ganzen Länge sichtbar ist, während der andere Halbkreis gerade im Begriffe steht, in Bläschen zu zerfallen (b). Die letzteren sind aber noch nicht als solche isoliert, sondern berühren sich an ihren Breitseiten, indem ihre Epithelien zusammenhängen, ohne Bindegewebe hindurchzulassen, bis auf eine einzige Ausnahme, wo rechts zwischen zwei Bläschen eine allerfeinste, mit van Gieson rot gefärbte Faser sich hindurchschlängelt. Auch diese Bläschen besitzen ein vom Epithelinnenrande scharf begrenztes Lumen. Der Schlauch hat Breiten-durchmesser von 23—30  $\mu$ , die Bläschen Durchmesser von 30—39  $\mu$ .

Die Epithelkerne sind rund, mit Durchmesser von 7,5  $\mu$ , hell, bläschenförmig, mit deutlich zu erkennender Membran, Chromatinkörnern und hie und da Kernkörperchen. Im Lumen des Schlauches und in den bläschenförmigen Lumina findet sich nirgends colloidähnlicher Inhalt. Das Zentrum dieses kleinen rundlichen Läppchens wird von einer geringen Menge Stroma eingenommen.

Auf dem vorhergehenden, sowie auf dem nachfolgenden Schnitt ist dieses Bild nicht mehr vorhanden, sondern auf ersterem ist nur ein halbkreisförmiger Schlauch mit einem seitlichen Ausläufer in der Mitte, und auf letzterem Schnitt nur Bläschen, die allerdings noch vielfach in solider epithelialer Verbindung stehen, aber nirgends ist die typische Schlauchform wie im oben beschriebenen zweiten Schnitt der Serie.

Auf dem 4. Schnitt der Serie sind die Bläschen sehr zahlreich und äußerst dicht zusammengedrängt. An einer Stelle ist die schmale bindegewebige Kapsel unterbrochen und dasselbst befindet sich ein colloidhaltiges Bläschen, dessen Epithelien die bekannten zwei Kernarten besitzt. Diese Kerne sind etwas kleiner als diejenigen des Knötchens. Dieses colloidhaltige Bläschen, das genau so aussieht wie die Bläschen des umgebenden Schilddrüsengewebes, ist aber nirgends von den Bläschen des runden Knötchens durch Bindegewebe getrennt. Zwar steht es nirgends in offener Kommunikation mit einem Bläschen des Knötchens, da aber ihre Epithelien sich gegenseitig berühren, so ist die Vermutung möglich, daß eventuell dieses Bläschen den Ausgangspunkt für die Schlauch- und deren anschließende Knötchenbildung darstellt. Dies kann jedoch nicht bewiesen werden.

Das besprochene Knötchen läßt sich während fünf Schnitten deutlich verfolgen; rechnet man dazu noch die zwei undeutlichen, tangential getroffenen Anfangs- und Schlußschnitte, so besitzt es eine vertikale Höhe von 105  $\mu$ . Es hat demnach eine Kugelform.

Trotzdem dieses Knötchen noch außerordentlich klein ist, ist es schon durch Bindegewebe abgekapselt. Dies ist vielleicht dadurch mit bedingt, daß diese Schilddrüse sehr stromareich ist. Fast jedes Bläschen ist von deutlich sichtbarem, fibrillärem Bindegewebe umgeben.

Es fragt sich nun, ob dieses Knötchen, da es schon abgekapselt ist, aus sich herauswachsen wird, oder ob es erst weiter durch Metaplasie das übrige Schilddrüsengewebe des Läppchens ersetzen wird, bis es an

die Stromasepten heranreicht. Da wie aus den Beschreibungen der übrigen Knötchen hervorgeht, ein Knötchen, solange es noch durch Metaplasie des angrenzenden Drüsengewebes wächst, von letzterem nicht allseitig so scharf begrenzt wird, wie im vorliegenden Fall, so dürfte vielleicht die erstere Auffassung mehr für sich haben. Andererseits dürfte für die zweite Auffassung als Stütze in Anspruch genommen werden jene unterbrochene Stelle der Kapsel, wo ein Bläschen des Knötchens mit einem der Umgebung zusammenhängt, indem hier für die zunehmende Metaplasie ein Tor geöffnet worden ist.

Fig. 12, Taf. XVIII stammt von einem 23 jährigen Mann.

Ein Läppchen erscheint schon bei Lupenvergrößerung dunkler. Es besteht aus allerkleinsten, rundlichen und länglichen Bläschen, deren Kerne unregelmäßig zackig und dunkel tingiert sind. Die Lumina sind sehr klein und enthalten kein Colloid.

Das Stroma ist in mittlerer Menge zwischen den Bläschen entwickelt. Auf den nächstfolgenden Schnitten sind statt der Bläschen Schläuche und auf einem Schnitt besonders, der der Abbildung untergelegt worden ist, bilden diese äußerst schmalen Schläuche, die bloß ein spaltförmiges Lumen besitzen, ein zusammenhängendes Netzwerk. In der Abbildung hebt sich das Epithel mit seinen dunkeln Kernen, welches nach dem Lumen des Schlauches hin fast überall durch eine scharfe Linie begrenzt ist, von einem helleren Stroma nicht deutlich ab. In den peripherischen des Knötchens sind radiäre, zum Teil solide, zum Teil aber lumenhaltige Teilen Ausläufer, die das zentrale Netz aussendet, von denen einige knospenförmige Anschwellungen am peripherischen Ende aufweisen.

Auf den nachfolgenden Schnitten trennen sich wiederum diese Schläuche, aber trotzdem sind noch zahlreiche Kommunikationen, so daß überall das Bild eines zusammenhängenden Kanalsystem deutlich vorhanden ist. Dabei finden sich wiederum deutliche Beispiele, wie der Wand eines Hauptschlauches seitlich ein rundes Bläschen aufsitzt ohne von ersterem durch Bindegewebe getrennt zu werden.

Dieses Knötchen konnte auf einer Serie von sechs Schnitten verfolgt werden, also während einer vertikalen Höhe von 90  $\mu$ , während seine horizontalen Durchmesser 190 : 120  $\mu$  betragen.

Das Knötchen hat gerade die Größe eines Sekundärläppchens eingenommen und hat nicht die geringste Verdrängung der Umgebung erzeugt. Es ist überall umgrenzt von dem intralobulären Bindegewebe, ohne daß dasselbe sichtlich zugenommen hätte; hie und da grenzen dicht an dasselbe die colloidhaltigen Bläschen der Umgebung, — Beweise, daß diese Bildung nicht alten Datums sein kann.

Fig. 13, Taf. XIX stammt von derselben Thyreoidea.

Das vorliegende Knötchen schließt sich an dasjenige in Fig. 4 beschriebene an.

Es unterscheidet sich von letzterem dadurch, daß es viereckig bis rund ist, auf den meisten Schnitten, mit Ausnahme der Randschnitte,

gegenüber der Umgebung scharf begrenzt ist, zwar ohne daß es schon eine Kapsel gebildet hätte, und daß die Verdrängungserscheinungen der Umgebung schon deutlich zu sehen sind.

Hingegen hat es mit dem in Fig. 4, Taf. XVII beschriebenen Knötchen das gemeinsame, daß es auch aus langen, zum Teil gewundenen, zum Teil geraden, verzweigten und vielfach untereinander kommunizierenden Schläuchen besteht (von  $60-100-200\ \mu : 15-25\ \mu$ ). Die Kerne haben dieselben Formen und Größenverhältnisse. Die Lumina sind scharf begrenzt, meist spaltförmig eng. Und ferner sieht man ebenfalls die soliden Zellknospen, die das Epithel der Schlauchwand nach außen vortreibt (B) und in denen, wenn sie schon eine gewisse Größe erreicht haben, ein Lumen auftritt, oder in die das Lumen des Hauptschlaches sich zipfelförmig fortsetzt.

Nur in einem Schnitt befindet sich in einer Anschwellung eines sonst schmalen Schlauches bläulich gefärbtes, homogenes Colloid; sonst ist solches nirgends zu finden. Auch hier ist nicht zu unterscheiden, ob dieses einzige Colloid den Beginn der Sekretion des Epithels bedeutet, oder ob es noch einen Überrest darstellt aus der Zeit vor der Entstehung des Knotens.

Ferner sieht man zahlreiche kleine, runde Bläschen, die nicht in Zusammenhang mit den Schläuchen stehen; diese befinden sich besonders in der Peripherie des Knötchens. Zwischen den Schläuchen und Bläschen ist ein kernreiches Stroma in mäßiger Menge.

Aus dieser Beschreibung dürfte hervorgehen, daß hier eine Zwischenstufe vorliegt, auf der das Hitzigsche Anfangsbild, wie wir es in den ersten Bildern geschildert haben, sich quantitativ vermehrt, jedoch sich qualitativ noch nicht zu einer höheren Stufe umgewandelt hat.

Fig. 14, Taf. XIX. Stammt von derselben Thyreoidea.

Ein Sekundärläppchen von  $\frac{3}{4} : \frac{1}{3}$  mm Durchmesser enthält neben gewöhnlichen colloidhaltigen Schilddrüsenbläschen von  $48-170\ \mu$  Durchmesser mit ziemlich niedrigen Epithelzellen, deren Kerne  $6\ \mu$  besitzen, ein weiteres, annähernd rundes Häufchen von Bläschen, die von der Umgebung nicht durch besonders vermehrtes Bindegewebe abgegrenzt sind, sondern die sich von ihr abheben durch ihre Form und ihre intensive Kernfärbung. Diese Bläschen sind nicht rund, meist länglich, fast schlauchförmig, oft mit Einschnürungen und mit zahlreichen seitlichen Ausstülpungen versehen, so daß man annehmen kann, es bestehe das Stadium, in welchem sich die Bläschen aus den Schläuchen abschnüren. Die Zellen sind vielfach bis  $12\ \mu$  hoch, mit deutlichen Zellgrenzen, rosa gefärbtem Protoplasmaleib und basal gelegenen Kern von meist  $8\ \mu$  Durchmesser, teils rund, teils schmal. Das Lumen ist durch den Innenrand der Epithelien scharf begrenzt und enthält kein Colloid. Zwischen den Bläschen ist ein kernreiches Stroma in mittlerer Menge entwickelt. Diese Bildung nimmt allmählich im Verlauf von etwa 7 Schnitten eine regelmäßige runde Form an mit Durchmessern von  $340-240\ \mu$ , überall vom gleichen Bau, nur hier

und da wechselt die Größe der schlauchförmigen Bläschen, deren Lumen oft auch spaltförmig wird.

Auf einem weiteren Schnitt, der in der Fig. 14 abgebildet ist, erscheint rechts oben ein langer Schlauch von Halbkreisform (a). Er hat überall bloß ein spaltförmiges Lumen. Die Zellen sind cylindrisch, besitzen einen scharf gezeichneten Innenrand, einen rosa gefärbten Protoplasmaleib und basal gelegene Kerne. Diese sind an der peripherischen Wand lockerer angeordnet als an der Innenwand, sind rund, relativ hell, mit deutlich zu erkennender Membran und mäßig reichlichen Körnchen im Innern, während ein Gerüstwerk nicht sehr deutlich ist. Andere Kerne sind vieleckig, sehr dunkel tingiert, fast homogen aussehend. Diese letzteren sind fast ausschließlich vertreten in der inneren, konkaven Wand des Schlauches; daher können hier die Kerne auch dichter stehen als in der äußeren Wand. Auch an diesem Schlauch findet sich das schon mehrfach beschriebene Verhalten, daß die Kerne meist nicht in einer geraden Linie stehen, sondern wellenförmig angeordnet sind (in der Zeichnung weniger hervortretend), wobei sich die Vermehrungen der Kerne zu Sprossen, erst ohne, dann auch mit beginnender Lumenbildung (bei Immersionsvergrößerung erkennbar) entwickeln.

Der von diesem Schlauch halbkreisförmig umgrenzte Raum ist eingenommen von sehr dicht stehenden, sehr schmalen, zum Teil auch breiteren, untereinander zusammenhängenden Schläuchen und Bläschen (6). Ob diese mit dem Hauptschlauch zusammenhängen, kann nicht sicher entschieden werden.

Der übrige Teil des Sekundärläppchens ist eingenommen von locker stehenden, eingangs beschriebenen Bläschen (c), die auf dem nächsten Schnitte, während der halbkreisförmige Schlauch verschwindet, seinen Platz einnehmen.

Zwei Schnitte weiter erscheint wiederum ein länglicher Schlauch, der vermittelt der eben erwähnten Bläschen auf dem vorhergehenden Schnitt höchstwahrscheinlich mit dem ersten, halbkreisförmigen Schlauch in Zusammenhang steht und diesen, allerdings nicht bis zu einem vollständigen Kreis, ergänzt.

Im benachbarten Sekundärläppchen findet sich, nur durch einen schmalen Stromabalken getrennt, ein weiterer ähnlicher Schlauch, mit der Konvexität nach unten.

Nach zwei weiteren Schnitten verschwindet das Knötchen. Die Schläuche befinden sich also an einem Pol des Knötchens, am andern die Bläschen.

Es läßt sich hier die Frage aufwerfen, ob die an einem Pol befindlichen Schläuche der Ausgangspunkt für die Bläschenbildung darstellen in dem Sinne, daß sie immer wieder neue Bläschen treiben, die sich abschnüren und vom Ausgangspunkt sich gegen den anderen Pol des Knötchens hin entfernen, weil sie von neuen Bläschen und Schläuchen verdrängt werden; ob also eine Analogie besteht mit dem Wachstum des Knochens vermittelt der Epiphysenscheibe.

Das Knötchen beginnt schon auf einigen Schnitten eine runde Form anzunehmen und gleichzeitig eine schwache Verdrängung auf das umgebende Schilddrüsengewebe auszuüben. Es ist also wohl anzunehmen, daß nun das Knötchen aus sich herauswächst, was mit dem oben vermuteten Wachstumsmodus vereinbar ist.

Fig. 15, Taf. XIX. Stammt von derselben Thyreoidea.

Ein weiteres Stadium wird geboten durch ein kleines rundes Knötchen von  $\frac{1}{3}$  mm Durchmesser, das sich in einem Läppchen befindet, ohne in demselben bedeutende Verdrängungserscheinungen erzeugt zu haben. Es ist überall durch eine dünne Bindegewebfaserschicht von der Umgebung abgegrenzt. Das Innere ist gebildet von Schläuchen, die in regelmäßigen Abständen tiefe Einschnürungen und daselbst Quersepta aus Epithelzellen besitzen, so daß die Schlauchform eigentlich nicht mehr deutlich vorhanden ist, sondern vielmehr perlschnurartige, rosenkranzähnliche Aneinanderreihungen von Bläschen von runder Form und Durchmessern von 40–75  $\mu$ , die durch schmale und kurze Zellbrücken zusammenhängen. Die Epithelzellen sind kubisch, haben einen scharfen Innenrand. Die Zellkerne sind rund, relativ hell, mit deutlich zu erkennender Struktur, oder sie sind auch in der Minderzahl polymorph, dunkel. Im Lumen befindet sich kein Colloid.

Das Stroma ist ziemlich kernreich, in mäßiger Menge vorhanden und enthält wenig Kapillaren. Nirgends konnte man Anhaltspunkte dafür finden, daß die Abschnürung der Schläuche zu Bläschen vom Bindegewebe ausgehe. Da hier und da noch längliche Schläuche vorhanden sind, so ist im Gegenteil viel plausibler anzunehmen, daß das Primäre bei der Bläschenabschnürung dem Epithel zukommt und nicht dem Bindegewebe oder den Gefäßen. Man sieht auch nirgends solide Zellhaufen, aus denen sich durch Verflüssigung der zentralen Kerne Bläschen entwickelt haben sollten.

Gestützt auf die Beschreibung des inneren Aufbaus, sowie auf die äußere Form des Knötchens, die vom Verlauf der intralobulären Stromasepten bedingt wird, müssen wir dieser Bildung ein größeres Alter absprechen und sie als eine Übergangsform betrachten, die zwischen die Hitzigschen Anfangsstadien und die Adenomknötchen einzureihen wäre. Es ist das Stadium, wo sich die kleinen runden Bläschen aus den Schläuchen abschnüren. Die Colloidsekretion hat noch nicht eingesetzt. Das Knötchen selber ist noch klein. Und es gibt zahlreiche größere Knötchen, deren innerer Aufbau auf einer niedrigeren Stufe steht als das vorliegende. Aber es besteht kein Parallelismus zwischen der äußeren Form und Größe eines Knötchens und seinem inneren Aufbau und seiner Funktion.

Fig. 16, Taf. XIX. Stammt von einem 22jährigen Weibe.

Dieses Knötchen schließt sich an das vorige an. Es besitzt Durchmesser von 385:215  $\mu$  und eine rund-ovale Form; ist scharf begrenzt, erzeugt noch keine Verdrängung an der Umgebung. Es besteht aus länglichen, schlauchähnlichen Gebilden. Diese sind zum Teil durch Quersepta

von einer oder zwei Epithelreihen in Unterabteilungen eingeteilt, welche ein rundes Lumen besitzen, jedoch noch nicht Bläschenform angenommen haben, weil eine Einschnürung von der Peripherie her sich noch nicht entwickelt hat (bei a). An anderen Schläuchen sind letztere jedoch vorhanden, so daß hier die Bläschenform beginnt (bei b). Die Epithelien besitzen einen scharfen Rand und mit Immersion deutlich sichtbare Zellgrenzen. Einen Inhalt besitzen diese Bläschen nicht.

Im links gelegenen Teil der Abbildung findet sich ein rundes oder vielmehr fast sechseckiges Bläschen mit Durchmessern von  $62:78 \mu$ . Die Zellen haben den gleichen Habitus wie diejenigen der beschriebenen Schläuche. Von diesem Bläschen als Zentrum strahlen in radiärer Richtung Ausläufer aus, an denen die verschiedenen Stadien der Bläschenbildung zu erkennen sind. So treffen wir eine rundliche, solide Verdickung der Wand an, aus dichten, runden Kernen bestehend (c). Dann Knospen mit ausgebildetem Lumen, das bei einer gewissen Fokaleinstellung mit dem Hauptlumen in Verbindung steht (d), und schließlich auch lange Ausläufer (e) mit Lumen, seitlichen Knospen und Bläschen, die sich auch gabeln und bei gewissen Fokaleinstellungen Epithelzellsepten erkennen lassen. Hier liegt also wohl eine intensive Bläschenbildung vor.

Im Lumen des zentralen Hauptbläschens findet sich ein äußerst heller, homogener Inhalt vor, während ein solcher in den ausstrahlenden jüngeren Schläuchen nicht erkennbar ist. Diese Bildung läßt sich auf drei Schnitten verfolgen.

Das ganze Knötchen wird auf einer Serie von 15 Schnitten getroffen, was einer vertikalen Länge von  $225 \mu$  entspricht. Auf diesen Schnitten sind die eingangs geschilderten Schläuche überall vorhanden.

Es liegt also wohl zweifelsohne das Stadium des Übergangs vom Hitzigschen Bild zu einem Adenomknötchen vor, auf welchem die Schläuche sich zu Bläschen umwandeln.

Fig. 17, Taf. XIX u. XX. Stammt von einem 14jährigen Knaben.

Die Läppchen dieser Schilddrüse haben Durchmesser von  $1-1\frac{1}{2}-2 \text{ mm}$ ; die Drüsenbläschen sind rund, länglich, fast schlauchförmig und oft vielgestaltig, mit Durchmessern von  $50-100-150 \mu$ , teils hellrosa gefärbtes, homogenes, teils blaues, geschichtetes Colloid enthaltend, mit runden,  $6-9 \mu$  großen, ziemlich dunkel tingierten Kernen.

In den acht ersten Schnitten einer Serie findet sich ein Knötchen, das leider nur noch teilweise getroffen wurde. Auf diesen uns zur Verfügung stehenden Schnitten besitzt das Knötchen eine runde Form und Durchmesser von  $480:340 \mu$ . Auf den zwei letzten Schnitten nimmt es rapid ab und verschwindet dann auf dem neunten. Daraus, daß während sechs Schnitten die Form des Knötchens gleich groß bleibt und nicht abnimmt, darf wohl geschlossen werden, daß der größte Teil des Knötchens in diesen acht Schnitten vertreten ist und daß es sich nicht bloß um den Endteil eines größeren Knötchens handelt. Die geringe Verdrängung der Nachbarschaft und das Fehlen einer ausgebildeten Kapsel lassen außer-

dem eine größere Neubildung ausschließen. Die angrenzenden Sekundärläppchen sind wenig verschmälert und vom Knötchen durch normal breite Stromasepten, stellenweise bloß durch einige schmale, mit van Gieson rot färbbare Bindegewebsfasern abgegrenzt.

Schon auf dem ersten Schnitt ist die obere Hälfte des Knötchens umsäumt von einem schmalen Schlauch, der auf dem dritten Schnitt über halbkreisgroß wird und auf den nächstfolgenden Schnitten sich besonders an der linken Seite des Knötchens entwickelt, um sich mit einem ähnlichen Schlauch, der vom vierten Schnitt an (Fig. 17 A, Taf. XIX) sich am unteren Rande des Knötchens befindet, zu vereinigen (am deutlichsten auf dem sechsten Schnitt). Vom fünften Schnitt an verläuft im Innern, und zwar in der rechten Hälfte des Knötchens, ein länglicher, anfangs gestreckter Schlauch, der auf dem sechsten Schnitt sich mit dem links gelegenen Anteil des oben beschriebenen Randschlauches zu einem Ring vereinigt, welcher letzterer auf dem siebenten Schnitt (vgl. Fig. 17 B, Taf. XIX) überall mit seinem Lumen in der Schnittebene liegt. Dieser Ring umsäumt nicht das ganze Knötchen, sondern er liegt innerhalb desselben, und seine untere Hälfte wird noch von Bläschen umgeben. Auf dem siebenten Schnitt betragen die Durchmesser 190:290  $\mu$ ; auf dem achten Schnitt ist der Ring nur noch tangential getroffen, und auf dem neunten Schnitt sind bloß einige spärliche Überreste undentlich zu erkennen.

Es liegt hier also nicht ein schlauchförmiges Kanalsystem vor, wie in den bisher beschriebenen Bildungen, sondern ein Gebilde, welches einer eingestülpten Gummibläse entspricht. Diese das Knötchen zum Teil umschließende Kapsel besitzt nach der ideellen körperlichen Rekonstruktion der Serie eine Trichterform, die unten (letzte Schnitte der Serie) geschlossen, fast dreieckig ist, sich nach oben (erste Schnitte der Serie) erweitert, einen kreisförmigen Umfang annimmt, von dem aber in den obersten Schnitten nur die eine Hälfte übrig bleibt. Das weitere Verhalten dieser Bildung am anderen Ende des Knötchens können wir wegen Mangels an Schnitten leider nicht verfolgen.

Im Innern des Knötchens sind runde und längliche Bläschen von 31—46  $\mu$  Durchmesser. Die Kerne sind rund, 6  $\mu$  im Durchmesser, und sind verschieden dicht angeordnet, besonders dicht in den schlauchförmigen Bläschen.

In den ersten Schnitten der Serie sind die Kerne der äußeren Wand des umsäumenden Schlauches desquamiert und nur als einzelne runde und ovale, helle Kerne zu sehen. Jedoch schon vom dritten Schnitt an ist auch die äußere Wand des Randschlauches vollständig.

Im Lumen desselben sowie in den allermeisten Bläschen findet sich ein sehr hellrosa gefärbter, ganz homogener Inhalt, der die Lumina bis zum Zellrande ganz ausfüllt. Jedoch ist auf zwei Schnitten in den Enden des Schlauches sowie in zwei runden Bläschen dunkelblau gefärbter, homogener Inhalt vorhanden. Wie sich dieser gegenüber dem ersteren deuten läßt, darüber bestehen dieselben Schwierigkeiten wie schon in



früher beschriebenen Knötchen. Die Kerne des Randschlauches und mehrerer Schläuche im Innern des Knötchens stehen sehr dicht und scheinen sich oft zu berühren. Die Wand besteht stellenweise nicht bloß aus einer einfachen Zellage, sondern aus mehreren Zellschichten. Diese mehrschichtigen Wandteile haben die Form von seitlichen, meist nur flachen, jedoch auch halbkugeligen Höckern. An der Spitze solcher keilförmigen oder rundlichen, soliden Höcker kann ein Bläschen sitzen, ohne durch Bindegewebe davon getrennt zu werden. Oder die einschichtige Wand des Schlauches stülpt sich breit aus, und am Gipfel dieser Ausstülpung sitzt auf gleiche Weise, wie vorhin, ein Bläschen (Fig. 17 D, a, Taf. XX). Oder in vielen Fällen stößt das Bläschen einfach mit seiner Wand dicht an diejenige des Hauptschlauches, so daß Epithelzelle an Epithelzelle anstößt und ein epithelialer Verband besteht (Fig. 17 C, b, Taf. XX). Hie und da vereinigt eine schmale und sehr kurze Epithelzellbrücke den Schlauch mit dem Bläschen (Fig. 17 C, c, Taf. XX). Diese Bläschen stehen also alle senkrecht zum peripherischen Schlauch und gehen wohl mit der größten Wahrscheinlichkeit aus ihm hervor, indem die seitlichen Knospen wachsen und schließlich ein Lumen aufweisen. Ihre Abschnürungsebene ist parallel zur Schlauchachse gestellt.

Der periphere Schlauch resp. die umgebende doppelwandige Kapsel kann also als Lieferungsstätte der Bläschen gedeutet werden, welche letztere in das Innere, in den letzten Schnitten auch nach außen ausgestoßen werden.

Die Bläschen im Innern des Knötchens können andererseits auch zu längeren, rosenkranzähnlichen Reihen angeordnet sein (d), so daß hier wohl das Stadium vorliegt, wo aus Schläuchen die Bläschen sich durch Quersepta abschnüren, die Abschnürungsebene also senkrecht zur Schlauchachse steht. Diese Bläschenreihen bilden daselbst unter sich und mit dem Randschlauch Kreisformen (d), so daß wohl auch diese Bläschen indirekt von ihm abstammen.

Außerdem sind noch andere Bläschen vorhanden, die zwar in dichtester Nachbarschaft des Randschlauches stehen, aber von letzterem deutlich getrennt sind, sei es durch Bindegewebe, sei es durch eine mit van Gieson hellgelb gefärbte Lücke. Ihre Kerne scheinen weniger intensiv gefärbt zu sein wie diejenigen der vorigen. Auch diese Bläschen sind oft sehr dicht angeordnet und bilden die von Hitzig als Tuffsteinfiguren bezeichneten Bildungen, wo die Epithelzellen des einen Bläschens an diejenigen des benachbarten angrenzen.

Das Bindegewebe im Knoten ist nicht sehr reichlich, besitzt eine mäßige Menge Kerne, hingegen mehr mit van Gieson rot färbbare, fibrilläre Substanz, die zu einigen mäßig breiten Septen angeordnet ist. Ganz schmale, nur aus einer oder wenigen Fibrillen bestehende Züge zwischen den Bläschen sind selten. Auch die Gefäße sind spärlich.

Dieses Verhalten des Stromas bestärkt die Ansicht, daß die Bläschenbildung nicht vom Bindegewebe ausgelöst wird, sondern daß die primäre Ursache derselben im Epithel selbst liegt.

Dieses Knötchen müssen wir als ein junges auffassen. Denn seine Größe stimmt ungefähr mit derjenigen eines Sekundärläppchens überein; es wird von der Umgebung nicht durch eine neugebildete Kapsel, sondern nur durch gewöhnliche Stromasepten abgegrenzt; die Verdrängung der Umgebung ist kaum da; schließlich ist der innere Bau auch noch ein jugendlicher, indem die Bläschen sich eben von ihrer Bildungsstätte abschnüren. Letztere ist hier nicht wie in den bisherigen Bildern ein einfacher Schlauch, sondern in Form einer Kapsel, die, an der Peripherie gelegen, den Knoten umgibt und nach innen, stellenweise auch nach außen Bläschen abgibt. Dieser Bildungsmodus, der auch von Hitzig nicht beschrieben wird, ist wohl bloß ein Spezialfall der allgemeinen Bildungsregel und wird nur sehr selten angetroffen, vielleicht weil das betreffende Stadium nur kurze Zeit dauert und daher der Untersuchung leicht entgeht.

Fig. 18, Taf. XX. Stammt von einem 23 jährigen Manne.

Die vorliegenden Bilder sind aus verschiedenen Schnitten eines kleinen Knötchens herausgegriffen, das  $290:340\ \mu$  Durchmesser besitzt, nur den Teil eines Läppchens einnimmt, auf einigen Schnitten eine scharf begrenzte, von schmalen Bindegewebe umgebene runde Form aufweist. Dieses Knötchen ist aufgebaut von sehr dichtstehenden Bläschen von  $23-39-78\ \mu$  Durchmesser, mit den beiden in den bisherigen Knötchen beschriebenen Kernarten. Im Lumen der Bläschen findet sich retrahiertes Colloid, das weder randständige noch zentrale Vacuolen besitzt. Es sieht homogen aus, glänzt, ist hellblau im Zentrum und hellrosa in der Peripherie gefärbt, während das Colloid des umgebenden Schilddrüsengewebes nur blau und meist sehr dunkelblau gefärbt ist. In einem größeren Bläschen ist z. B. das Colloid, das sehr homogen aussieht und sehr hellrosa gefärbt ist, nicht zentral gelegen, sondern exzentrisch, nur einer Epithelwand anliegend, hier relativ am dunkelsten gefärbt, gegen das Zentrum immer heller werdend, so daß die gegenüberliegende Hälfte des Lumens kein Colloid mehr besitzt.

Es bestehen also deutliche tinktorielle Unterschiede zwischen dem Colloid der verschiedenen Bläschen, woraus man wohl mit einiger Wahrscheinlichkeit verschiedene physikalisch-chemische Zustände desselben vermuten darf.

Neben dem Bläschen sind auch deutliche lange Schläuche, die teils an den Enden gegabelt sind, teils breite, seitliche Ausläufer aufweisen, teils seitliche Einbuchtungen besitzen und so die kommende Abschnürung der Bläschen andeuten. Sie sind vielfach durch solide Zellbrücken oder durch sehr enge Schläuche verbunden. Ferner stehen diese Schläuche oft in offener Kommunikation mit den oben beschriebenen colloidhaltigen Bläschen und gehen von diesen unter scharf ausgesprochenem Winkel ab. Die Schläuche enthalten durchweg kein Colloid; stellenweise kann man an ihnen kein Lumen konstatieren.

Es fragt sich nun, welches das Primäre ist; ob der Schlauch durch die einsetzende Funktion sich an einem Ende zu einem Bläschen erweitert,

oder ob umgekehrt ein schon funktionierendes Bläschen eine junge Sprosse seitlich austreibt, die dann zu einem Schlauch auswächst.

Wir halten die letztere Annahme für weitaus die wahrscheinlichere, denn es stehen jeweils mehrere Schläuche mit je einem Bläschen in Kommunikation, und diese Schläuche erweitern sich nicht allmählich zu Bläschen, sondern pflanzen sich senkrecht unter rechtem Winkel in die Bläschenwand ein, was mit der ersteren Annahme nicht wohl vereinbar ist. Endlich sahen wir in früheren Knötchen, daß meist die Schläuche sich in Bläschen abzuschnüren beginnen, bevor sie Colloid bilden. Hier würde dies auch nicht zutreffen, und außerdem läßt sich aus der konzentrischen Schichtung des Colloids vermuten, daß es nicht mehr ganz jung sein wird, woraus also wohl geschlossen werden darf, daß das Bläschen ein höheres Alter besitzt als die Schläuche.

Es handelt sich hier also ebenfalls um eine Zwischenstufe zwischen dem Hitzig'schen Bilde und dem völlig entwickelten Adenomknötchen.

Fig. 19, Taf. XX. Stammt von derselben Thyreoidea.

Das abgebildete Knötchen liegt in der Nachbarschaft eines größeren Knötchens, besitzt Durchmesser von  $170:100\ \mu$ , ist von ovaler Form und überall scharf begrenzt. Auf einem seiner größten Durchschnitte, der in der Figur abgebildet ist, besteht es aus sehr langen, schmalen ( $155$  bis  $310\ \mu:23\ \mu$ ), beinahe geradlinig verlaufenden Schläuchen. Sie senden zahlreiche seitliche Ausläufer aus, die spitz- und rechtwinklig abgehen. Hauptschläuche wie Seitenäste besitzen bloß ein spaltförmiges Lumen. Nirgends ist Colloid vorhanden.

Die Zellen sind sehr hoch, die Kerne zum großen Teil polymorph, vielwinklig, andernteils auch groß, rund, bläschenförmig, hell. Die Abschnürung der Bläschen aus den Schläuchen beginnt aufzutreten, denn es finden sich an den Schläuchen seitliche Zellknospen, teils solide, teils, und zwar die größeren, mit Lumen; ferner treten in den Schläuchen auch Quersepten auf.

Der übrige Raum des Knötchens enthält runde und ovale Bläschen, die gleich aufgebaut sind wie die zentralen, langen Schläuche. Diese Bläschen lassen oft eine radiäre Anordnung deutlich erkennen. Während die langgestreckten Schläuche nur in den Schnitten aus der Mitte der Serie anzutreffen sind, sind die Bläschen in der Mehrzahl in den Anfangs- und Schlußschnitten, gehen da aber auch zahlreiche Kommunikationen ein, so daß auch hier das Bild des komplizierten Kanalsystems vorhanden ist.

Das Stroma ist kernreich und ziemlich reichlich entwickelt.

Es liegt also hier ein typisches Übergangsstadium zwischen Hitzig'schem Bild und Adenomknötchen vor, das die Größe eines Läppchens erreicht hat und nun wohl von innen aus weiterwachsen wird, ohne Mitbeteiligung der Nachbarschaft.

Fig. 20, Taf. XX. Stammt von einem 22jährigen Weibe.

Neben einem größeren Knötchen befindet sich im verdrängten Gewebe ein ovales Knötchen von  $\frac{1}{3}:\frac{1}{2}$  mm Durchmesser, das überall scharf

begrenzt ist. Das Innere besteht aus runden, länglichen und fast schlauchförmigen, oft radiär gestellten, oft aber gewundenen Bläschen. Kommunikationen derselben lassen sich verfolgen, so daß hier einigermaßen noch ein Kanalsystem vorliegt.

Die Bläschen haben Durchmesser von 30–45  $\mu$  und Längen von etwa 105  $\mu$ . Die Epithelzellen sind kubisch, hier und da höher. Die Kerne sind rund, mit 7,5  $\mu$  Durchmesser, von oft ziemlich intensiver Tinktion. Sie stehen ziemlich dicht, sind jedoch immer deutlich voneinander getrennt. Inhalt ist keiner vorhanden. Das Stroma ist bloß in ganz mäßiger Menge vorhanden, ist fibrillenarm und kernreich. Daher sind die Bläschen noch sehr dicht angeordnet.

Aus obigem geht hervor, daß der innere Aufbau des Knötchens noch nicht ein alter sein kann. Die Abschnürung der Bläschen ist noch nicht beendet. Trotz dieser funktionellen Jugend ist die äußere Form schon eine ziemlich große und deutet auf ein rasches Wachstum.

Fig. 21, Taf. XX. Stammt von einem 23jährigen Manne.

Das vorliegende Knötchen hat den Habitus einer schon älteren Bildung, denn seine Durchmesser besitzen 580:480  $\mu$ ; es ist abgekapselt und hat schon Verdrängung der Umgebung erzeugt. Die Bläschen sind rund und polymorph, 30–60–120  $\mu$  im Durchmesser. Ihre Kerne sind in den beiden Arten vorhanden. Inhalt ist überall nur in Form kleiner Schollen vorhanden. Das Stroma ist in mäßiger Menge entwickelt.

In diesem Knötchen befindet sich nun noch der Schlauch a, von langer, S-förmig gebogener Gestalt mit einem spaltförmigen Lumen. Seine Länge erreicht ungefähr 300  $\mu$ , seine Breite 15–20  $\mu$ . Am unteren Ende verzweigt er sich büschelförmig in vier dichtstehende Äste. Am oberen Ende endet er auch in ein ziemlich kompliziertes Kanalsystem. Dieser Schlauch besitzt die gleichen Charakteristika wie diejenigen der vorangehenden Bildungen, nämlich sehr dicht gestellte, intensiv gefärbte, kleine, eckige Kerne, wodurch er sich von den meisten Bläschen des Knotens unterscheidet. Nirgends ist ein Zusammenhang mit demselben nachzuweisen, auch nicht mit den in allernächster Nähe befindlichen, die ebenfalls die gleichen Kerne besitzen wie der Schlauch. Wenn auch angenommen werden kann, daß sie von ihm abstammen können, so ist dies jedoch nicht mehr nachweisbar, da sie überall durch Bindegewebe von ihm getrennt sind. (Allerdings ist die Serie nicht ganz vollständig, da ein Schnitt fehlt.)

Im Lumen des Schlauches ist nirgends Colloid enthalten.

Man darf wohl annehmen, daß der beschriebene Schlauch eine jugendliche Bildung mit großer Proliferationsfähigkeit darstellt inmitten eines Adenomknötchens, das schon auf einer höhern Entwicklungsstufe steht.

Fig. 22, Taf. XXI. Stammt von derselben Thyreoidea.

Das zu beschreibende Knötchen ist auf einer Serie von 20 Schnitten zu verfolgen und erreicht dabei Durchmesser von 3:3½ mm, wobei die Form eine rundliche ist; das Knötchen hat in der Umgebung schon ziemlich

beträchtliche Verdrängung erzeugt, denn die benachbarten Läppchen besitzen einen sehr reduzierten Breitendurchmesser, sind konvex-konkav, können sich daher dem Knötchen anschmiegen. Das Knötchen besitzt außerdem eine mächtige bindegewebige Kapsel, als Zeichen dafür, daß es nicht mehr ein junges sein kann. Von der Kapsel dringen Stromasepten in das Innere des Knötchens ein. Es wird dadurch in Unterabteilungen eingeteilt. Die Septen führen oft ziemlich große Arterien und Venen mit sich. Nach den Hitzig'schen Anschauungen kann demnach angenommen werden, dieses Knötchen verdanke seine Form dem Umstande, daß mehrere benachbarte Läppchen metaplastisch in Strumagewebe umgewandelt worden sind, dabei mehr oder weniger innig verschmelzen und ein einziges Ganzes bilden, das aus sich herauswächst.

Dies scheint hier zu stimmen. Und obgleich es sich der Form nach um ein älteres Knötchen handelt, sind im Innern immer noch jugendliche Stadien vorhanden, deren Gegenwart wohl erklären kann, wie das Knötchen nun aus sich herauswächst.

Es besteht aus dicht angeordneten Bläschen, von hie und da runder, fast ausschließlich aber von länglicher, schmaler, oft schlauchähnlicher Form. Die Kerne besitzen zum größten Teil runde Form, mit Durchmessern von 6—7,5  $\mu$ . Deren Struktur ist mit Hilfe der Immersion deutlich zu erkennen, und zwar eine Membran, feine Chromatinkörner und einige Nucleolen. Außerdem sind dunkle, homogene, längliche, eckige Kerne, wie sie schon bei den ersten Bildern beschrieben wurden, zwischen den runden eingeschachtelt. Die Zellen sind ziemlich hoch, die Kerne basal gelegen; die Innenwand der Zelle ist meist sehr scharf. Das Protoplasma zeigt vielfach bräunliches Pigment. In den länglichen, schlauchähnlichen Bildungen stehen die Kerne oft in Wellenlinien angeordnet. Dabei sind die Kerne sehr dichtstehend, oft kaum voneinander getrennt.

Das Lumen der Bläschen und Schläuche ist meist leer. Es findet sich aber in zahlreichen ein spärlicher, scholliger, unrein rosä gefärbter Inhalt, hie und da mit Zellkernen vermischt. In den ersten Schnitten der Serie aber findet sich kein typisches Colloid, während in den letzten Schnitten mehrere, ohne bestimmte Anordnung im Knötchen zerstreute, runde Bläschen mit niedrigem Epithel und homogenem, geschichtetem, zentral bläulich, peripherisch rosa gefärbtem, nicht retrahiertem Colloid sichtbar sind.

Die Bläschen stehen dicht; das Stroma ist mäßig entwickelt, kernreich und führt ziemlich viel Blutkapillaren mit.

Im Zentrum des Knötchens (a) sind die Bläschen mehr regellos angeordnet; hingegen läßt sich in der Peripherie (b) eine radiäre Stellung besonders der länglich-ovalen Bläschen erkennen. Dieselbe ist nicht an allen Stellen und in allen Schnitten gleich deutlich; an einigen aber ist sie exquisit.

Vom sechsten Schnitt der Serie an beginnen sehr lange, leicht gebogene Schläuche (c) aufzutreten, bis  $\frac{1}{2}$  mm lang bei einer Breite von 15—30  $\mu$ , die durch besonders dunkle Färbung der Kerne auffallen. Sie

verlaufen meist den oben erwähnten Septen innerhalb des Knötchens entlang, also am Rande der Unterabteilungen, die den umgewandelten Läppchen entsprechen würden. Im Innern dieser Unterabteilungen trifft man sie hin und wieder auch an, aber in viel spärlicherer Anzahl. Vielfach gehen diese Schläuche Kommunikationen untereinander ein, einesteils hintereinander gelegene Schläuche, die also einen einzigen Schlauch bilden, der in verschiedenen Schnittebenen getroffen ist, andererseits auch parallel verlaufende Schläuche, so daß also ein ziemlich kompliziertes Kanalsystem bestehen kann.

Mit Hilfe der Immersion sieht man folgendes: Das Lumen, das wie gesagt sehr schmal ist, wird an der Konvexität begrenzt von einem deutlich einschichtigen Epithel ohne Zellgrenzen mit runden, dicht gestellten Kernen, die stellenweise die ganze Dicke des Epithels einnehmen. An wenigen Stellen, an denen der Schlauch eine leichte Biegung macht, erreicht auf der konkaven Seite des letzteren das Epithel etwa die doppelte Dicke, und die runden Kerne liegen da sehr dicht, nicht bloß neben, sondern auch etwas übereinander.

Hie und da treibt das Epithel nach außen in das Stroma hinein eine Knospe, die bald solid ist, bald ein Lumen besitzt, das mit dem Lumen des Schlauches zusammenhängen kann oder auch von ihm getrennt ist. Ich möchte, wie früher, diese Bilder als Bildung neuer Bläschen auffassen. Denn man findet auch Bläschen von runder Form noch in epithelialer Verbindung mit dem Schlauch.

Die Teile des Schlauches, an denen das Epithel beiderseits dünn ist, scheinen mir die älteren zu sein; diejenigen mit dickerem Epithel die jüngeren; oder wenigstens entspricht ihr Epithel mehr einem jugendlichen Stadium, denn an ihm finden sich gerade die Knospen sehr zahlreich, welche sich schließlich als Bläschen abschnüren.

Ob andere, völlig isolierte, aber in allernächster Nähe des Hauptschlauches und zu diesem senkrecht, untereinander parallel stehende Bläschen (d) wirklich vom Schlauch geliefert und von ihm abgeschnürt sind, läßt sich freilich nicht nachweisen.

Hie und da haben diese dunklen, schmalen Schläuche an lokalisierter Stelle sehr zahlreiche Ausläufer, die nach allen Richtungen ausstrahlen, allmählich hellere Kerne bekommen und in die gewöhnlichen, radiär gestellten langgestreckten schlauchähnlichen Bläschen übergehen. Daß diese langgestreckten, intensiv gefärbten Schläuche nach obiger Beschreibung als Lieferungsstätten der Bläschen anzusehen sind, ist wohl zweifellos; ob sie die einzigen, jedoch nicht.

Dieses Knötchen, dessen Form und Größe, ferner die Kapselbildung und die Verdrängungserscheinungen der Umgebung für ein höheres Alter sprechen, besitzt noch einen relativ jungen Aufbau. Wir finden die gleichen Bilder wie in den jugendlichen Stadien. Dies beweist, daß das Knötchen im Weiterwachstum begriffen ist und daß auch dieses so vor sich geht wie in den Anfangsstadien.

Hier liegt also ein Fall vor, wo eine reichliche Neubildung von Bläschen aus jungen, in Wucherung begriffenen Schläuchen innerhalb eines Knötchens, das schon längst die Größe eines oder mehrerer Läppchen erreicht hat, direkt bewiesen werden kann. Und dies wäre der Modus, wie das Knötchen aus sich herauswächst, nachdem die Metaplasie des normalen Schilddrüsengewebes zu Adenomgewebe beendet ist, und wie es durch das innere Wachstum auf die Umgebung eine Kompression ausübt.

### Zusammenfassung.

Aus der Fülle der uns zu Gebote stehenden Bilder haben wir eine ganze Reihe ausgewählt, von der ein jedes Bild einem verschiedenen Stadium in der Entwicklung der Knötchen entspricht, und zwar konnten wir wegen der großen Auswahl die Intervalle zwischen den einzelnen Stadien möglichst einschränken, so daß auch die Kette so vollständig als möglich erscheint.

So verschieden auch die ausgebildeten Knoten in ihrer Größe, sowie auch in Größe und Form ihrer einzelnen Bläschen sind, so sind diese Bildungen anfangs sehr einheitlich und einfach. Sie beginnen damit, daß ein Schlauch sich entwickelt, der vom umgebenden Schilddrüsengewebe sich in verschiedenen Punkten unterscheidet.

1. Durch seine Durchmesser. Diese können schon innerhalb bescheidener Grenzen vielfach variieren. So besitzen sie Längen — diese sind nicht bloß an einem Schnitt gemessen, sondern an Serienschnitten berechnet worden —, die zwischen 120 und 240  $\mu$  variieren, während die Breiten derselben meist 15—30—45  $\mu$  betragen. Die Bläschen der Umgebung hingegen haben gewöhnlich eine runde oder ovale Form mit Durchmessern von 30—60  $\mu$ .

Demnach kann das Lumen auch verschieden sein. Während es das eine Mal so hochgradig reduziert ist, daß es mit sehr starker Vergrößerung gerade noch als enge Spalte erkannt werden kann (Fig. 4, 6, 12, 14), kann es das andere Mal die benachbarten Bläschen übertreffen (Fig. 7, 8, 9, 10).

2. Das zweite Moment, das bedingt, daß diese Anfänge schon bei schwacher Vergrößerung auffallen, ist ihre Form. Das normale Schilddrüsengewebe besitzt Bläschen, die in der weit überwiegenden Mehrzahl runde Form besitzen. Doch wie

auch Ebner in Köllikers Handbuch<sup>1)</sup> bemerkt, sind sie „keineswegs immer kugelig, sondern häufig länglich oder gleichen blind geschlossenen Schläuchen, zeigen nicht selten ein- oder mehrfache seitliche Ausbuchtungen und hängen öfter auch zu mehreren untereinander zusammen. Doch gibt es neben solchen verästelten Hohlräumen sicherlich in Mehrzahl rundliche Blasen, und es ist daher wohl nicht zulässig — wenn man nicht unzutreffende Vorstellungen erwecken will —, die Schilddrüse als tubulöse Drüse zu bezeichnen.“

Wenn wir nun die Bildungen, die wir als die Anfänge der Knoten ansehen, betrachten, so müssen wir zugestehen, daß ihre Form oft eine große Ähnlichkeit besitzt mit den schlauchförmigen Bläschen, die oft selten, oft aber häufig in der normalen Schilddrüse vorhanden sind. So beschrieben wir erst einzelstehende, gebogene und  $\sim$ förmig gewundene Schläuche mit und ohne seitliche Ausläufer, als weitere Stadien Bläschen, die gegenüber der Norm vergrößert sind, untereinander und mit den Schläuchen durch Zellbrücken zusammenhängen. Dabei entstehen alle möglichen Formvariationen, die sich oft, analog wie in den jüngsten Stadien, noch in Knötchen finden, die Stecknadelkopfgröße erreicht haben.

3. Ein dritter Punkt, der die Differenz gegenüber der Umgebung bedingt, ist die Form der Epithelzellen in diesen Bildungen.

Ebner gibt an,<sup>2)</sup> daß die Schilddrüsenzellen bei jugendlichen Individuen ausgesprochene Cylinderform besitzen, d. h. doppelt so hoch als breit sind; doch kommen auch bei älteren Individuen hohe Zellformen vor. Außerdem bemerkt er: „Die Epithelzellen der Follikel sind von ziemlich regelmäßig polygonaler Form, 9—13  $\mu$  groß, bald höher als breit, bald niedriger, mehr platt, letzteres nach E. Schmid namentlich im höheren Alter.“

Die Berner Schilddrüsen weichen von diesen Angaben ab. Nur in der Minderzahl derselben sind die Epithelzellen kubisch, etwa 6—8  $\mu$  hoch, mit einem runden, hellen, bläschenförmigen Kern, der die ganze Höhe der Zelle einnimmt. Weit aus in der

<sup>1)</sup> Bd. III, S. 317.

<sup>2)</sup> a. a. O. S. 318.



Mehrzahl sind sie äußerst niedrig und breit, etwa 3  $\mu$  hoch und bis 9  $\mu$  breit, mit ebenso großen Kernen, die meist dunkler tingiert sind als die ersterwähnten und eine feinere Struktur kaum erkennen lassen.

Von diesen, die normalen Schilddrüsenbläschen aufbauenden Epithelzellen weichen diejenigen der uns hier beschäftigenden Bildungen ab. Denn diese weisen andere Durchmesser auf. Sie sind in vielen Fällen hoch, von nahezu Cylinderform und können eine Höhe von 15  $\mu$  erreichen. Ihr Innenrand ist sehr scharf gezeichnet und meist geradlinig, so daß auch das Lumen der langgestreckten Schläuche ein scharfes und geradliniges ist. Ist jedoch, wie in einigen Fällen, der Innenrand kuppelförmig abgerundet, so ist der Rand des Lumens des Schlauches kein geradliniger mehr, sondern in regelmäßigen Abständen ausgezackt. Der Kern ist meist basal gelegen, jedoch oft auf verschiedenen Höhen, was aber auf die Form der Zelle keinen Einfluß hat, indem sie meist in der ganzen Länge des Schlauches gleich hoch bleibt. Über feinere Proto-plasmastrukturen kann ich keine Angaben machen, da ich nur in Formol fixierte Objekte zur Untersuchung benutzt habe. Doch dürfte registriert werden, daß oft der Zelleib von speziell hohen Zellen intensiver gefärbt war als derjenige der normalen Schilddrüsenbläschen, und zwar bei Hämatoxylin-Eosinfärbung mit einer violetten Nuance. Hie und da konnte man auch ein bräunliches, sehr feinkörniges Pigment erkennen.

Die Angaben Erdheims<sup>1)</sup> über den Fettgehalt der Schilddrüsenepithelien können wir vollständig bestätigen. Auch wir haben Fett regelmäßig (in Gefrierschnitten mit Scharlach-R-Färbung) gefunden, und zwar mit dem Alter an Zahl und Größe der Fetttropfen zunehmend.

Das Fett fand sich ebenfalls in den Adenomen. Wir haben allerdings kleinste Hitzigsche Bilder nicht daraufhin untersuchen können, sondern nur Adenome, die makroskopisch erkennbar waren, und fanden, wie Erdheim, daß hier, da es sich um jüngeres Gewebe als das umgebende Schilddrüsen-

<sup>1)</sup> Erdheim, I., Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. Zieglers Beitr., Bd. 33, 1903.

gewebe handelt, die Fetttropfen zwar zahlreich, aber kleiner waren. In den verschiedenen Adenomen war der Fettgehalt verschieden.

4. Ein viertes Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem umliegenden Schilddrüsengewebe bietet der Zellkern.

Wir konnten in den allermeisten Fällen zwei Kernarten unterscheiden, wie schon M. Zielinska an kindlichen Schilddrüsen. Bei Hunden hat sie sie vermißt.

Einerseits sind die Kerne fast kreisrund, meist mit einem Durchmesser von etwa 7  $\mu$ . Sie sehen bläschenförmig aus. Obgleich intensiver gefärbt als die Kerne des normalen Schilddrüsengewebes, wollen wir sie als „helle“ Kerne benennen, im Vergleich mit der gleich zu beschreibenden zweiten Kernart. Mit Ölimmersion ist ihre Struktur deutlich zu erkennen. Sie besitzen eine Membran. Im Innern befinden sich mehr oder weniger dicht, aber überall gleichmäßig angeordnet, Chromatinkörner, die zum Teil sehr grob aussehen und intensiv gefärbt sind. Meist sind ein oder zwei noch größere und sehr dunkelblau tingierte Körner, die als Kernkörperchen aufgefaßt werden dürften. Hingegen ist ein fädiges Gerüstwerk nur ganz undeutlich. Nur selten sind die Chromatinkörner ungleichmäßig verteilt, so daß sie einer Seite der Wand mehr anliegen als der andern. Jedoch auch dann sind sie von der Membran scharf getrennt, so daß nirgends deutliche Zeichen von Kernwanddegeneration vorhanden sind.

Die zweite Kernart — wir wollen sie „Schaltkerne“ nennen — unterscheidet sich von der ersteren durch ihre Form und ihre Färbung. Sie sind, von der Seite betrachtet, länglich, stäbchenförmig, auch keilförmig, von der Fläche betrachtet dreibis vier- oder noch mehrckig. Der Rand ist vielfach sehr feinzackig. Auch mit Immersion ist eine feinere Struktur nicht zu erkennen. Sie erscheinen homogen, überall gleichmäßig, intensiv dunkelblau gefärbt.

In den allermeisten Bildern sind die Kerne der ersten Form zahlreicher und die Schaltkerne in geringerer Anzahl. Letztere stehen senkrecht zum Lumen, zuweilen zwischen zwei runden Kernen von der ersten Form eingeschachtelt (Fig. 4B, Taf. XVII). In anderen, aber spärlicheren Bildern ist es umgekehrt (Fig. 5).

Da sind die helleren runden Kerne zu zwei oder drei insel­förmig zwischen den zahlreicheren dunklen, vielwinkligen, dicht­stehenden Kerne der zweiten Art.

Beide Kernarten sind also intensiver gefärbt als die Kerne der normalen Schilddrüsenbläschen. So heben sich denn diese in Proliferation begriffenen jugendlichen Stadien der Struma­knoten schon bei ganz schwacher Vergrößerung, selbst bei Lupenvergrößerung sehr deutlich von den übrigen Bläschen ab, ein diagnostisches Zeichen, auf das schon Hitzig großes Ge­wicht gelegt hat.

Auf Besprechung der feineren Kernstrukturen kann ich mich nicht einlassen, da ich gezwungen war, nur fixierte Ob­jekte zu studieren und Untersuchungen am frischen Objekt ent­sprechend der Fragestellung ausgeschlossen waren. Jedoch möchte ich bemerken, daß die obigen Kernunterschiede wohl nicht auf Kunstprodukten bei der Fixation beruhen können. Wäre dies der Fall, so sollten die durch die Fixierung hervor­gerufenen Kunstprodukte an allen Kernen gleichmäßig oder wenigstens nahezu gleichmäßig und ferner auch an denjenigen der normalen Schilddrüsenbläschen zu beobachten sein. Beides ist jedoch nicht der Fall. Die beiden Kernarten zeigen sehr scharfe Unterschiede, und in den normalen Schilddrüsenbläschen ist nur eine helle, bläschenförmige Kernform vertreten. Es handelt sich hier also um ein für die epitheliale Neubildung charakteristisches Zeichen gegenüber der normalen Schilddrüse. Schon letzteres bildet einen Grund, weshalb man diese zwei Kernarten nicht in Parallele stellen kann mit den zwei Zell­formen, die Langendorff<sup>1)</sup> an der normalen, nicht strumösen Schilddrüse unterschied: die Hauptzellen und die Colloidzellen. Außerdem ist das Charakteristische der letzteren der Zell­körper, der „durch seine mehr homogene, hyaline, glänzende Beschaffenheit und durch seine starke Färbbarkeit“ sich aus­zeichnet und der von allen Farbstoffen, die das Colloid färben, mitgefärbt wird, weshalb Langendorff diesen Zellinhalt als Colloid auffaßt. Andererseits können die Kerne dieser Colloid­zellen nach Langendorffs Aussage „ganz und gar aussehen

<sup>1)</sup> Langendorff, Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse. Arch. f. Anat. u. Phys. Physiologische Abteilung. Suppl., 1889.

wie die der Hauptzellen“. Dabei sind ihre Zellkörper nicht verschmälert. Sind letztere schmal, dann sind auch die Kerne zusammengequetscht, in die Länge gestreckt, oft sehr bedeutend deformiert, durch Hämatoxylin sehr dunkel gefärbt.

E. Schmid<sup>1)</sup> verfolgte bei Langendorff diese Befunde und kam zu folgenden Schlüssen: „Colloidzellen sind sezernierende Hauptzellen“ und: „Die Sekretion in der Schilddrüse geschieht durch Umwandlung der Hauptzellen in Colloidzellen und vermutlich durch Ausstossung des Inhalts der letzteren in das Follikellumen. Durch Lücken in der Epithelwand, die durch Schmelzungsprozesse hervorgebracht werden, tritt der colloide Inhalt der Follikel in die Lymphwege der Drüse über.“

Auch Hürthle<sup>2)</sup> teilt diese Ansicht, ergänzt sie dahin, daß die Ausstoßung des Colloids in das Follikellumen unter Abnahme des Zellvolumens stattfindet: der Querdurchmesser und die Zellhöhe nehmen ab.

Ich glaube, daß diese Angaben genügen, um den Unterschied von meinen Bildern zu präzisieren. Der Unterschied zwischen Haupt- und Colloidzellen liegt im morphologischen Verhalten des Zellkörpers, während die Kerne beider Zellarten mitunter gleich sein können, verschieden nur, wenn der Zelleib in höherem Maße Veränderungen eingegangen ist.

Der Unterschied der beiden Zellarten, die ich in den Anfängen der Struma nodosa finde, beruht aber auf dem morphologischen Verhalten der Kerne, während ich die homogene, glänzende, colloidähnliche Umwandlung des Zelleibes und die Verdrängung des Protoplasmas nicht gefunden habe (allerdings habe ich mich nur der Formfixierung bedient, während Langendorff und Hürthle verschiedene Methoden verwendeten).

Einen Parallelismus zwischen der Entwicklung beider Kernarten und dem Auftreten von Colloid konnte ich nicht feststellen. Ein solcher war auch a priori nicht sehr wahrscheinlich, da die normalen colloidhaltigen Schilddrüsenbläschen nur eine Kernart besitzen.

1) Schmid, E., Der Sekretionsvorgang in der Schilddrüse. Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 47, 1896.

2) Hürthle, Beiträge zur Kenntnis des Sekretionsvorganges in der Schilddrüse. Arch. f. d. gesamte Physiologie, Bd. 56, 1894.

Die Zellen mit den dunkeln Schaltkernen besitzen kleinere Durchmesser als die andern Epithelzellen. Auch der Kern ist deutlich kleiner. Beobachtungen über Kernwandhyperchromatose und Kernwandsprossungen fallen von selbst weg (Formolfixierung). Hingegen stimmen die Schaltkerne in mehreren Punkten überein mit der Beschreibung der Pyknose, die Schmaus und Albrecht gegeben haben.<sup>1)</sup> Der Kern ist verkleinert, gleichmäßig gefärbt, zeigt gar keine Struktur, ist völlig homogen, besitzt eine eckige, gelappte, gekerbte Form. Andererseits aber fehlt hier wiederum ein weiteres, bei Pyknose gleichzeitiges Charakteristikum, nämlich ein deutliches Zusammensintern der Zelle zu einer kompakten Masse, wobei der Zellkörper dicht, dunkel, homogen oder sehr dicht gekörnt erscheint. Letzteres Verhalten des Zelleibes konnte ich nicht konstatieren. Es liegt also wohl bei den Schaltkernen keine Pyknose vor.

Man könnte vermuten, daß die hellen, runden, großen Kerne jungen neugebildeten Zellen angehören, die schmalen dunkeln aber den alten ursprünglichen Zellen des Schilddrüsenbläschens, die nun von den jungen Zellen der Neubildung komprimiert und durch diesen Druck zum Schwund gebracht werden. Jedoch sprechen sofort jene Befunde dagegen, wo die dunklen schmalen Kerne in der überwiegenden Mehrzahl oder sogar fast ausschließlich vorhanden sind und dabei Zeichen eines jugendlichen Wachstums aufweisen. Dasselbst kann man kaum an eine Degeneration denken, sondern vielmehr an eine Vermehrung der Epithelzellen. Der erhöhte Chromatingehalt der Kerne wäre als ein Zeichen höherer Vitalität aufzufassen.

5. Als letztes Charakteristikum der jungen Stadien der Struma nodosa möchte ich noch die oft außerordentlich dichte Anordnung der Kerne anführen. Wenn man für gewöhnlich zwischen den Kernen eine Distanz beobachten kann, die einen halben bis einen ganzen, ja oft das Vielfache eines Kerndurchmessers beträgt, so ist hier die Distanz auf  $\frac{1}{4}$  Kerndurchmesser reduziert, und in sehr vielen Fällen scheinen die Kerne auch bei Ölimmersion sich zu berühren. Während die Kerne in der

<sup>1)</sup> Schmaus, H., und Albrecht, E., Pathologie der Zelle. Ergebnisse der Pathol. 3. Jahrgang, 1896.

Norm in den hohen Zellen basal gelegen sind und demnach eine oft gerade, oft gebogene, aber immer gleichmäßige Linie bilden, stehen sie bei dichter Anordnung nicht mehr alle in der gleichen Höhe innerhalb der Zelle, sondern in verschiedenen Höhen, wodurch eine Wellenlinie entsteht. Man kann nachweisen, daß diese wellenlinienförmige Kernanordnung nicht etwa durch den Druck peripherischer Kapillaren bedingt wird. Somit ist es nicht unwahrscheinlich, daß sie auf Kernvermehrung in einem gleichbleibenden Raum zurückzuführen ist.

In anderen Fällen ist die Epithelwand nicht mehr einschichtig, sondern mehrschichtig und bildet einen oft dicken Zellmantel. Dies beobachtet man gewöhnlich an gebogenen, fast kreisförmigen Schläuchen, und zwar an der Innen-, konkaven Wand, während die äußere Wand meist einschichtig bleibt. Ich habe bei Besprechung der Figg. 10 und 22 ausdrücklich begründet, daß es sich hier nicht um Täuschungen handelt, etwa Schräg- oder Tangentialschnitte der Wand, bei welchen ja ein einschichtiges Epithel sehr leicht mehrschichtig erscheinen kann.

Auch dieser Befund spricht für die Auffassung dieser Bilder, als durch Vermehrung der Zellen bedingt. Über Mitosen kann ich aber nicht berichten.

Nachdem wir nun die verschiedenen Charakteristika einzeln besprochen haben, dank derer die allerersten Stadien der Strumaknötchen sich vom normalen Schilddrüsengewebe unterscheiden, will ich kurz die Entwicklung der Knoten, wie sie sich aus unseren Bildern, in Übereinstimmung mit Hitzig, ergibt, skizzieren.

Es tritt mitten in einem Läppchen oder an dessen Rande, zwischen den normalen Schilddrüsenbläschen und von diesen nicht etwa durch vermehrtes Stroma abgetrennt, sondern wie normal gelagert ein schlauchartiges Gebilde auf, das anfangs noch gar keine Spur von Druck auf die Nachbarschaft ausübt, so daß letztere keine Zeichen von Verdrängung darbietet.

Wie aus vorigem sich ergibt, sind die Zellen hoch, die Kerne dunkler und dichter angeordnet als in der Umgebung und fehlt ein intensiv gefärbtes Colloid. Erst ist der Schlauch anggestreckt (Fig. 1, Taf. XVII), dann kann er, wohl wegen

des zunehmenden Wachstums auf einem gleichbleibenden verfügbaren Raum, sich winden (Fig. 2). Er besitzt Anschwellungen des Lumens an seinen Enden und treibt seitliche Ausläufer, die teils solide sind, teils ein Lumen besitzen. In weiteren Stadien finden sich zwei, dann mehrere Schläuche da (Fig. 4, 7, Taf. XV) und zwischen ihnen runde, bläschenförmige Gebilde vom gleichen zelligen Aufbau, von denen man auf den Serienschnitten nachweisen kann, daß es sich teils um quergetroffene Schläuche, teils wirklich um kugelige, abgeschnürte oder noch in solidem Zusammenhange mit den Hauptschläuchen stehende Bläschen handelt. Noch immer ist eine eigene bindegewebige, kapselartige Begrenzung nicht ausgebildet. Die Form ist noch unregelmäßig und abhängig vom Verhalten der umliegenden Bläschen (Fig. 3, 4) oder sie ist eine ovale geworden (Fig. 6, 7, 8), jedoch nur von einer Stromamenge abgegrenzt, die einem gewöhnlichen intralobulären Septum entspricht. Einesteils können nun die Hauptschläuche dieser kleinsten Knötchen ganz geradlinig verlaufen und sich höchstens an den Enden verzweigen (Fig. 6). Das übrige Knötchen wird gebildet von kleinsten Bläschen, die zum Teil noch im Zusammenhang mit dem Hauptschlauche stehen. Dies ist gewöhnlich der Fall, wenn das Knötchen noch sehr klein ist und nur einen oder sehr wenige Hauptschläuche enthält.

Andernteils aber können die Schläuche gewunden sein (Fig. 4), Kreisform annehmen (Fig. 8, 9), dieselbe auf den verschiedenen Schnitten der Serie vielfach variieren, durch mannigfaltige Brücken zusammenhängen (Fig. 8) und so ein oft ganz kompliziertes Kanalsystem bilden, so daß man auf den einzelnen Schnitten annehmen möchte, es seien mehrere Schläuche vorhanden, die aber meist nur Bruchteile eines einheitlichen Ganzen darstellen. Auf diesem Zustand des Kanalsystems kann nun ein Knötchen oft lange verharren. Denn oft findet man Knötchen, die die Größe eines Schilddrüsenläppchens schon längst erreicht oder überschritten haben, eine bindegewebige Kapsel besitzen und die Umgebung verdrängen und die immer noch diesen verhältnismäßig jungen Aufbau aufweisen (Fig. 9, 10, 13, 14). Andererseits aber kann

wiederum dieses Stadium nur sehr kurz dauern, denn wir finden oft ganz kleine Knötchen, die kleiner sind als ein Läppchen und die schon mit einem Bilde übereinstimmen, das einem weiteren Stadium in der Entwicklungskette entspricht: von den Schläuchen schnüren sich die Bläschen ab (Fig. 11). Wir konnten vielfach konstatieren, daß die äußere Form und Größe gar nicht parallel geht mit dem innern Aufbau, daß also ersteres allein oder letzteres allein kein absolutes Kriterium bildet zur Beurteilung des Alters eines Knötchens. Dazu muß man eben beide Faktoren berücksichtigen.

Wie geht nun die Abschnürung der Bläschen vor sich? Wir unterscheiden dabei zwei Modi.

1. Die Epithelwand der Schläuche (Fig. 4B, 13B) bildet zuerst eine lokale Sprossung nach außen, bestehend aus etwa 5 oder 6, oft mehr Zellen mit beiden Kernarten. Diese Zellen sind sehr dichtgestellt und meist läßt sich kein Lumen innerhalb derselben konstatieren. Hie und da aber erstreckt sich doch eine zipfelförmige Ausbuchtung des Hauptlumens in eine solche Zellknospe hinein. Diese Knospe kann rein lokal sein und dann rundliche, halbkugelige oder keilförmige Form besitzen, oder sie ist nicht streng lokalisiert, sondern als fast generalisierte, flache, meist nur an der konkaven Innenwand der Schläuche lokalisierte Verbreiterung (Fig. 10, 22). Dann nimmt die Größe der Sprossung wie auch die Zahl ihrer Zellen zu, und schließlich erkennt man ein deutliches Lumen, welches vermittelt einer schmalen Pforte mit dem Hauptlumen kommuniziert (Fig. 4B). Das Lumen wird vom innern Zellrand scharf konturiert, wie dasjenige des Hauptschlauches. Die Wand wird einschichtig, vom gleichen Habitus wie der Hauptschlauch. Auf einem weiteren Stadium ist die Pforte, die das Lumen des Hauptschlauches mit dem neuen Bläschen verbindet, nicht mehr da; aber das Bläschen steht insofern noch mit dem Hauptschlauch in Verbindung, als eine teils längere, teils kürzere, solide, schmale Epithelzellbrücke beide verbindet. Oder es besteht keine Zellbrücke, sondern die Bläschen- und Schlauchwand grenzen dicht aneinander, ohne daß Bindegewebe beide trennte, so daß auch hier eine innige epitheliale Verbindung besteht (Fig. 17C, b). Schließlich



vermehrt sich das Bindegewebe und trennt beide Gebilde, so daß nun das Bläschen selbständig erscheint. Oft besitzt dieses eine längliche Gestalt und steht radiär zum Schlauch gestellt; dies besonders, wenn der Schlauch an der Peripherie des Knötchens verläuft.

Bei diesem Modus stehen also die Bläschen senkrecht zum Schlauch und findet die Abschnürung in einer Ebene statt, die parallel zur Achse des Schlauches steht.

Dieser Vorgang wird nicht nur an Schläuchen beobachtet, sondern er kann auch von einer das ganze Knötchen umgebenden doppelwandigen Kapsel ausgehen (Fig. 17), oder wie in Fig. 16, von einem ziemlich großen, colloidhaltigen, sechseckigen Bläschen.

2. Der zweite Modus geht so vor sich, daß in einem langen Schlauch in regelmäßigen Intervallen Quersepta auftreten (Fig. 15, 16), die aus einer doppelten Epithelzellige bestehen. Dasselbst findet sich an der Schlauchwand noch keine Einschnürung, und der Schlauch wird also in Vierecke eingeteilt, die aber jeweilen schon ein rundes Lumen besitzen. Allmählich bilden sich an der Stelle der Quersepten Einschnürungen aus, die von außen beginnen, so daß die eigentliche Schlauchform verloren geht, wobei aber die Bläschen immer noch in epithelialer Verbindung bleiben, so daß eine rosenkranzähnliche Aneinanderreihung derselben sich entwickelt (Fig. 15). Sie besitzen jetzt eine runde Form mit rundem Lumen. Dann dringt das Bindegewebe in die soliden verbindenden Zellbrücken und trennt die Bläschen voneinander (Fig. 11, 15). So kann man in einem Knötchen oft neben schon getrennten Bläschen ein kompliziertes Maschenwerk solcher noch zusammenhängender Bläschen vor sich haben.

Bei diesem zweiten Modus der Bläschenabschnürung liegen also die Bläschen hintereinander in der Längsachse des Schlauches und die Abschnürungsebene steht senkrecht zu derselben.

Daß dieser Modus wirklich auf diese Weise vor sich geht, erhellt daraus, daß in einigen Knötchen oft neben solchen rosenkranzartig angeordneten Bläschen noch die typischen Schläuche vorhanden sind, an denen dieser Prozeß noch nicht stattgefunden hat (Fig. 16).

Schließlich sei bemerkt, daß in einem und demselben Knötchen beide Abschnürungsmodi stattfinden können (Fig. 17).

Bilder, die als Beweis verwertet werden könnten für den von Wölfler bei der Bläschenbildung angenommenen Vorgang, wonach nämlich eine Verflüssigung zentral gelegener Zellen in soliden Zellhaufen infolge Rückbildung der ernährenden Kapillaren — solche Bilder habe ich nirgends gefunden, und ich glaube, daß die beiden Modi, die ich eben beschrieben habe, wohl die einzigen sind, auf die schließlich die verschiedenen Modifikationen zurückgeführt werden können.

Während des Abschnürungsprozesses der Bläschen findet sich für gewöhnlich noch kein Colloid in ihnen. Die Zellen beginnen also ihre Funktion erst, wenn sie in einer bestimmten Anordnung stehen. Jedoch konnten wir auch Schläuche beobachten, die schon Colloid enthielten. Dieses Colloid in den jungen Bläschen sieht anders aus, wie dasjenige des umgebenden Schilddrüsengewebes. Während letzteres meist dunkelblau gefärbt und retrahiert ist oder eine konzentrische Schichtung zeigt, ist dieses junge sehr hell, für gewöhnlich bei Hämalaun-Eosinfärbung rosa und nur hie und da im Zentrum hellblau gefärbt und sieht glänzend aus. In einigen Bläschen ist es ungleich verteilt, gegen die eine Epithelwand etwas reichlicher, was aus der Färbung hervorgeht, die gegen die Mitte immer heller wird, während die andere Hälfte des Bläschens leer sein kann. Hier hat also das Colloid das Aussehen einer flüssigen Masse.

Vom Stadium an, wo die Bläschenabschnürung begonnen hat, zeigen die Knötchen eine große Verschiedenheit des Aufbaues. Die neu abgeschnürten Bläschen besitzen äußerst variable Form. Sie sind rund oder rundlich oval; oder, wenn sie dicht stehen, sind ihre Wände, wohl durch gegenseitige Kompression, abgeplattet. Sie können kleiner sein als diejenigen des umgebenden normalen Schilddrüsengewebes; aber sie können auch wachsen und Durchmesser von 100 und mehr  $\mu$  erreichen. Dabei ragen öfters Wandüberreste in das Lumen hinein, woraus man auf ein Konfluieren mehrerer Bläschen schließen kann. In solchen Fällen ist meist auch schon reichlicher homogener, aber noch hell gefärbter Inhalt vorhanden. Neben den Bläschen

finden sich noch sehr viele Schläuche, teils mit breitem, teils mit spaltförmigem Lumen.

In einem Falle (Fig. 21, Taf. XX) fand sich auch ein gewundener, etwa 300  $\mu$  langer, bloß 20  $\mu$  breiter Schlauch mit büschelförmig verzweigten Enden. In andern Fällen sind die Schläuche weniger kompliziert, sehr oft sind sie geradlinig und ohne Regel zwischen den Bläschen verteilt. In andern Fällen aber ist eine radiäre Anordnung der Schläuche und länglichen Bläschen deutlich entwickelt. Eine spezielle Anordnung fand sich auch in einem Fall (Fig. 14), in dem nur an einem Pol des Knötchens sich gewundene Schläuche befanden, während am andern Pol nur Bläschen. Entweder waren am letzteren Pol früher auch Schläuche vorhanden, die sich schon zu Bläschen abgeschnürt haben, oder die Schläuche sind bloß an einem Pol lokalisiert und treiben von da aus seitliche Bläschen, die nach der Abschnürung durch nachfolgende jüngere Bläschen gegen das Knötcheninnere abgeschoben werden. Es wäre also da ein exzentrisches Wachstum.

Die Kerne der Schläuche und Bläschen besitzen die gleichen morphologischen Merkmale, wie in den jungen Stadien. In einzelnen Fällen läßt sich auch der Nachweis erbringen, daß die Bläschen von den Schläuchen abstammen; in andern jedoch nicht mehr. In einigen Knötchen sind auch Verbindungen zwischen länglichen, geschlängelten und verzweigten Schläuchen und verschieden großen und verschieden geformten, Colloid enthaltenden Bläschen, während die Schläuche leer sind (Fig. 18). Letztere gehen unter scharf ausgesprochenem Winkel von den Bläschen ab. In betreff der Frage, welches das Primäre sei, das colloidhaltige Bläschen oder der leere Schlauch, neigen wir dazu, ersteres anzunehmen, wie aus den bei der Beschreibung dieses Bildes angestellten Erörterungen hervorgehen dürfte.

Außerdem finden sich oft runde Bläschen mit ganz dunklem Colloid vom gleichen Habitus wie die Bläschen des normalen Schilddrüsengewebes, und auch hier ist die Frage, wie dieselben sich in ein Knötchen hinein verirrt haben, oder ob es wirklich neugebildete, aber schon ein altes Aussehen besitzende Bläschen sind, kaum zu entscheiden.

Als weitere Stadien, die ich jedoch nicht mehr abgebildet habe, da sie im allgemeinen bekannt sein dürften, betrachte ich die Knötchen, in denen die Bläschen nun fast durchweg rund sind und nur ganz selten untereinander Kommunikationen eingehen. Die Schläuche verschwinden, die unregelmäßigen Formen sind nicht mehr vorhanden. Erst stehen die Bläschen äußerst dicht gedrängt, das Stroma ist noch sehr gering (Fig. 20, 21), teils kernreich, teils kernarm, und führt oft zahlreiche Kapillaren, die die Bläschen umspinnen. Dann beginnt das Stroma fibrillär zu werden und die Bläschen rücken auseinander. Im Innern des Knötchens treten kleine Gefäße auf, die das Aussehen der Übergangsgefäße besitzen, nämlich aus einem Endothel und einer peripherischen Bindegewebsschicht bestehen. Häufig werden diese Gefäße sowie die nächstgrößeren, die sich allmählich ausbilden, umgeben von einer Hülle, die ganz homogen und glänzend aussieht, mit Eosin hellrosa gefärbt wird und kernlos ist. Dann vermehrt sich das Stroma immer mehr vom Zentrum aus. In der Peripherie stehen die Bläschen noch sehr dicht angeordnet, während sie im Zentrum auseinandergedrängt werden durch ein Stroma, das helle Bindegewebskerne in mäßiger Menge und eine homogene Zwischensubstanz enthält, welche mit Eosin hellrosa, mit van Gieson gelblich mit einem Stich ins Rötliche diffus gefärbt wird. Fibrillen sind daselbst nicht deutlich zu sehen. Von einem solchen Zentrum aus erstrecken sich sehr oft radiäre Septen in die Peripherie.

Elastische Fasern finden sich nie innerhalb der Knötchen, außer in der Wand der größeren Gefäße und in seltenen Fällen dicht unter der Kapsel.

Über die Kapselbildung habe ich der bisherigen Anschauungsweise nichts Neues beizufügen.

Es sei hier angeführt, daß ich die von Horne und M. B. Schmidt beschriebenen Arterienknospen auch verfolgt habe. Horne<sup>1)</sup> fand sie in 18 Thyreoideen, die von Menschen im Alter von 6 Monaten bis 68 Jahren stammten. Von diesen waren 7 diffuse Strumen und 11 wiesen Adenome von ver-

<sup>1)</sup> Horne, The blood vessel of the thyroid in goitre. Lancet 1892.

schiedener Größe auf. Ferner fand er sie in Thyreoideen von drei Neugeborenen und von vier Foeten, während bei einem Foetus Knospen zweifelhaft waren und bei zweien gar keine gefunden werden konnten. In den oben erwähnten 11 Thyreoideen mit Adenomen fand Horne diese Knospen bloß in den Arterien des normalen Gewebes, wenigstens sagt er nichts über das Verhalten der Arterien innerhalb der Adenomknoten. Auch betont er, daß er stets in seinen Schnitten neben den Knoten normales Schilddrüsengewebe hatte, und auf dieses letztere beziehen sich seine Angaben. Über einen eventuellen Zusammenhang zwischen diesen Knospen und dem strumösen Prozeß spricht sich Horne nicht aus.

M. B. Schmidt<sup>1)</sup> fand diese Arterienknospen regelmäßig in einer großen Anzahl Thyreoideen, so daß er sie als unabhängig vom Vorhandensein strumöser Zustände betrachtet.

Auch ich habe sie in den allermeisten Schilddrüsen gefunden, oft in massenhafter Zahl, oft in etwas geringerer, und zwar ebenfalls wie Horne und M. B. Schmidt in den Arterien kleinen Kalibers, an deren Eintrittsstelle in die Lobuli und an Teilungsstellen.

Im Gegensatz zum normalen Schilddrüsengewebe finden sich innerhalb der kleinen Adenomknötchen, die wir beobachtet haben, auffallend selten Arterienknospen. In den kleinen Knötchen, die nur von Kapillaren vascularisiert werden, sind sie natürlich nicht vorhanden, sondern erst in denjenigen, die Gefäße enthalten, welche man an ihrer Muscularis als Arterien erkennen kann. Aber auch nur in sehr geringer Anzahl. Diese Knötchen hatten gewöhnlich schon Durchmesser von  $1\frac{1}{2}$ —4 mm. Hier sieht man sie, wie im normalen Schilddrüsengewebe, der Gefäßwand breit aufsitzend, so daß sie sich an der Spitze berühren und Querschnitte oft von ihnen obturiert sind. Sie haben meist Kugel- und Halbkugelform; die Kerne sind mäßig groß, oval, ziemlich hell und sind eingelagert in eine mäßig helle, fast homogen aussehende Masse. Zellgrenzen sind nicht deutlich. An der Oberfläche erkennt man ein abgeplattetes Endothel; letzteres jedoch nicht immer.

<sup>1)</sup> Schmidt, M. B., Über Zellknospen in den Arterien der Schilddrüse. Dieses Archiv, Bd. 137.

Ich habe nach dem Vorgang von Getzowa auch die Färbung der elastischen Fasern angewendet, um zu entscheiden, ob sie rein endothelial sind oder auch aus der Media abgeleitet werden müssen. Während die elastischen Elemente der Gefäße des umgebenden normalen Schilddrüsengewebes überall deutlich gefärbt waren, zeigten sie in den Adenomknötchen ein anderes Verhalten. Hier sind sie in Form feinsten, geschlängelter, vielfach unterbrochener Fäserchen, und ich habe nirgends mit Sicherheit eine deutliche *Elastica interna* gesehen, die die Knospe überall von der Media abgegrenzt hätte, wie im Schilddrüsengewebe.

Die Tatsache, daß ich diese Knospen nur in so auffallend wenig Adenomen finden konnte, möchte ich mit der M. B. Schmidtschen Auffassung ihrer Entstehung in Zusammenhang bringen, wonach diese Knospen der Ausdruck sind einer Anpassung bei der Reduktion eines breiteren Strombettes zu einem kleineren, wie es bei der Entwicklung der Schilddrüse geschieht, während bei derjenigen des Adenoms das Gegenteil der Fall ist, nämlich hier erweitert sich das Strombett immer mehr. Da fällt natürlich eine Ursache für eine kompensatorische Knospenentwicklung im allgemeinen weg.

Andererseits aber könnte man daran denken, daß die Knospen schon vor der Adenomentwicklung im Schilddrüsengewebe vorhanden waren, und indem das umgebende normale Schilddrüsengewebe sich metaplastisch in ein Adenom umwandelt, mit in den Bereich der Neubildung einbezogen wurden.

Schließlich haben wir auch, wie Hitzig, Knötchen beobachtet, die nicht nur aus einer Anlage herauswachsen, sondern wo sicher zwei oder mehrere benachbarte Knötchen zusammenstoßen und verschmelzen, indem die epithelialen Elemente die trennenden Stromasepten durchbrechen und nun als ein einheitliches Knötchen imponieren, oder in anderen Fällen kann man immer noch die einzelnen Primärknötchen als solche erkennen.

Auch in solchen vorgeschritteneren Knötchen konnte das weitere Wachstum von innen heraus beobachtet werden (Fig. 22, Taf. XXI). Dies geht gleich wie das beschriebene jugendliche Wachstum vor sich.

Auf solche vorgeschrittenere Stadien will ich aber hier nicht weiter eingehen. —

Ich habe bisher einen Punkt absichtlich vollständig beiseite gelassen und möchte ihn erst jetzt durch Bilder erläutern, nämlich: Welche Elemente bilden den Ausgangspunkt für die beschriebenen allerersten Anfänge?

Aus der historischen Einleitung mag hervorgehen, daß darüber die Akten noch lange nicht geschlossen sind.

Hitzig zog aus dem Mangel an Verdrängungserscheinungen in der Umgebung der kleinsten Bildungen, die die Größe eines Sekundärläppchens noch nicht erreicht haben, den Schluß, „daß das normale Gewebe sich in dieses differente umgewandelt habe. Diese Umwandlung ist eine fortschreitende und erstreckt sich in der gleichen Weise zuletzt über ein ganzes Sekundärläppchen hin; indem die Zellen einen andern Charakter annehmen, wuchern, verändern sie damit auch die gewöhnliche Form der Schläuche und Blasen, die andere Krümmungen und Windungen bekommen, sich erweitern und zum Teil variköse Verdickungen des Epithels und Hohlraumbildung in demselben zeigen.“

Das Bild aber, das die gewichtigste Stütze für diese Auffassung gewesen wäre, nämlich ein solches, auf dem der Zusammenhang der gewucherten Schläuche mit einem normalen Hohlraum deutlich zu sehen wäre, hat Hitzig nicht gefunden, oder wenigstens nicht ein einwandsfreies. Er hielt seine Befunde deshalb für nicht absolut beweisend, weil er sie nur an älteren Bildungen erheben konnte, die schon die Größe mehrerer Sekundär- oder sogar ganzer Primärläppchen erreicht hatten.

Andererseits ist die Möglichkeit, sie an besonders jungen Stadien zu finden, wiederum eine unsichere, denn je kleiner die differente Bildung, desto schwieriger ist die Entscheidung, ob sie wirklich ein Vorstadium eines Knötchens darstellt. Wir sahen öfters mitten im normalen Schilddrüsengewebe ein einzelnes Bläschen, das auf der einen Seite der Wand höhere Epithelien mit dunkleren, dichter angeordneten Kernen aufweist. Dies könnte ein Stadium darstellen, das noch vor denjenigen einzureihen wäre, die Hitzig als die ersten betrachtete.

Aber andererseits darf nicht geleugnet werden, daß ein solches Bläschen sich nicht zu einem Hitzigschen Bilde und weiter zu einem Strumaknoten umzuwandeln braucht. Denn solche Bläschen habe ich z. B. reichlich auch in Basedow-Strumen gesehen, wo mit der Hyper- oder Dysfunktion eine reichliche Bläschenneubildung einhergeht. Und aus ihnen entwickeln sich sicher nicht Knötchen.

Deshalb sollte man erst dasjenige jüngste Stadium aufgreifen können, von dem wir nach Analogie mit der beschriebenen Entwicklungskette mit einiger Wahrscheinlichkeit aussagen dürfen, daß sich ein Knötchen daraus ausbilden werde und an einem solchen den Übergang des normalen Schilddrüsen- in das jüngere Adenomgewebe nachweisen.

Nach dieser Hinsicht hoffe ich Hitzig ergänzen zu können.

Fig. 23, Taf. XXI. Es liegt ein ovales,  $\frac{1}{3} : \frac{1}{2}$  mm großes Knötchen vor, das ein Sekundärläppchen einnimmt, von einem etwas dickeren Stromabalken umgeben, der schon den Eindruck einer Kapsel erweckt und auf die Umgebung eine gewisse Verdrängung ausübt. Am linken unteren Winkel befindet sich das Bläschen a, welches unterhalb der Kapsel liegt und demnach dem Knötchen zuzuzählen ist. Es unterscheidet sich von den andern Bläschen des Adenoms erstens durch seine Größe, denn es besitzt Durchmesser von  $155:90 \mu$ , und durch seine breitovale Form, während die übrigen Bläschen schlauchförmig, schmal sind und vielfach zusammenhängen. Das Epithel des betreffenden Bläschens ist an der peripherischen Seite (a') niedrig und besitzt runde, hell tingierte Kerne von  $4,5$ , höchstens  $6 \mu$  Durchmesser, die oft um  $2-3$  Kerndurchmesser voneinander getrennt sind. Auf derjenigen Seite des Bläschens, die nach dem Knötchen hinsieht (a''), besitzen die Epithelien in einem Bereich von etwa  $70 \mu$  das gleiche Aussehen, wie in den übrigen Bläschen des Knötchens. Ihre Kerne sind sehr dicht angeordnet, sind viel größer und intensiver gefärbt. Dasselbst ist das Epithel auch nicht in einer gleichmäßigen Linie angeordnet, sondern bildet unregelmäßige, buckelförmige Vorragungen, wo es zwar immer einschichtig bleibt, wo aber die Kerne sich berühren. Von dieser Stelle geht ein solider Epithelzellstrang (b) ab und vereinigt sich mit einem länglichen, schmalen, radiär gestellten leeren Bläschen (c). Auf dem vorhergehenden Schnitt fehlt diese solide Verbindung mit den benachbarten Bläschen, während auch da die lokale Zunahme an Zahl, Größe und Intensität der Färbung der Epithelkerne deutlich vorhanden ist; auf dem nächstfolgenden Schnitt hingegen ist das besprochene Bläschen nur noch tangential getroffen.

Wir haben es hier also mit einem Bläschen zu tun, das auf der nach dem interlobulären Septum gelegenen Seite a' Epithelien besitzt, die den



gleichen Habitus haben, wie die des umliegenden normalen Schilddrüsengewebes, und die allmählich übergehen in solche mit dem gleichen Habitus wie die Bläschen des Knötchens. Man kann für die Entstehung dieses Bildes zwei Möglichkeiten aufstellen. Entweder es handelt sich um ein normales Schilddrüsenbläschen, dessen Epithelzellen sich durch Metaplasie in Adenomzellen umzuwandeln beginnen, oder das Bläschen war von Anfang an ein Adenombläschen und hat nur auf der peripherischen Seite der Wand eine Rückbildung der Zellen erleiden müssen infolge Druckes des neuen Colloids, so daß es jetzt wiederum das Aussehen des normalen, älteren Schilddrüsengewebes erhalten hat. Im Bläschen ist tatsächlich helles, homogenes, mit Eosin rosa, mit van Gieson gelblich gefärbtes Colloid vorhanden. Es ist unregelmäßig im Bläschen verteilt, denn auf der peripherischen Seite a' reicht es nicht bis an das Epithel, während auf der Knötchenseite es das Epithel a'' berührt. Dasselbst ist es auch am dunkelsten gefärbt. Diese ungleichmäßige Verteilung ist vielleicht bloß eine physikalische Erscheinung und würde darauf beruhen, daß bei der Erhärtung das Colloid, entsprechend seinem spezifischen Gewicht, an einer bestimmten Stelle des Bläschens fixiert worden wäre. Jedoch ist dies nicht sicher zu entscheiden, weil in der gleichen Struma nur sehr wenige Bläschen sich vorfinden, in denen das Colloid sich ähnlich verhält; mit einigen Ausnahmen ist es gleichmäßig in den Bläschen verteilt, was also obige Annahme eher unwahrscheinlich macht. Also die Möglichkeit zugestehend, daß es sich bloß um eine physikalische Erscheinung handelt, ist es andererseits doch auffallend, daß das Colloid da am reichlichsten sich befindet, wo die Zellen am höchsten sind, und da, wo sie am niedrigsten sind, sich kein Colloid befindet. Sollte die Epithelverschiedenheit auf eine Druckwirkung von seiten des Colloids beruhen, so sollte die Verteilung des letzteren im Bläschen sich umgekehrt verhalten. Außerdem gibt es genügend Bläschen, die das gleiche, dem Aussehen nach wohl dünnflüssige Colloid in solchen Mengen besitzen, daß es bis dicht an das Epithel reicht, und doch ist daselbst die Höhe des Epithels nicht reduziert. Wenn also da keine Druckwirkung stattfindet, warum soll man eine solche in Bläschen annehmen, die nicht einmal vollständig mit Colloid gefüllt sind!

Ich neige also zur ersteren Annahme, daß hier eine Metaplasie der Schilddrüsenzellen zu Adenomzellen vorliegt. Für diese Annahme spricht auch die solide epitheliale Verbindung des Teiles mit dem hohen, dichtstehenden Epithel mit einem benachbarten Bläschen. Das große peripherische Bläschen durch sekundäre Erweiterung des soliden Stranges zu erklären, hätte etwas Gezwungenes an sich.

Den einzigen Einwand, den man noch gegen die Annahme einer Metaplasie erheben könnte, ist der, daß in diesem Knötchen nur ein einziges Bläschen diese Erscheinung zeigt, während die Annahme doch dahin geht, daß sämtliche vorher daselbst befindlichen normalen Schilddrüsenbläschen sich zu Adenombläschen umwandeln. Dieses eine hier zu

sehende Bläschen wäre also das letzte, das in Umwandlung begriffen ist, während bei den übrigen letztere schon beendet ist.

Die nächste Fig. 24, Taf. XXII soll in dieser Richtung eine Ergänzung bilden.

Am Rande eines Läppchens ist ein rundlicher Bezirk von etwa  $290:380\ \mu$  Durchmesser, der nicht durch eine Kapsel vom umgebenden normalen Drüsengewebe abgetrennt ist und auch auf letzteres noch keine Druckwirkung ausgeübt hat. Er besteht aus großen, länglichen, zum Teil schlauchförmigen, und aus kleineren, rundlichen, oft untereinander kommunizierenden Bläschen. Die Epithelzellen der letzteren haben das Aussehen der Adenombläschen, während diejenigen der größeren Bläschen verschiedenes Verhalten aufweisen. Am unteren Ende des runden Bereiches findet sich z. B. das schlauchförmige Bläschen a, welches zum größten Teil nach rechts hin Epithelzellen mit abgeplatteten und breiten Kernen besitzt, die oft um mehrere Kerndurchmesser auseinanderstehen. Nach links erweitert es sich, wird rundlich (a') und geht noch weiter nach links wiederum in einen schlauchförmigen Hohlraum a'' über. Beide letzteren Teile des Schlauches besitzen Epithelzellen mit dichter stehenden, auffallend dunkler tingierten, größeren, runden Kernen von etwa  $6\ \mu$  Durchmesser. Zwar auch die äußere Wand von a'' zeigt noch das gleiche Verhalten der Zellen wie a, also niedrige, weit auseinanderstehende, helle Kerne.

Auch an den andern größeren Bläschen b, c, d, e findet sich ein ähnliches Verhalten, daß auf der einen, meist gegen das Knötcheninnere gerichteten Wand eine dichte Anordnung der dunklen Kerne besteht, so daß sie sich fast berühren, während der andere nach außen gerichtete Wandteil viel lockerer gestellte Kerne erkennen läßt. Letztere sind in einigen Bläschen gleich groß, wie die ersteren, in anderen sind sie kleiner, etwa  $3-4,5\ \mu$  im Durchmesser, jedoch in allen Fällen heller tingiert.

Hier liegen also mehrere Bläschen vor, über die dieselben Betrachtungen gemacht werden können, wie bei der letzten Figur. Auch hier liegt es nahe, anzunehmen, daß die Wandteile mit den locker stehenden, hellen, niedrigen Kernen die älteren sind, die allmählich durch Umwandlung der Epithelien übergehen in diejenigen mit dicht stehenden, dunklen Kernen und daselbst den gleichen Habitus besitzen, wie in Adenomen. Hier ist aber eine ganze Anzahl solcher Bläschen vorhanden, was wiederum gegen eine bloße Druckwirkung des Colloids auf die Epithelien spricht. Andererseits kann man die Mehrzahl an Bläschen mit Epithelübergängen benutzen als Stütze für die Ansicht, daß die Knötchen nicht bloß von einem Bläschen oder Zellstrang oder präformierten Gebilde aus sich entwickeln, sondern daß alle im Bereich des späteren Knötchens liegenden Bläschen sich zu Adenombläschen umwandeln.

Diese beiden Bilder (Fig. 23 und 24) sind nicht die einzigen dieser Art, sondern ich habe noch weitere sehr ähnliche kleine Knötchen, die kaum die Größe eines Sekundärläppchens erreicht haben und an deren

Peripherie ein oder mehrere Bläschen sich befinden, deren Kerne wie in den eben beschriebenen Figuren variieren.

In der folgenden Fig. 25 ist ein Knötchen dargestellt, das auch Stützpunkte für die Annahme einer Metaplasie bietet. Jedoch findet vielleicht hier letztere anders statt als bei den eben beschriebenen und wie Hitzig es angenommen hat.

Es handelt sich um ein Knötchen, das auf einer Serie von 22 Schnitten verfolgt werden kann, eine unregelmäßige Form und einen Durchmesser von 480  $\mu$  besitzt. Auf den letzten Schnitten der Serie ist die Form rund, schärfer begrenzt und auf einen Durchmesser von 240  $\mu$  reduziert. Verdrängungserscheinungen in der Umgebung sind nirgends zu sehen.

Auf dem 17. Schnitt, der der Fig. 25 untergelegt ist, grenzt die untere Seite an einen Stromabalken und ist daher scharf begrenzt. An der oberen Seite hingegen kann man keine scharfe Grenze bestimmen.

Das Knötchen besteht aus kleinen runden, homogenes Colloid beherbergenden Bläschen, deren Zellen kubisch sind und Kerne besitzen, die intensiv gefärbt sind, runde Form haben (etwa 6  $\mu$  Durchmesser) und mit Immersion eine Membran, ziemlich grobe Chromatinkörner mit einigen Nucleolen, aber kein deutliches Gerüstwerk erkennen lassen. Von der Seite betrachtet stehen diese Kerne dicht und sind nur durch etwa  $\frac{1}{3}$  Kerndurchmesser voneinander getrennt.

Die in der oberen Hälfte des Knötchens befindlichen Bläschen sind länglich, bis 230  $\mu$  lang, 80  $\mu$  breit und sind radiär senkrecht zur Oberfläche gestellt. Auffallend ist, daß die Kerne des zentralen Teiles *a* der Bläschen den gleichen Habitus besitzen wie diejenigen des übrigen Adenomknötchens, während diejenigen der peripherischen Hälfte *a'* zwar von gleichen Dimensionen sind, aber sehr hell tingiert und locker angeordnet, oft sogar ziemlich weit auseinander stehend. Letztere besitzen sonach das gleiche Aussehen wie die Bläschen des benachbarten Schilddrüsengewebes. Auf dem vorhergehenden Schnitt ist das Bild verändert, indem an Stelle des einen länglichen Bläschens nun zwei, allerdings durch eine breite, solide Epithelzellbrücke vereinigte Bläschen bestehen, von denen das peripherische ganz den Habitus derjenigen des umgebenden Schilddrüsengewebes, und das zentrale den Habitus der übrigen Adenombläschen besitzt. Diese beiden Bläschen stehen also auf dem folgenden Schnitt in offener Kommunikation.

Auch dieses Bild wird man wohl so deuten dürfen, daß Schilddrüsenbläschen sich in Bläschen des Adenoms umwandeln.

Ähnliche Bilder fanden sich in derselben Schilddrüse noch in einer gewissen Anzahl; jedoch waren nirgends typische Hitzigsche Bilder mit Schläuchen zu finden. Überall waren die Knötchen, auch diejenigen, die noch keine Kapsel besaßen, keine Verdrängung der Umgebung erzeugt und die Größe eines Sekundärläppchens noch nicht erreicht hatten, aufgebaut von runden, nur selten kommunizierenden Bläschen.

Es würde dies dafür sprechen, daß hier die Metaplasie einen direkteren Weg einschlägt, das Stadium der Hitzigschen Schläuche übersprungen wird, indem die Umwandlung und Vermehrung der Zellen sofort wieder die Konfiguration von runden, allerdings dichter als normal stehender Bläschen herbeiführt.

Diese Bilder veranlassen uns also, die Hitzigsche Ansicht in dieser Hinsicht zu erweitern. Die zuletzt beschriebene Figur gilt aber wohl bloß für die Minderzahl der Fälle. Wir fanden sie nur in einer Schilddrüse; während in der allergrößten Mehrzahl die Entwicklung der Knötchen doch so vor sich geht, wie wir sie eingangs beschrieben haben.

Wir teilen also, gestützt auf die Bilder, die wir beigebracht haben, die Virchowsche Ansicht, daß die Strumaknötchen sich aus dem normalen Epithel entwickeln, allerdings mit der Hitzigschen Modifikation, daß es sich um „eine einfache räumliche Substitution des normalen Gewebes durch Umwandlung der Zellen desselben“ handelt, denn auch wir haben in Stadien, wo noch nicht ein ganzes Sekundärläppchen ergriffen war, keine Verdrängung der Umgebung beobachtet. Auf diese Weise wird ein Sekundärläppchen bzw. oft auch ein ganzes Primärläppchen zum Knötchen umgewandelt. Von nun an aber tun die Stromasepten der Metaplasie Einhalt; das Knötchen vergrößert sich zukünftig nur noch auf die Weise, die wir früher beschrieben haben, indem sein Inneres wächst, die Bläschen und später auch das Stroma sich vermehren. —

Nach Wöflers Ansicht entwickeln sich die Adenome der Schilddrüse (zum Unterschied gegenüber der Hypertrophie) aus embryonalen, atypisch vascularisierten Zellhaufen, die zur Zeit der Geburt in oft reichlicher Menge an der Peripherie der Schilddrüse sich befinden. Deshalb nennt er diese Knoten „foetales Adenom“.

Wir konnten jedoch konstatieren, daß die Knoten überall im Schilddrüsengewebe vorkommen, und zwar setzt der Beginn der makroskopisch sichtbaren Knoten zuerst in den unteren Teilen der Schilddrüse ein, und erst später finden sich auch in den oberen kleinste Knötchen. Wir haben aber nicht beobachten können, daß sie vorzugsweise in der Peripherie der Schilddrüse beginnen. Und das sollte doch der Fall sein, wenn sich daselbst foetale Reste befinden, aus denen sich Knoten entwickeln.

Wölfler beschreibt auch interacinös, d. h. interlobulär, zwischen den Schilddrüsenbläschen gelegene solide Zellhaufen und einzellige Reihen, die leicht an ihrer stärkeren Färbung (mit Karmin) zu erkennen sind, und die er ebenfalls als foetale Überreste auffaßt. Aus ihnen soll sich das über die ganze Schilddrüse gleichmäßig sich erstreckende „Adenoma interacinosum“ (Struma diffusa nach der Hitzigschen Nomenklatur) entwickeln.

Ich konnte in mehreren Schilddrüsen von Individuen zwischen dem 10. und 23. Jahre an der Peripherie wie mehr zentral gelegene Zellhaufen finden, die eventuell dasjenige vorstellen könnten, von dem Wölfler das foetale Adenom ableitet. Nach Wölfler sehen sie am meisten lymphoiden Zellmassen ähnlich, fallen durch ihre lebhaftere Färbung und ihre geringe Vascularisation auf. Ihre Zellen sind rund, die Kerne groß.

Die kleinen Zellhaufen, die ich sah, weichen von dieser Beschreibung etwas ab (Fig. 26, Taf. XXII). Schon bei Lupenvergrößerung fallen sie durch ihre dunkelblaue Färbung auf. Sie haben Durchmesser von 48—96—145  $\mu$  und sind im Stroma teils einzeln, teils zu größeren Gruppen angeordnet. Die Zellen sind sehr dicht angeordnet, unterscheiden sich von denjenigen der bisher beschriebenen Bildungen durch ihre Kleinheit, durch die polyedrische Gestalt ihrer Kerne, die keilförmig und länglich, wie durch gegenseitigen Druck abgeplattet, aussehen können. Eine feinere Struktur ist nicht erkennbar. Diese Häufchen sind solide, und nur in ganz seltenen Schnitten könnte man bei Immersion den Beginn einer Anordnung der Zellen um ein Lumen vermuten. Sollten diese Zellhaufen die Substrate für die von Wölfler als foetale Adenome genannten Knoten darstellen, so sollte man nachweisen können, daß

1. aus ihnen sich wirklich Knötchen entwickeln, und zwar sollte der Nachweis so geschehen, daß, wie Hitzig und wir es getan haben, die ganze Entwicklungskette bildlich aufgeführt wird, und daß

2. diese Zellhaufen wirklich foetalen Ursprungs sind, d. h. sich beim Foetus und Neugeborenen finden.

Zu 1. Diesen Beweis hat Wölfler nicht geleistet; er hat keine Bilder gezeigt, woraus sich schließen lassen könnte, daß

wirklich Knötchen aus den „embryonalen“ Zellhaufen sich entwickeln.

Ich fand am Rande von Läppchen oder in größeren Stromasepten rundliche, meist scharf begrenzte, knötchenförmige Zellhaufen von 200—400  $\mu$  Durchmesser, die wie die vorhin beschriebenen Zellhaufen (Fig. 27, Taf. XXII) auch aus äußerst dicht stehenden kleinen, sehr intensiv gefärbten, meist länglichen und polyedrischen, oft jedoch rundlichen Kernen aufgebaut waren.

Einige bestanden nur aus soliden Zellverbänden, die zum Teil als 7—15  $\mu$  breite, solide, untereinander kommunizierende Zellstränge, wie bei Gitterfiguren, geformt sein konnten, zum Teil waren bei stärkerer Vergrößerung kleinste rundliche Bläschen und kleinste Lumina in den Strängen erkennbar. In anderen Schnitten wiederum überwogen die kleinen rundlichen Bläschen an Zahl die soliden Stränge. Dasselbst fanden sich auch einige größere, hellere und runde Zellkerne.

In einer gleichen Bildung fand ich auch einen länglichen, schmalen Schlauch, dessen Zellen größer, die Kerne zwar auch dunkel aber weniger dicht geordnet waren.

Daß diese runden, scharf begrenzten Bildungen sich weiter zu Knötchen entwickeln, ist wohl höchst wahrscheinlich. Aber ob sie von den vorhin beschriebenen, im Stroma gelegenen, soliden Zellhaufen sich ableiten lassen, scheint mir auch durch diese Bilder nicht genügend erwiesen. Besonders aber nicht, da ich am Rande eines solchen runden Knötchens zwei Bläschen sah, die an Größe, Form und Habitus der Zellen vollkommen mit den Bläschen des umgebenden normalen Schilddrüsengewebes übereinstimmten. Sie enthielten ebenfalls Colloid. Und da die Wand dieser Bläschen solide epitheliale Verbindungen mit den soliden Zellsträngen eingingen, so wäre die Möglichkeit vorhanden, daß die Bläschen den Ausgangspunkt der ganzen Bildung darstellen, womit natürlich der embryonale Charakter hinfällt.

Zu 2. Wölfler selber gesteht, daß es schwer zu entscheiden ist, „ob embryonale Bildungen auch embryonalen Ursprungs seien“, und behauptet sogar auch für das foetale Adenom nur „mit einiger Sicherheit“ den kongenitalen Ursprung.

In fünf foetalen Schilddrüsen aus dem 4., 5., 7. und 8. Monat konnte ich nirgends Zellhaufen finden, die denen auch nur ähnlich gewesen wären, die ich vorhin beschrieben habe. Überall fanden sich in alveolär gebautem Stroma teils solide Epithelzellhaufen (7. Mon. und 4.—5. Mon.), zum größeren Teil aber Bläschen, von meist runder Form, oder längliche gestreckte Bläschen und 30—150  $\mu$  lange, gerade sowohl wie gewundene und verzweigte Schläuche mit einem teils spaltförmigen, teils auch breiteren Lumen (8. Mon.). Auch die runden Bläschen wiesen mannigfache Dimensionen auf, z. B. war bei einem Foetus aus dem 4.—5. Monat in den kleinsten ein Lumen oft kaum sichtbar, in dem größten befand sich retrahiertes vacuolenhaltiges, sonst homogen aussehendes Colloid. Die Epithelzellen waren durchwegs cylindrisch, 12—15  $\mu$  hoch, der Kern meist basal gelegen, in einem Fall auch in verschiedenen Höhen, und hell.

Die größeren Bläschen lagen an der Peripherie der Schilddrüse, während die kleineren Bläschen im Zentrum in dichtester Anordnung waren. Dies widerspricht also dem Verhalten, das Wölfler beschreibt, daß die peripherischen Partien genetisch die jüngsten sind.

Wir konnten auch daselbst keineswegs, wie Wölfler es angibt, das unter der Form von soliden Zellschläuchen und Zellhaufen auftretende, unentwickelte Bildungsmaterial finden. Ebensowenig wie beim Erwachsenen.

Ich kann also keine Beweise für diese Wölflersche Annahme finden und muß demnach auch seine Theorie vom embryonalen Ursprung der Adenomknötchen als eine unbewiesene bezeichnen. Auch die Hitzigschen Anfangsstadien ließen sich nirgends bei foetalen Thyreoideen finden.

Nur an einer Schilddrüse eines Foetus aus dem 4.—5. Monat fanden sich an der Peripherie zwei Hohlräume, der eine rund, mit einem Durchmesser von 70  $\mu$ , der andere länglich mit Durchmessern von 290 : 70  $\mu$ , deren Epithelien höher als diejenigen des umgebenden Gewebes waren, mit basal gelegenen, ovalen Kernen, und die eine Anordnung zu kleinen Falten zeigten, die in das Bläschenlumen hineinragten. Diese Falten waren rein epithelial, ohne Stroma. Ob dieses Bild

mit späteren Knötchen in Zusammenhang gebracht werden kann, ist nicht zu entscheiden. Allerdings ist eine auffallende Ähnlichkeit mit drei Bildern, die Hitzig beschrieben und die er auf Fig. 15 und 16 seiner Arbeit abgebildet hat; diese veranlaßten ihn zu der Vermutung, daß ein größerer Hohlraum durch immer mehr zunehmende Wucherung des Epithels schließlich gänzlich von letzterem angefüllt werden und das Aussehen eines Adenomknötchens annehmen kann.

Sonst aber habe ich nirgends Zellfigurationen gefunden, aus denen ich schließen könnte, daß später in der Pubertätsperiode sich die Hitzigschen Bilder aus ihnen entwickeln werden.

Für die oben erwähnten und in Fig. 26, Taf. XXII abgebildeten Zellhaufen im Stroma wie auch innerhalb der Läppchen habe ich also keinen Beweis finden können, daß es embryonale Reste im Sinne Wölflers sein könnten.

Ihre Lage in stark vermehrtem Stroma, vielfach in der Nähe größerer colloidhaltiger Bläschen, ihre schmale Form, ferner die Kleinheit ihrer Zellen und die intensive Färbung der Kerne lassen andererseits daran denken, ob dies alles nicht Folge einer erlittenen Kompression sein könne.

Die Frage, ob sich aus ihnen Knötchen entwickeln, muß ich offen lassen, da ich den direkten Übergang nirgends sicher finden konnte. Die in Frage kommenden kleinen Knötchen haben allerdings größere Ähnlichkeit mit ihnen, als mit typischen Hitzigschen Bildern.

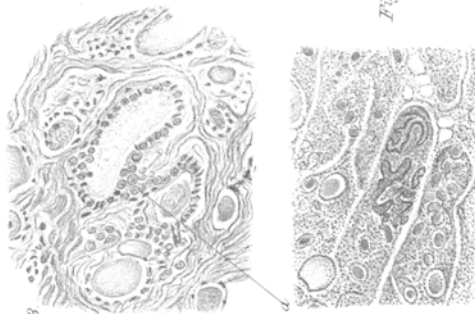
Meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Professor Dr. Th. Langhans, spreche ich auch an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und für die lebenswürdige Unterstützung und Förderung meinen ergebensten Dank aus.

---





*Fig. 1*



*Fig. 3*

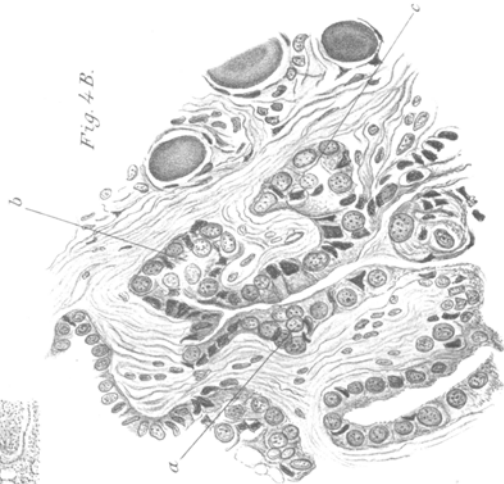


*Fig. 2*

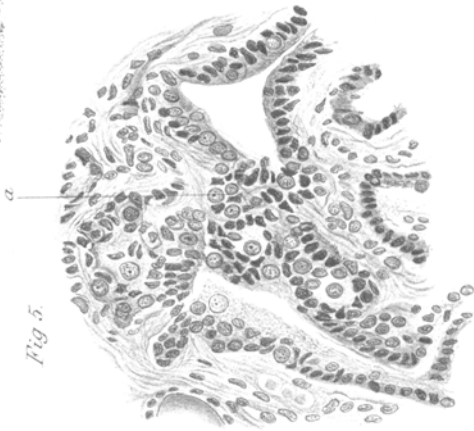


*Fig. 7*

*Fig. 4 A*



*Fig. 4 B.*



*Fig. 5.*

*Fig. 8*

